

**Márcia Lima de Azevedo Monteiro**



**COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DOS MENINGIOMAS: UM  
ESTUDO DE 868 CASOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Neurociências

**Orientadores:** Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença  
Prof. Dr. med., Dr. Phil, Dr. h.c., Gerhard Franz Walter

Recife  
2011

Catálogo na fonte  
Bibliotecária Giseani Bezerra, CRB4-1738

M772c Monteiro, Márcia Lima de Azevedo.  
Comportamento biológico dos meningiomas: um estudo de 868 casos / Márcia Lima de Azevedo Monteiro. – Recife: O autor, 2011.  
203 folhas : il. ; 30 cm.

Orientadores: Gerhard Franz Walter e Marcelo Moraes Valença.  
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS.  
Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, 2011.  
Inclui bibliografia e anexos.

1. Meningioma. 2. Recidiva. 3. Neurofibromatoses. I. Walter, Gerhard Franz (Orientador). II. Valença, Marcelo Moraes (Orientador). III. Título.

616.89 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-139)

**RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA  
DOUTORANDA MÁRCIA LIMA DE AZEVEDO MONTEIRO**

No dia 15 de março de 2011, às 14h, no Auditório Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Valdenilson Ribeiro Ribas, Doutor Professor da Universidade Estadual Vale do Acaraú; Roberto José Vieira de Mello, Doutor Professor do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco; Sandra Lopes de Souza, Doutora Professora do Departamento de Anatomia da Universidade Federal de Pernambuco e Otávio Gomes Lins, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; Marcelo Moraes Valença, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda, MÁRCIA LIMA DE AZEVEDO MONTEIRO sobre a sua Tese intitulada “**COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DOS MENIGIOMAS, UM ESTUDO DE 868 CASOS**” orientada pelos professores Dr. Marcelo Moraes Valença e o Dr. Gerhard Franz Walter. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas	-----
Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello	-----
Profª. Drª. Sandra Lopes de Souza	-----
Prof. Dr. Otávio Gomes Lins	-----
Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença	-----

---

Prof. Dr. Valdenilson Ribeiro Ribas

---

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

---

Profª. Drª. Sandra Lopes de Souza

---

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

---

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença  
Presidente da Banca

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**  
**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**VICE-REITOR**

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. José Thadeu Pinheiro

**DIRETOR SUPERINTENDENTE DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS**

Prof. George da Silva Telles

**CHEFE DO DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA**

Prof. Alex Caetano de Barros

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO**

**COORDENADOR**

Prof. Everton Botelho Sougey

**VICE-COORDENADOR**

Prof<sup>a</sup>. Sandra Lopes de Souza

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ângela Amâncio dos Santos  
Prof<sup>a</sup>. Belmira Lara da S. A. da Costa  
Prof. Everton Botelho Sougey  
Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva  
Prof. Hildo Rocha Cirne de Azevedo Filho  
Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira  
Prof. Lúcio Vilar Rabelo Filho  
Prof. Luiz Ataíde Junior  
Prof. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues  
Prof. Marcelo Moraes Valença  
Prof<sup>a</sup>. Maria Lúcia de Bustamante Simas  
Prof<sup>a</sup>. Maria Lúcia Gurgel da Costa  
Prof. Murilo Costa Lima  
Prof. Otávio Gomes Lins  
Prof. Othon Coelho Bastos Filho  
Prof<sup>a</sup>. Patrícia Maria Albuquerque de Farias  
Prof. Raul Manhães de Castro  
Prof<sup>a</sup>. Sandra Lopes de Souza  
Prof<sup>a</sup>. Sílvia Regina de Arruda Moraes



Ofereço este trabalho a meu *Deus*, o *Deus* dos impossíveis, o *Deus* da Vitória, o *Deus* da força e da luz e a *Jesus* a quem dedico todas as minhas ações sobre a face da Terra nessa minha existência.

A minha mãe, *Maria José de Araújo Lima* que acompanhou todos os passos deste caminho para esta realização e a minha avó *Celina de Araújo Lima (in memoriam)*, a elas que me ensinaram as lições de Força e Fé.



## AGRADECIMENTOS

Agradeço, de todo o meu coração e de todo o meu entendimento, a meu Deus que realizou em minha vida o impossível, que combateu por mim e me sustentou em meu caminho sobre a Terra até o dia de hoje e assim fará até sempre.

Agradeço a Jesus meu mestre e senhor da minha vida, por quem vivo e a quem dedico, juntamente com o Pai, todas as realizações desta minha existência.

Aos seus Mensageiros de Luz que me guiam e protegem.

Ao Divino Espírito Santo que me ilumina em todos os empreendimentos da minha vida.

Agradeço imensamente ao Prof. Gerhardt Franz Walter. Por sua valorosa dedicação e competente orientação. Há anjos sobre a Terra que nos protegem, orientam, auxiliam e conduzem. Ele certamente é um deles. Sem sua ajuda, compreensão, ensinamentos, permissão, apoio, este trabalho não teria sido possível.

A minha mãe, Maria José de Araújo Lima, e a minha avó Celina de Araújo Lima, que me criaram, a elas que foram as melhores mãe e avó que uma criatura pode desejar na Terra, agradeço por seu apoio sempre constantes conselhos, exemplos de força, coragem, perseverança e fé, por terem me ensinado a combater e vencer, com dignidade, ética, certeza, segurança, solidariedade e sobretudo Força com Deus.

Ao Prof. Madjid Samii, ter permitido que eu conhecesse e utilizasse o registro de seus pacientes. Sua destreza e técnica, fizeram deste, um material especial de estudo. Agradeço também por me ter acolhido em Hannover, no Hospital Nordstadt nos meus primeiros anos de treinamento, onde pude acompanhar procedimentos raros e especiais e ampliar a minha compreensão da neurocirurgia.

Ao Professor Marcelo Moraes Valença por aceitar fazer parte da orientação deste trabalho, apesar dos inúmeros compromissos já assumidos em sua agenda, porque eu precisava de um orientador no Brasil. Por seu sacrifício de seu tempo e por sua boa vontade, observações pertinentes e oportunas. Agradeço também por me ter convidado a participar de suas cirurgias no Hospital das Clínicas, proporcionando-me o retorno à neurocirurgia. Por tudo isso, sou-lhe eternamente grata.

Ao Prof. Dr. Everton Botelho Sougey, coordenador do Programa de pós-graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento, por sua disponibilidade em me atender, aconselhar e orientar para que eu pudesse cumprir todas as etapas burocráticas necessárias à



conclusão deste curso. E sobretudo, por sua boa vontade e por seu desejo de que eu conseguisse concluir.

Ao Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello, por sua disponibilidade e boa vontade em ler este manuscrito durante o carnaval de 2011, e me proporcionar torná-lo melhor, por suas observações competentes, por me ter disponibilizado exemplares bibliográficos raros em nosso meio, por seu apoio e sobretudo pela pessoa simples e amiga que ele é, mesmo sendo o melhor neuropatologista dessa cidade e tendo a importância que ele tem.

Ao Dr. Alex Caetano de Barros por me liberar de minhas atividades de rotina para que eu pudesse concluir este trabalho, por me lembrar a urgência de concluí-lo e sobretudo por me ter convidado a fazer parte de sua equipe no Real Hospital Português, onde pude praticar a medicina especializada de alto nível em meu país.

A Sra. Solange, que muito se empenhou em organizar as etapas burocráticas para a defesa desta tese.

Ao Sr. José Humberto da Cruz Beserra, por sua digitação primorosa, disponibilidade, apoio e amizade nas muitas horas de realização deste trabalho.

Ao Prof. Edmilson Mazza e sua esposa Cleide, pelo trabalho estatístico e de construção de tabelas e gráficos. Por sua disponibilidade e acolhimento em sua casa, discussão e trabalho que, às vezes, vararam as madrugadas.

Ao Prof. Dr. Guilherme Robalinho e ao Dr. Hélio Calábria por terem me liberado das atividades no Hospital Português, para que eu pudesse concluir esta tese em tempo hábil.

A Sra. Fátima e Juliana pelo apoio nestes momentos finais de conclusão.

A Márcia e Mércia Vírgino, pelo primoroso trabalho de diagramação desta tese.



## RESUMO

Monteiro MLA. Comportamento biológico dos meningiomas: um estudo de 868 casos. [Tese de Doutorado]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2011.

**Introdução:** Meningiomas são neoplasias, em sua maioria, de apresentação benigna. Podem, no entanto, apresentar recidiva mesmo após remoção radical. A caracterização de meningiomas e o conhecimento de fatores relacionados à recidiva é imprescindível, devido a sua prevalência, importância clínica e às possibilidades de cura através de remoção cirúrgica. **Objetivos:** Caracterizar meningiomas do ponto de vista clínico-patológico e de fatores relacionados a seu tratamento cirúrgico e contribuir para o conhecimento de seu comportamento biológico; determinar a prevalência de recidiva de meningiomas e verificar a influência de determinados fatores sobre a recidiva. **Material e Métodos:** Foram analisados 868 casos de pacientes submetidos à remoção cirúrgica de meningiomas no Hospital Nordstadt, Hannover, Alemanha, de 1978 a 1994, para gênero, distribuição etária, associação a neurofibromatose, multiplicidade, tipo e grau histológico, localização, características de crescimento do tumor e recidiva. Para análise dos resultados foram obtidas distribuições de frequências, teste  $\chi^2$  de igualdade de proporções ao nível de 5,0% e intervalo de confiança de 95,0% para a prevalência de recidiva. **Resultados:** A idade dos pacientes variou de 7 a 85 anos, média e desvio padrão de 53,46 e 13,89 anos, respectivamente. Da 5<sup>a</sup> à 7<sup>a</sup> décadas, concentraram-se 71,7% dos pacientes. A distribuição por gênero foi de 74,0% femininos e 26,0% masculinos. Meningiomas clássicos representaram 94,2% do total; atípicos, 3,8%; e anaplásicos, 1,9%. Em 824 casos, 89,1% eram intracranianos (65,9% basais); 8,5%, espinhais; e 2,4%, crânio-cervicais. A ocorrência associada a neurofibromatose foi de 4,9%; e a multiplicidade, de 6,7%. Aos tumores globóides (84,6%), seguiram-os em placa (6,7%) e os intraósseos (2,4%). Cápsula foi observada em 74,5% dos casos. A remoção foi total em 79,6%. A prevalência de recidivas foi de 16,9% (14,2% a 19,5%) com 95,0% de confiança. O tempo médio entre as recidivas tendeu a diminuir: de 5,68 anos entre a 1<sup>a</sup> remoção e 1<sup>a</sup> recidiva para 0,90 anos entre a 3<sup>a</sup> e a 4<sup>a</sup> recidivas. Em 785 casos, o percentual de recidiva foi de 2,7% em dois anos; 7,2% em 5 anos; 13,1% em 10 anos; 16,3% em 15 e 16,9% em 20 anos. O percentual de recorrência foi mais elevado no gênero masculino (22,1% x 15,1%); aumentou nas 4 primeiras décadas de vida e decresceu da 5<sup>a</sup> à 9<sup>a</sup> décadas; foi menor entre os pacientes acima de 65 anos (3,0% x 20,5%); mais elevado entre os de grau III (71,4%), seguido do grau II (51,7%) e do grau I (15,1%). Percentuais mais elevados de recidiva foram encontrados entre tumores removidos parcialmente (32,7% x 11,5%); entre pacientes portadores de neurofibromatose (38,5% x 15,7%); dentre os múltiplos (34,6% x 15,5%); na presença de infiltração dural (19,6% x 13,1%), óssea (23,6% x 12,9%) e muscular (57,9% x 15,8%); e entre os não capsulados (20,7% x 8,2%). A associação da recidiva foi significativa com gênero, faixa etária, tipo e grau histológico, extensão da remoção, neurofibromatose, multiplicidade, tipo de crescimento, infiltração dural, óssea ou muscular e presença de cápsula com valores de  $P = 0,022$  para gênero,  $P = 0,017$  para infiltração dural e  $P < 0,001$  para as demais variáveis. Para outras variáveis analisadas não se comprovou associação significativa com a recidiva. **Conclusão:** Dos resultados se conclui que os meningiomas são mais frequentes em mulheres, entre a 5<sup>a</sup> e a 7<sup>a</sup> décadas de vida; a maioria é do tipo clássico, grau I, globóide, capsulada; a localização intracraniana é cerca de 10 vezes mais frequente que a espinhal; a base do crânio é uma localização frequente; a remoção total é possível para a maioria dos casos; um percentual considerável recidivou, 16,9% e a taxa de recidiva aumentou com o tempo de seguimento. A recidiva é influenciada por gênero, faixa etária, tipo e grau histológico, extensão da remoção, neurofibromatose, multiplicidade, tipo de crescimento, infiltração dural, óssea ou muscular e presença de cápsula.

Palavras-chave: meningioma; recidiva de meningioma; meningioma intraósseo; meningioma em placa; meningioma múltiplo; meningioma e neurofibromatose.



## ABSTRACT

Monteiro MLA. Study on the biological behavior of meningiomas, an analysis of 868 cases. [PhD Thesis]. Recife. Pernambuco. Brazil: Federal University of Pernambuco; 2011.

**Introduction:** Meningiomas are neoplasias of benign presentation in their majority. However, they can present relapse even after radical removal. The characterization of these neoplasms and knowledge of the factors relating to the surgical treatment and the search for factors related to recurrence of meningiomas is imperative, due to its prevalence, clinical importance and possibility for cure.

**Objective:** To characterize meningiomas from a clinical-pathological point of view and the factors relating to its surgical treatment and to contribute to knowledge of its biological behavior; to determine the prevalence of relapse in meningiomas and to verify the influence of certain factors in relapse.

**Material and Methods:** 868 cases of patients subjected to the surgical removal of meningiomas at Nordstadt Hospital, Hanover, Germany, between 1978 and 1994 were analyzed for gender, age distribution, association with neurofibromatosis, multiplicity, histological type and degree, location, tumor growth characteristics and relapse. For analysis of the results, frequency distributions,  $\chi^2$  proportional equivalence test at a level of 5.0% with a confidence interval of 95.0% for the prevalence of relapse were obtained.

**Results:** Patient age varied from 7 to 85 years, an average and standard deviation of 53.46 and 13.89 years, respectively. 71.7% of the patients were concentrated in the 50-70 age group. Gender distribution was 74.0% female and 26.0% male. Classic meningiomas represented 94.2% of the total; atypical, 3.8%; and anaplastic, 1.9%. Of 824 cases, 89.1% were intracranial (65.9%, basal); 8.5%, spinal; and 2.4%, cranial-cervical. Association with neurofibromatosis was 4.9%; and multiplicity, 6.7%. Globoid tumors (84.6%) were followed by those *en placo* (6.7%) and intraosseous (2.4%). Capsulation was observed in 74.5% of the cases. Removal was total in 79.6%. The prevalence of relapse was 16.9% (14.2% to 19.5%) at 95.0% confidence. The average time between relapses tended to decrease: from 5.68 years between the first removal and the first relapse to 0.90 years between the third and fourth relapses. . In 785 cases, the percentage of relapses was 2.7% within two years; 7.2% within 5 years; 13.1% within 10 years; 16.3% within 15 years and 16.9% within 20 years. The percentage for relapse was higher in the male gender (22.1% x 15.1%); increasing in the first four decades of life and decreasing in the fifth to ninth decades; it was lower in patients over 65 years of age (3.0% x 20.5%); higher in those of degree III (71.4%), following by degree II (51.7%) and by degree I (15.1%). A higher percentage of relapse was found in partially removed tumors (32.7% x 11.5%); in patients with neurofibromatosis (38.5% x 15.7%); in multiples (34.6% x 15.5%); in the presence of dural infiltration (19.6% x 13.1%), bone (23.6% x 12.9%) and muscular (57.0% x 15.8%); and in non-encapsulated (20.7% x 8.2%). The association of relapse was significant with respect to gender, age group, histological type and degree, extent of removal, neurofibromatosis, multiplicity, growth type, dural, bone or muscular infiltration and capsule presence with values of  $P=0.022$  for gender,  $P=0.017$  for dural infiltration and  $P<0.001$  for the other variables. For the other variables analyzed, there was no significant correlation to relapse.

**Conclusion:** From the results, it is concluded that meningiomas are more frequent in women, between 50 and 70 years of age; most are classic in type, degree I, globoid, capsulated; an intracranial is about 10 times more common than a spinal location; the base of the skull is a common location; total removal is possible in most cases; a considerable percentage relapsed 16.9% and the recurrence rate increased with time of follow up . The association of relapse was significant with respect to gender, age group, histological type and degree, extent of removal, neurofibromatosis, multiplicity, growth type, dural, bone or muscular infiltration and capsule presence.

Keywords: meningioma; recurrence and meningioma; intraosseous and meningiomas; children and meningiomas children; multiple meningiomas; placo and meningioma; meningioma and neurofibromatosis.



## LISTA DE GRÁFICOS E QUADROS

<b>Gráfico 1.</b>	Prevalência de recidiva segundo a faixa etária.....	90
<b>Gráfico 2.</b>	Invasividade dos meningiomas atípicos.....	120
<b>Gráfico 3.</b>	Localização dos meningiomas atípicos.....	121
<b>Gráfico 4.</b>	Localização dos meningiomas malignos.....	122
<b>Gráfico 5.</b>	Invasividade dos meningiomas malignos.....	123
<b>Quadro 1.</b>	Nomenclatura dos meningiomas: evolução histórica.....	27
<b>Quadro 2.</b>	Eventos relacionados á historia dos meningiomas.....	28
<b>Quadro 3.</b>	Classificações dos meningiomas.....	31
<b>Quadro 4.</b>	Diagnóstico diferencial radiológico de meningioma.....	40



## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Distribuição dos pacientes entre os gêneros e por faixa etária (em anos).....	77
<b>Tabela 2.</b>	Distribuição relativa dos pacientes em cada gênero por faixa etária (em anos).....	78
<b>Tabela 3.</b>	Classificação dos meningiomas segundo o tipo/grau histológico e o gênero.....	79
<b>Tabela 4.</b>	Distribuição dos meningiomas clássicos segundo o subtipo histológico.....	79
<b>Tabela 5.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo o tipo de crescimento.....	80
<b>Tabela 6.</b>	Avaliação das questões dicotômicas.....	81
<b>Tabela 7.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo a vascularização.....	81
<b>Tabela 8.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo a consistência do tumor	82
<b>Tabela 9.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo o tipo de alteração óssea.....	83
<b>Tabela 10.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo o tipo de invasividade tumoral.....	83
<b>Tabela 11.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo o número de tecidos (osso, dura-máter, músculo e cérebro) invadidos.....	83
<b>Tabela 12.</b>	Ocorrência de meningiomas múltiplos em pacientes com ou sem neurofibromatose .....	84
<b>Tabela 13.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo a localização em relação a linha média.....	85
<b>Tabela 14.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo a localização principal..	86
<b>Tabela 15.</b>	Distribuição dos meningiomas basais segundo a localização específica.....	87
<b>Tabela 16.</b>	Distribuição dos meningiomas não basais segundo a localização específica.....	87
<b>Tabela 17.</b>	Distribuição dos meningiomas espinhais segundo a localização regional.....	88
<b>Tabela 18.</b>	Distribuição dos meningiomas segundo os graus de remoção de Simpson.....	88
<b>Tabela 19.</b>	Avaliação da recidiva segundo a faixa etária em anos, idade por década e gênero.....	89
<b>Tabela 20.</b>	Idade média dos pacientes com meningiomas, tempo de seguimento, intervalo entre a primeira cirurgia e a primeira recorrência, intervalo entre as recidivas.....	91
<b>Tabela 21.</b>	Recidiva, tipo e subtipo histológicos dos meningiomas.....	92
<b>Tabela 22.</b>	Recidiva segundo: localização regional e lado da localização.....	93
<b>Tabela 23.</b>	Recidiva e localização principal.....	94
<b>Tabela 24.</b>	Recidiva em meningiomas basais.....	95
<b>Tabela 25.</b>	Recidiva e localizações não basais e espinhais, número de cirurgias, extensão da primeira remoção e tempos cirúrgicos da 1ª cirurgia.....	96
<b>Tabela 26.</b>	Recidiva segundo a ocorrência de neurofibromatose e de meningiomas múltiplos, e tipo de crescimento do tumor.....	97



<b>Tabela 27.</b>	Recidiva e tipo de infiltração (dural, óssea, muscular e cerebral).....	98
<b>Tabela 28.</b>	Recidiva e consistência do tumor.....	98
<b>Tabela 29.</b>	Ocorrência de recidiva e presença de cápsula, calcificação e tipo de vascularização.....	99
<b>Tabela 30.</b>	Idade (em anos) e tempo de seguimento (em meses) dos pacientes com meningioma por faixa etária.....	100
<b>Tabela 31.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o gênero e faixa etária (em anos).....	100
<b>Tabela 32.</b>	Distribuição dos pacientes segundo os tipos/graus histológicos do tumor e a faixa etária (em anos).....	101
<b>Tabela 33.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o subtipo dos meningiomas benignos e a faixa etária (em anos).....	101
<b>Tabela 34.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a extensão da remoção e a faixa etária (em anos).....	102
<b>Tabela 35.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de recidiva e o número de recidivas por faixa etária (em anos).....	102
<b>Tabela 36.</b>	Distribuição dos pacientes segundo as variáveis: ocorrência de neurofibromatose e meningiomas múltiplos por faixa etária (em anos).....	103
<b>Tabela 37.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a recorrência de meningiomas múltiplos por faixa etária (em anos).....	104
<b>Tabela 38.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o tipo de crescimento do tumor por faixa etária (em anos).....	104
<b>Tabela 39.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o tipo de infiltração por faixa etária (em anos).....	105
<b>Tabela 40.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a consistência do tumor por faixa etária (em anos).....	105
<b>Tabela 41.</b>	Distribuição dos pacientes segundo presença de cápsula, vascularização e calcificação por faixa etária (em anos).....	106
<b>Tabela 42.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a alteração óssea por faixa etária (em anos).....	106
<b>Tabela 43.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização regional por faixa etária (em anos).....	107
<b>Tabela 44.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização em relação à linha média por faixa etária (em anos).....	107
<b>Tabela 45.</b>	Localização dos meningiomas em pacientes até 20 anos.....	107
<b>Tabela 46.</b>	Idade média (em anos) dos pacientes até 69 anos e após 70 anos	108
<b>Tabela 47.</b>	Frequências de pacientes do gênero feminino segundo a faixa etária (em anos).....	108
<b>Tabela 48.</b>	Distribuição dos pacientes segundo os graus histológicos do tumor e a faixa etária (em anos).....	109
<b>Tabela 49.</b>	Distribuição dos pacientes segundo os subtipos de meningiomas benignos e a faixa etária (em anos).....	109
<b>Tabela 50.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a extensão da primeira remoção e a faixa etária (em anos).....	110
<b>Tabela 51.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência e o número de recidivas por faixa etária (em anos).....	110



<b>Tabela 52.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a associação a neurofibromatose e a ocorrência de meningiomas múltiplos por faixa etária (em anos).....	111
<b>Tabela 53.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o tipo de crescimento do tumor por faixa etária (em anos).....	112
<b>Tabela 54.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o tipo de infiltração do tumor por faixa etária (em anos).....	112
<b>Tabela 55.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a consistência do tumor por faixa etária (em anos).....	113
<b>Tabela 56.</b>	Distribuição dos pacientes segundo presença de cápsula, vascularização e a presença de calcificação por faixa etária (em anos).....	113
<b>Tabela 57.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a alteração óssea por faixa etária (em anos).....	114
<b>Tabela 58.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a remoção por faixa etária (em anos).....	115
<b>Tabela 59.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a multiplicidade de meningiomas por faixa etária (em anos).....	115
<b>Tabela 60.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização regional por faixa etária (em anos).....	116
<b>Tabela 61.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização específica por faixa etária (em anos).....	117
<b>Tabela 62.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização na base do crânio por faixa etária (em anos).....	118
<b>Tabela 63.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização não basal por faixa etária (em anos).....	118
<b>Tabela 64.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização espinhal por faixa etária (em anos).....	119
<b>Tabela 65.</b>	Idade média (em anos) em relação à neurofibromatose, intervalo (em meses) entre a primeira cirurgia e a primeira recorrência, e entre as recidivas, e tempo de seguimento (em meses).....	124
<b>Tabela 66.</b>	Ocorrência de neurofibromatose segundo o gênero.....	125
<b>Tabela 67.</b>	Ocorrência de neurofibromatose segundo os tipos/graus histológicos do tumor.....	125
<b>Tabela 68.</b>	Ocorrência de neurofibromatose segundo o subtipo histológico dos meningiomas clássicos.....	126
<b>Tabela 69.</b>	Distribuição da neurofibromatose segundo as variáveis: localização regional, lado da localização e remoção segundo Simpson.....	127
<b>Tabela 70.</b>	Avaliação da neurofibromatose segundo as variáveis: recidiva, meningiomas múltiplos, tipo de crescimento do tumor e número de recidivas.....	128
<b>Tabela 71.</b>	Avaliação da neurofibromatose segundo a consistência do tumor.....	129
<b>Tabela 72.</b>	Avaliação da neurofibromatose segundo a presença de cápsula, vascularização e calcificação.....	130
<b>Tabela 73.</b>	Distribuição dos meningiomas associados à neurofibromatose segundo a localização específica.....	131
<b>Tabela 74.</b>	Avaliação da neurofibromatose segundo a alteração óssea.....	132



<b>Tabela 75.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o gênero e a multiplicidade de meningiomas.....	133
<b>Tabela 76.</b>	Distribuição dos pacientes segundo os graus histológicos do tumor e a multiplicidade de meningiomas.....	133
<b>Tabela 77.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o subtipo histológico dos meningiomas benignos e a multiplicidade de meningiomas.....	134
<b>Tabela 78.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o número de tempos cirúrgicos da primeira remoção e a multiplicidade de meningiomas.....	135
<b>Tabela 79.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a completude da primeira remoção e a multiplicidade de meningiomas.....	135
<b>Tabela 80.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a primeira recidiva e a multiplicidade de meningiomas.....	136
<b>Tabela 81.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de neurofibromatose e a multiplicidade de meningiomas.....	136
<b>Tabela 82.</b>	Distribuição dos pacientes segundo o número de recidivas e a multiplicidade de meningiomas.....	137
<b>Tabela 83.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração dural e a multiplicidade de meningiomas.....	137
<b>Tabela 84.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração óssea e a multiplicidade de meningiomas.....	138
<b>Tabela 85.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração cerebral e a multiplicidade de meningiomas.....	138
<b>Tabela 86.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração cerebral e a multiplicidade de meningiomas.....	139
<b>Tabela 87.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a consistência do tumor e a multiplicidade de meningiomas.....	139
<b>Tabela 88.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de cápsula e a multiplicidade de meningiomas.....	140
<b>Tabela 89.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a vascularização e a multiplicidade de meningiomas.....	140
<b>Tabela 90.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a presença de calcificação e a multiplicidade de meningiomas.....	141
<b>Tabela 91.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a alteração óssea e a multiplicidade de meningiomas.....	142
<b>Tabela 92.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a remoção segundo Simpson e a multiplicidade de meningiomas.....	142
<b>Tabela 93.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização regional e a multiplicidade de meningiomas.....	143
<b>Tabela 94.</b>	Distribuição dos pacientes segundo a localização específica e a multiplicidade de meningiomas.....	144
<b>Tabela 95.</b>	Estatística das variáveis idade (em anos), tempo entre a primeira cirurgia e a primeira recidiva, tempo entre as recidivas, tempo de seguimento (em meses).....	146



## SUMÁRIO

<b>1. APRESENTAÇÃO.....</b>	<b>19</b>
<b>2. REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>20</b>
2.1 Meningiomas.....	20
2.1.1 Definição.....	20
2.1.2 Epidemiologia.....	20
2.1.3 Frequência.....	20
2.1.4 Distribuição por gênero e por idade.....	21
2.1.5 Localizações.....	23
2.2 Considerações históricas.....	24
2.2.1 Nomenclatura.....	24
2.2.2 Histogênese.....	29
2.2.3 Classificação.....	29
2.2.4 Características macroscópicas de crescimento dos meningiomas.....	31
2.2.5 Consistência e cor.....	31
2.2.6 Frequência de subtipos histológicos.....	31
2.2.7 Tipos e subtipos histológicos.....	33
2.2.7.1 <i>Meningiomas atípicos e malignos</i> .....	32
2.2.7.2 <i>Meningiomas secretórios</i> .....	32
2.2.7.3 <i>Meningiomas rabdóides</i> .....	34
2.2.7.4 <i>Meningiomas de células claras</i> .....	35
2.2.7.5 <i>Meningiomas angiomatosos</i> .....	35
2.2.8 Dediferenciação.....	36
2.2.9 Metástases em meningiomas.....	36
2.2.10 Diagnóstico diferencial radiológico.....	37
2.2.11 Etiopatogenia dos meningiomas.....	38
2.2.12 Trauma.....	40
2.2.13 Radiação ionizante.....	42
2.2.14 Meningiomas múltiplos radioinduzidos.....	44
2.2.15 Meningiomas e hormônios esteróides.....	44
2.2.16 Exposição hormonal e risco de desenvolvimento de meningioma em mulheres.....	44
2.2.17 Meningiomas múltiplos.....	47
2.2.18 Meningiomas e neurofibromatose.....	49
2.2.19 Meningiomas múltiplos e recidiva.....	49
2.2.20 Recidivas de meningiomas.....	50
2.2.21 Meningiomas múltiplos e recidiva.....	51
2.2.22 Frequência de recidiva.....	52
2.2.23 Gênero e recidiva.....	53
2.2.24 Localização e recidiva.....	54
2.2.3 Características histológicas e recidiva.....	57



2.2.3.1 <i>Recidiva e subtipo histológico</i> .....	59
2.2.3.2 <i>Recidiva e tipo histológico</i> .....	60
2.2.3.3 <i>Extensão da remoção e recidiva</i> .....	61
2.2.3.4 <i>Tempo para recidiva</i> .....	62
2.2.3.5 <i>Fatores preditivos de recidiva após tratamento cirúrgico</i> .....	63
2.2.3.6 <i>Tratamento de meningiomas inoperáveis e recidivados da base do crânio</i> ...	66
2.2.3.7 <i>Tipo histológico e recidiva</i> .....	67
2.2.3.7.1 <i>Meningiomas atípicos</i> .....	67
2.2.3.7.2 <i>Meningiomas malignos</i> .....	68
2.2.3.7.3 <i>Ki 67 e recidiva</i> .....	68
<b>3 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>72</b>
<b>4 OBJETIVOS</b> .....	<b>74</b>
4.1 <i>Objetivo geral</i> .....	74
4.2 <i>Objetivos específicos</i> .....	74
<b>5 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>75</b>
5.1 <i>Desenho, período e local do estudo</i> .....	75
5.2 <i>Descrição da amostra</i> .....	75
5.3 <i>Processamento e análise dos dados</i> .....	76
<b>6 RESULTADOS</b> .....	<b>77</b>
6.1 <i>Estudo das características dos meningiomas</i> .....	77
6.1.1 <i>Distribuição etária e por gênero</i> .....	77
6.1.2 <i>Distribuição por tipos/graus histológicos</i> .....	78
6.1.3 <i>Distribuição dos subtipos histológicos dos meningiomas benignos</i> .....	79
6.1.4 <i>Tipo de crescimento</i> .....	80
6.1.5 <i>Presença de cápsula</i> .....	81
6.1.6 <i>Vascularização</i> .....	81
6.1.7 <i>Consistência</i> .....	82
6.1.8 <i>Presença de calcificação</i> .....	82
6.1.9 <i>Presença de alterações ósseas</i> .....	82
6.1.10 <i>Invasidade tumoral</i> .....	83
6.1.11 <i>Associação a neurofibromatose</i> .....	84
6.1.12 <i>Multiplicidade de meningiomas</i> .....	84
6.1.13 <i>Localização dos meningiomas em relação à linha média</i> .....	84
6.1.14 <i>Localização dos meningiomas em relação ao eixo craniocaudal</i> .....	85
6.1.15 <i>Localizações específicas dos meningiomas</i> .....	85
6.1.16 <i>Extensão da remoção</i> .....	88
6.1.17 <i>Recidiva</i> .....	88
6.2 <i>Estudo sobre a recidiva</i> .....	89
6.2.1 <i>Recidiva e gênero</i> .....	91
6.2.2 <i>Tipo/grau histológico e recidiva</i> .....	91



6.2.3	Localização e recidiva.....	92
6.2.4	Recidiva e neurofibromatose.....	97
6.3	Estudo de meningiomas em pacientes até 20 anos de idade.....	100
6.3.1	Distribuição segundo o gênero.....	100
6.3.2	Distribuição segundo os tipos graus e subtipos histológicos.....	100
6.3.3	Remoção cirúrgica dos meningiomas em pacientes até 20 anos.....	102
6.3.4	Recidiva dos meningiomas em pacientes até 20 anos.....	102
6.3.5	Ocorrência de neurofibromatose em pacientes até 20 anos.....	103
6.3.6	Multiplicidade de meningiomas em pacientes até 20 anos.....	103
6.3.7	Tipo de crescimento do tumor em pacientes até 20 anos.....	104
6.3.8	Invasividade tumoral em pacientes até 20 anos.....	104
6.3.9	Consistência dos meningiomas em pacientes até 20 anos.....	105
6.3.10	Presença de cápsula, vascularização e calcificação em pacientes até 20 anos	105
6.3.11	Alterações ósseas presentes em meningiomas em pacientes até 20 anos.....	106
6.3.12	Localização dos meningiomas em pacientes até 20 anos.....	106
6.4	Estudo de meningiomas em pacientes com 70 ou mais anos.....	108
6.4.1	Distribuição por gênero de pacientes com 70 ou mais anos.....	108
6.4.2	Tipo histológico em pacientes a partir dos 70 anos.....	108
6.4.3	Distribuição dos subtipos histológicos em pacientes a partir dos 70 anos.....	109
6.4.4	Extensão da remoção em pacientes a partir dos 70 anos.....	110
6.4.5	Recidiva em pacientes a partir dos 70 anos.....	110
6.4.6	Neurofibromatose em pacientes com meningioma a partir dos 70 anos .....	111
6.4.7	Meningiomas múltiplos em pacientes a partir dos 70 anos.....	111
6.4.8	Forma de crescimento dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos...	111
6.4.9	Infiltração dural, óssea, muscular e cerebral em pacientes a partir dos 70 anos.....	112
6.4.10	Consistência dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos de idade...	113
6.4.11	Presença de cápsula entre os meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos.....	113
6.4.12	Vascularização e calcificação em meningiomas de pacientes a partir dos 70 anos de idade.....	114
6.4.13	Alterações ósseas em pacientes portadores de meningiomas acima dos 70 anos de idade.....	114
6.4.14	Extensão da remoção segundo Simpson em pacientes a partir dos 70 anos....	114
6.4.15	Multiplicidade de meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos.....	115
6.4.16	Localização regional dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos.....	115
6.4.17	Localização dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos.....	116
6.4.18	Meningiomas espinhais em pacientes a partir dos 70 anos.....	116
6.5	Estudo dos meningiomas atípicos.....	119
6.6	Estudo dos meningiomas malignos.....	120
6.7	Estudo de meningioma e neurofibromatose.....	122
6.7.1	Distribuição etária.....	124
6.7.2	Distribuição por gênero.....	124



6.7.3 Distribuição por tipo/ grau histológico.....	125
6.7.4 Extensão da remoção.....	126
6.7.5 Recidiva x neurofibromatose.....	127
6.7.6 Meningiomas múltiplos e neurofibromatose.....	128
6.7.7 Tipo de crescimento do tumor.....	128
6.7.8 Número de recidivas.....	129
6.7.9 Consistência dos meningiomas e neurofibromatose.....	129
6.7.10 Presença de cápsula e neurofibromatose.....	129
6.7.11 Presença de calcificações e neurofibromatose.....	130
6.7.12 Vascularização dos meningiomas e neurofibromatose.....	130
6.7.13 Localização e neurofibromatose.....	130
6.7.14 Intervalo entre as recidivas.....	132
6.7.15 Alterações ósseas e neurofibromatose.....	132
6.8 Estudo sobre meningiomas múltiplos.....	133
6.8.1 Distribuição por gênero de meningiomas múltiplos.....	133
6.8.2 Grau histológico e multiplicidade de meningiomas.....	133
6.8.3 Multiplicidade de meningiomas e número de tempos cirúrgicos da primeira remoção.....	134
6.8.4 Completude da primeira remoção e multiplicidade de meningiomas.....	135
6.8.5 Multiplicidade de meningiomas e recidiva tumoral.....	136
6.8.6 Ocorrência de neurofibromatose e multiplicidade de meningiomas.....	136
6.8.7 Número de recidivas e multiplicidade de meningiomas.....	137
6.8.8 Infiltração de tecidos subjacentes e multiplicidade de meningiomas.....	137
6.8.9 Consistência e multiplicidade de meningiomas.....	139
6.8.10 Presença de cápsulas em meningiomas múltiplos.....	140
6.8.11 Vascularização em meningiomas múltiplos.....	140
6.8.12 Calcificação em meningiomas múltiplos .....	141
6.8.13 Alterações ósseas e multiplicidade de meningiomas.....	141
6.8.14 Extensão da remoção segundo Simpson e multiplicidade de meningiomas....	142
6.8.15 Localização regional e meningiomas múltiplos.....	143
6.8.16 Localização específica dos meningiomas múltiplos.....	143
6.8.17 Idade e multiplicidade de meningiomas.....	144
6.8.18 Intervalo entre as recidivas.....	145
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>147</b>
7.1 Idade média.....	147
7.2 Distribuição dos meningiomas entre os gêneros por faixa etária.....	147
7.3 Frequência de recidiva.....	148
7.4 Idade média e recidiva.....	148
7.5 Recidiva e faixa etária.....	149
7.6 Recidiva por década.....	149
7.7 Recidiva e gênero por faixa etária.....	150
7.8 Recidiva e extensão da remoção.....	150
7.9 Localização dos meningiomas.....	151



7.10 Recidiva e localização.....	151
7.11 Fatores preditivos de recidiva.....	151
7.12 Características macroscópicas do tumor e recidiva.....	152
7.12.1 Presença de cápsula.....	152
7.12.2 Presença de cápsula e recidiva.....	153
7.12.3 Tipos de crescimento do tumor.....	153
7.12.4 Tipo de crescimento e recidiva.....	154
7.12.5 Presença de calcificação.....	154
7.12.6 Presença de calcificação e recidiva.....	155
7.12.7 Alterações ósseas.....	155
7.12.8 Alterações ósseas e recidiva.....	156
7.12.9 Consistência.....	156
7.12.10 Consistência do tumor e recidiva.....	157
7.12.11 Vascularização.....	157
7.12.12 Vascularização e recidiva.....	157
7.12.13 Invasividade.....	158
7.12.14 Invasividade tumoral e recidiva.....	159
7.13 Distribuição dos tipos histológicos.....	160
7.14 Distribuição dos subtipos histológicos.....	160
7.15 Distribuição dos tipos/graus histológico nos gêneros.....	161
7.16 Subtipos histológicos e idade.....	161
7.17 Subtipos histológicos e recidiva.....	162
7.18 Recidiva e tipo / grau histológico.....	162
7.19 Recidiva e malignidade.....	163
7.20 Neurofibromatose, meningioma múltiplo e tipo histológico.....	163
7.21 Multiplicidade de meningiomas.....	163
7.22 Recidiva e neurofibromatose.....	164
7.23 Recidiva e multiplicidade de meningiomas.....	164
<b>8. CONCLUSÕES.....</b>	<b>165</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>168</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>193</b>



## 1 APRESENTAÇÃO

Este é um estudo de caso descritivo retrospectivo longitudinal de pacientes portadores de meningiomas submetidos a cirurgia como primeira opção de tratamento.

Foi realizada uma avaliação epidemiológica e estatística das características clínicas dos meningiomas.

A origem de uma única instituição, a uniformidade da técnica cirúrgica, a taxa de remoção atingida decorrente da *expertise* dos cirurgiões *seniors*, a frequência das localizações da base do crânio, o longo *follow up* dos pacientes que permitiu o estudo da recidiva, além da *expertise* dos patologistas responsáveis pela classificação histológica, fazem desta uma amostra singular. Sua casuística lhe confere valor epidemiológico.

Foi avaliada a distribuição etária e por gênero dos pacientes, o tipo histológico e a variabilidade de subtipos dos meningiomas, suas características de crescimento, aspectos importantes intraoperatoriamente, como presença de cápsula e calcificação, vascularização e consistência, invasão de tecidos subjacentes.

Foi feita uma extensa avaliação da localização dos pacientes e dos graus de ressecção atingidos. A frequência e o intervalo entre as recidivas foram revistos. As características intrínsecas ao tumor e ao paciente, que interferem na recidiva foram identificadas.

Atenção especial foi dada ao grupo de pacientes até 20 anos, no que concerne à recidiva por ser a ocorrência de meningioma rara nesta faixa etária.

A associação a neurofibromatose tipo 2 de meningiomas múltiplos e as características que acompanham a multiplicidade de meningiomas foram analisadas.

Aspectos do diagnóstico diferencial dos meningiomas da base do crânio foram abordados.

A distribuição dos tipos e subtipos histológicos nas faixas etárias e suas frequências de recidiva, bem como a importância prognóstica dos meningiomas atípicos e malignos foi avaliada.

O estudo ora apresentado foi realizado no Departamento de Neuropatologia da Escola Superior de Medicina de Hannover, Alemanha, sob a orientação do Prof. Dr. PhD Dr. Med. Gerhard Franz Walter. No Brasil, conta com a orientação do Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença.

Este estudo espera contribuir para o conhecimento do comportamento biológico dos meningiomas e particularmente dos fatores que influenciam a sua recidiva.



## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Meningiomas

#### 2.1.1 Definição

Os meningiomas são tumores originários de células meningoteliais (aracnoideas) que se encontram caracteristicamente em íntima relação com a superfície interna da dura mater (PERRY *et al.*, 2007).

#### 2.1.2 Epidemiologia

A incidência de meningiomas sintomáticos definida em estudos populacionais é de 1 a 2,8 / 100.000 habitantes (ROHRINGER *et al.*, 1989).

A incidência de meningiomas malignos em estudos baseados na comunidade foi acessada pela primeira vez por Robringer *et al.*, (1989). Eles observaram 0,17 casos de meningiomas malignos / 100.000 habitantes e uma incidência de 2,3 / 100.000 para todos os meningiomas.

#### 2.1.3 Frequência

A maioria das séries que relatam a frequência dos meningiomas são originárias de departamentos de patologia ou de clínicas especializadas em neurocirurgia e são influenciadas pelos métodos de diagnóstico empregados. Os estudos que se baseiam na comunidade são ainda raros.

Os meningiomas são o segundo tumor mais frequente do sistema nervoso central.

A frequência de meningiomas entre tumores intracranianos tem variado, nas diversas séries, de 13 a 20%.

Cushing & Eisenhardt (1938) encontraram entre 2.203 tumores intracranianos, 13,4% de meningiomas. Na série de Olivecrona (1947), os meningiomas compreendiam 18,4% de 3.256 tumores intracranianos.

Kernoham & Sayre (1952) relataram uma frequência de 17,2% de meningiomas entre todos os tumores do sistema nervoso central.

Essbach (1943) observou uma frequência de 14,3% de meningiomas entre 6.116 tumores intracranianos.



Zülch (1975) relatou 16,6% de meningiomas em uma série de 9000 tumores cerebrais.

Raaf & Parsons (1971), relataram 12,9% de meningiomas entre 1.094 tumores intracranianos, e Jaenich *et al.*, (1976), observaram 19,3%.

Bofin (1971), observou 13,7 de meningiomas em uma série de 484 tumores do sistema nervoso central intracranianos.

Meningiomas espinhais são menos frequentes que os intracranianos.

Dentre os meningiomas de sua série Russel & Rubinstein (1989), observaram 12% de meningiomas em localização espinhal e Cushing (1932), relatou 6,2%.

Considerando a localização espinhal, os meningiomas são um dos tumores mais frequentes (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1989).

Essbach (1943) encontrou 32% de meningiomas entre 888 tumores espinhais.

Kernohan & Sayre (1952) encontraram 254 meningiomas (25,9%) entre 979 tumores intraespinhais.

#### 2.1.4 Distribuição por gênero e por idade

Os meningiomas são mais frequentes nas décadas médias da vida e apresentam um predomínio pelo gênero feminino: 2 a 3 pacientes são do gênero feminino para 1 do gênero masculino.

Cushing (1932) já observara que os meningiomas acometem os homens mais tardiamente que as mulheres. Ele relatou uma idade média 46,6 anos, com média de 52 anos para pacientes do gênero masculino e 42 anos para pacientes do gênero feminino.

Em uma série de 1.238 pacientes tratados cirurgicamente para meningiomas, a idade média foi de 50,56 ( $\pm$  10,9) anos para tumores intracranianos e 60,98 ( $\pm$  6,5) anos para tumores espinhais. A razão entre o gênero feminino e o masculino foi de 2,4: 1 para todos os meningiomas; de 2:1 para os intracranianos; e muito mais alta para os tumores espinhais; 10:1 (JELLINGER; SLOVIK, 1975).

Entre 256 casos operados, Skullerud & Löken (1974), observaram uma idade média à admissão de 51,2 ( $\pm$  0,9) anos e um predomínio do gênero feminino sobre o masculino de 1,5:1, com 60,5% de pacientes do gênero feminino.

Adegbite *et al.*, (1983), observaram em um grupo de 114 pacientes com meningiomas a idade de apresentação à primeira cirurgia de 1 ano e 5 meses a 82 anos, média de 55,5 anos,



com um pico de frequência na 6ª e 7ª décadas de vida e um predomínio do gênero feminino (62,3%), resultando em uma taxa entre os gêneros de 1,7: 1.

Meningiomas são raros em crianças e adolescentes e mais raros ainda em infantes. (CUSHING; EISENHARDT, 1938; MENDIRATTA *et al.*, 1967; MATSON, 1969, DEEN *et al.*, 1982; PERRY *et al.*, 2001). Até 1980 haviam sido relatados apenas 16 casos na literatura (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1989). Representam menos de 2% de todos os meningiomas.

Entre 313 casos de pacientes com meningiomas, Cushing & Eisenhardt (1938), encontraram apenas seis pacientes, (1,9%) menores de 21 anos de idade.

Mendiratta *et al.*, (1968), citado por Deen *et al.*, (1982), revisando 15 grandes séries de tumores intracranianos em crianças, encontraram apenas 38 meningiomas (1,5%) entre 2.620 tumores.

Matson (1969) relatou apenas 3 meningiomas, (0,4%) em crianças menores de 14 anos em uma série de 750 tumores intracranianos.

A série de Deen *et al.*, (1982) continha seis pacientes com meningiomas (2,5%) entre 240 pacientes com tumores intracranianos antes dos 21 anos de idade. Entre 2.456 meningiomas em pacientes de todas as idades, aqueles autores relataram 41 (1,7%) meningiomas intracranianos e intraorbitários em crianças.

Black *et al.*, (1993) afirmaram que pacientes do gênero masculino predominam no grupo pediátrico de portadores de meningiomas. Russel & Rubinstein (1989), no entanto, afirmam apenas que o predomínio de pacientes do gênero feminino não parece existir no grupo pediátrico.

Numa série de 51 pacientes portadores de meningiomas mais jovens que 21 anos de idade, foi verificada uma taxa de 1:1 entre os gêneros para meningiomas intracranianos e espinhais. A idade média foi de 15,2 anos, variando de 7 a 20 anos, onde 11 pacientes eram mais jovens que 13 anos de idade (DEEN *et al.* 1982).

Lakhdar *et al.*, (2010) relataram sobre 21 pacientes com meningioma antes dos 16 anos de idade. Houve um predomínio de pacientes do gênero masculino, 13 meninos e 8 meninas. Neurofibromatose estava associada em um paciente. Encontraram 47% dos meningiomas na convexidade, 24% na região parassagitais e 19% na base do crânio; 9,5% (2) eram intraventriculares. Dos meningiomas, 62% eram grau I e 24% grau II. Ressecção total foi atingida em 47% (Simpson 1). O *follow up* médio foi de 33 meses (6 a 120 meses). A taxa de recidiva foi de 33%. O diâmetro do tumor foi de 3 a 10 cm (média 6,6 cm). Componente cístico foi encontrado em 24% dos casos. Os autores concluíram que os meningiomas são maiores no grupo pediátrico que nos adultos, que há um predomínio de pacientes do gênero



masculino com alta incidência de componente cístico e de meningioma de alto grau, o que explicaria os índices elevados de recidiva.

### 2.1.5 Localizações

A localização dos meningiomas acompanha a localização das vilosidades aracnoideas (AOYAGI; KYUNO, 1912). As localizações de maior frequência das vilosidades aracnoideas são, em ordem decrescente de frequência: parasagital, seio cavernoso, tubérculo selar, lâmina cribiforme, forame magno e tórula.

No canal espinhal as vilosidades aracnoideas são encontradas na saída das raízes nervosas na região de encontro entre as membranas pia-máter e aracnoide, onde se localizam preferencialmente os meningiomas espinhais.

As localizações mais frequentes são o seio sagital superior, a asa do esfenoide, a goteira do olfatório, o tubérculo selar, a região supraselar e paraselar, a bainha do nervo óptico, o aspecto posterior do osso petroso (ângulo ponto cerebelar), na margem do seio sigmóide na borda livre do tentório ou no forame magno. São raros na região pineal (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1989).

Em uma numerosa série de 1.238 meningiomas, 79,8% (989 tumores) eram intracranianos, 3,3% (41) intraorbitários, e 16,9% (208), espinhais (JELLINGER; SLOWIK, 1975). Dos 989 tumores intracranianos, 45,8% (460) estavam localizados na convexidade; 19,7% (194) estavam situados na foice e na região parassagital; 24,2% (239) situavam-se na base do crânio, 8,3, na goteira olfatória; 5,1% eram supraselares; 10,8 % estavam na asa do esfenoide; 9,1 estavam situados na fossa posterior e no tentório; e 0,6% eram intraventriculares. Os tumores de convexidade occipital representavam 3,8% do total de tumores (JELHINGER; SLOWIK, 1975).

A asa do esfenoide foi a localização mais frequente em uma série de 144 pacientes portadores de meningiomas relatada por Adegbite *et al.*, (1983), seguida da convexidade, com 21,1% e da região parassagital, com 14,9%. Na base do crânio se localizavam 42,1% de todos os tumores (7% no tubérculo selar, na sela e região paraselar; 7% na goteira do olfatório; 4,4% no teto da órbita e 23,7% na asa do esfenoide). Os tumores da fossa média eram 4,4% do total dos tumores; os da fossa posterior eram 7,9%. Os meningiomas do tentório representavam 2,6% dos tumores. Os autores relataram dois casos (1,8%) de meningiomas múltiplos.



Entre 75 meningiomas relatados por Bofin (1966), 61 (81,3%) eram intracranianos e 14 (18,7%) espinhais.

Entre 51 meningiomas encontrados em crianças menores de 21 anos, 38 (74,5%) eram intracranianos, três (5,9%) intraorbitários, e dez (19,6%) intraespinhais. Dos intracranianos, 31 (81,6%) eram supratentoriais e 7 (18,42%), infratentoriais. Foram observados dois meningiomas intraventriculares (3,9%), os dois localizados no ventrículo lateral esquerdo. Nenhum dos 10 meningiomas espinhais eram extradurais. Dentre os meningiomas de canal espinhal, 9,8% eram torácicos, 5,9% cervicais, e dois casos (3,9%) eram lombares (DEEN *et al.*, 1982).

Muito raramente, meningiomas primários podem nascer na camada subcutânea da pele, em qualquer lugar do corpo (SHUANGSHOT, 1991).

## 2.2 Considerações históricas

### 2.2.1 Nomenclatura

A primeira descrição do tumor hoje conhecidos como meningioma foi feita 1774 por Antoine Louis em sua “Mémoire sur les tumeurs fongueues de la dura- mère” , que os denominou *fungus durae matris*.

O termo meningioma foi utilizado pela primeira vez em 1922 por Harvey Cushing em sua aula professoral em Cavendish publicada na revista Brain. Cushing argumentava que já tendo recebido uma infinidade de nomes, era imperativo resumir esses tumores, de aparência impressionante e características diversas, sob uma denominação simples que ao tempo em que indicasse a sua origem nas meninges, não implicasse em comprometimento quanto a sua histogênese.

“The tumors under consideration have long masqueraded under so many guises that it is well-nigh impossible, historically, to do them justice...the striking and characteristic intracranial growths we are considering, have become so obscured by a multiplicity of designations that it is highly desirable to rescue and to re-assemble them under some simple caption. It would seem best to sweep all these terms aside and adopt a label which is simple, and at the same time non-committal, except in so far as it indicates that the growths in question arise from the meninges. For this purpose the term meningothelioma was first proposed, but it has, on further consideration, been shortened to meningioma (H. CUSHING; CAVENDISH LECTURE, 1992)”.

O próprio Cushing chamou-o de meningothelioma (1922), mas optou pelo termo meningioma por achá-lo mais simples e não comprometedor.



Antes de Cushing cunhar o termo meningioma, estes tumores receberam inúmeras denominações. As tentativas de denominar essas lesões se atinham a sua aparência macroscópica ou microscópica e ao seu comportamento e destacavam a sua semelhança com cânceres. Estas estão listadas no Quadro 1, com a referência de seus autores.

Mesmo depois de proposto o termo meningioma, recebeu ainda as denominações endothelioma dural (PENFIELD, 1923) e meningoexothelioma (DEL RIO-HORTEGA, 1930).

Os eventos mais importantes relacionados à história dos meningiomas estão listados no Quadro 2, onde fazemos menção temporal a seus autores.

**Quadro 1.** Nomenclatura dos meningiomas: evolução histórica

<b>Autor (ano)</b>	<b>Nomenclatura</b>
Heister, 1743	Tumor fungoso da cabeça
Acrel, 1768	Cancro fúngico craniocerebral
Berlinghieri, 1813	Tumor fúngico da dura mater
Louis, 1774	Sarcoma da dura mater
Von Grosshein, 1830	Fungo dural
Bright, 1831	Tumor fungóide
Cruveilhier 1834	Tumor cancerígeno da dura mater
Pecchioli, 1835	Fungo da dura mater
Lebert, 1851	Tumor fibroblástico
Paget, 1854	Tumor mielóide
Billroth, 1856	Cilindroma
Bennett, 1858	Câncer epitelial
Meyer, 1859	Epitelioma
Virchow, 1859	Psammoma
Virchow, 1863	Sarcoma da dura mater
Bouchard, 1864	Epitelioma
Cleland, 1864	Tumor viloso da aracnóide
Robin, 1869	Epitelioma
Golgi, 1869	Endotelioma
Bizzozero e Bozzolo, 1874	Sarcoma endotelial alveolar; Sarcoma endotelial fascicular; Fibroma endotelial
Macewen, 1879	Tumor de dura mater
Cornil e Ranvier, 1881	Sarcoma angioplástico
Novaro, 1883	Sarcoma de perióstio de crânio
Durante, 1883	Fibroma
Durante, 1885	Fibrossarcoma da dura máter
Keen, 1887	Fibroma intracraniano, fibroma dural
Bramann, 1892	Mixossarcoma
Pribytkov, 1893	Sarcoma da meninge
Kortweg, 1894	Fibroma da pia
Hanseman, 1896	Cilindroma, xifona, mixoma, cordoma (forma benigna); sarcoma endotelial, carcinoma endotelial, carcinoma sarcomatoso, endotelial, adenoma endotelial (forma maligna)
Marchi, 1897	Endotelioma dural
Starr, 1903	Sarcoma
Oberling, 1922	Neurofibrossarcomatose
Cushing, 1922	Meningotelioma
Cushing, 1922	Meningioma
Penfield, 1923	Endotelioma dural osteogênico
Penfield, 1923	Endotelioma
Penfield, 1927	Fibroblastoma meníngeo
Learmonth, 1927	Leptomeningioma
Del Rio-Hortega, 1930	Meningoexotelioma

Meningothelioma Meningioma Harvey Cushing, Carvendish Lecture, 1922

**Quadro 2.** Eventos relacionados á historia dos meningiomas

<b>Autor (ano)</b>	<b>Eventos</b>
Felix Plater, 1536 – 1614	Teria tratado pela 1ª vez um paciente com meningioma.
Pacchioni, 1705	Descreveu as granulações aracnoideas
Caspart, 1730	1 <sup>as</sup> ilustrações dos meningiomas
Heister, 1743	1ª tentativa de tratamento cirúrgico (substância cáustica)
Antoine Louis, 1774	Tumeurs fongueuses de la dure-mère (Mémoires de l'Académie Royale de Chirurgie)
Berlinghieri, 1813	Especulou sobre a origem traumática dos meningiomas
Richard Bright, 1831	Descreveu um meningioma do tipo não fungóide, mas não tentou denominá-lo. Já reconhecia serem esses tumores geralmente de tipo fungóide, embora o que ele descrevera não fosse esse, de crescimento lento e lobulado em sua estrutura. Bright dizia ser o tumor originário da dura mater ou talvez da aracnóide: “The tumor is a growth from the dura mater or rather perhaps from the arachnoid lining the dura mater”.
Cruveilhier, 1834	Deu ao meningioma um nome estrutural e dedicou três gravuras coloridas em seu tratado “Anatomie Pathologique” para ilustrar o que denominou “tumeurs fongueses” ou “tumeurs concéureses des meninges”.
Hermann Lebert, 1845	Foi um dos primeiros a contribuir com a histologia patológica.
Rayner, 1846	Sugere que as granulações de Pacchioni tinham origem nas meninges
Hermann Lebert, 1849	Publicou no “Archiv für pathologische Anatomie” um verdadeiro tratado, baseado em 21 casos seus e 80 da literatura, sobre os meningiomas. Dividiu os tumores em dois grupos: 1) aqueles realmente cancerosos; 2) os não cancerosos, que tendem a nascer das membranas da base do crânio, os quais descreveu como “tumeurs fibro-plastique intra-crâniennes”.
Virchow, 1847	Expressou sua concordância com Lebert de que os fungus durae matrix não tinham natureza cancerosa (non-cancerous nature). Expressou sua crença pessoal de que as lesões eram definitivamente de caráter sarcomatoso. Virchow sugeriu o termo <i>gehirnsandgeschwulste</i> Heinrich Meckel sugeriu para as mesma acumulações que Virchow chamou <i>gehirnsandgeschwulst</i> , o termo <i>acervuloma</i> Virchow propôs <i>psamoma</i> , termo que ele mesmo recusou tempos depois por causa do mal uso que se fez dele.
Sir James Paget, 1854 “Lectures on Surgical Pathology”	Sugeriu que os meningiomas fossem chamados <i>myeloid</i> (marrow-like), com base em sua aparência macroscópica e em seu comportamento. Confessou sua inabilidade em classificar os meningiomas com propriedade por serem eles “less malignant than cancer”.
Cruveilhier, 1856 “Traité d'Anatomical Pathologique générale”	Afirmava que, embora muitos dos tumores tivessem elementos cancerígenos (cancerous), devia-se evitar chamá-los “câncer”, uma vez que eles persistiam por longos anos sem invadir os tecidos cerebrais. Afirmava que a única alteração que ele observava no cérebro era um amolecimento branco amarelado adjacente ao tumor. Além disso, havia sido informado por Lebert que em 5 tumores desse tipo nunca havia encontrado elementos cancerosos (cancerous), mas apenas fibroblásticos (fibroplastic). Cruveilhier estava assim revendo o seu pronunciamento anterior, cedendo às opções de Hermann Lebert.
Ludwing Meyer, 1859 Bouchard, 1864 Robin, 1869	Esses três autores substituíram o termo de Lebert, “tumeur fibroplastic”, pelo termo <i>epitelioma</i> , influenciados pela semelhança entre os <i>cellular whorls</i> dos tumores meníngeos e os do câncer epitelial, além da influência da opinião da época, sobre a natureza epitelial das superfícies serosas (incluindo a aracnóide).
Virchow, 1863	1ª classificação dos meningiomas. Notou granulações nos tumores e os chamou de <i>psamomas</i> (sand-like).
Virchow, 1863	Em aula sobre tumores, <i>psamomas</i> , melanomas e gliomas, ilustrou dois pequenos <i>psamomas</i> , da crista galie e do poro acústico interno, mas não os relacionou com os enormes tumores meníngeos que ocasionalmente se exteriorizavam através do crânio ( <i>fungated tumor</i> ).
Cleland, 1864	Descreve dois tumores, os separa da dura mater e os chama tumores vilosos da aracnóide.



Wilhelm His, 1865	Introduziu o termo endothelium, em substituição ao termo epiteliom, como uma designação das membranas que recobrem as cavidades que se originam das células mesenquimais da 3ª camada germinativa. O termo passou a ser usado não só para vasos sanguíneos e linfáticos, mas para cavidades serosas e meninges.
Robim, 1869	Descreveu um par de tumores achados na sala de dissecação e atribuiu sua origem à aracnóide; assumindo serem eles de origem epitelial, chamou-os epelioma des séreuses. (epiteliomas)
Camillo Golgi, 1869	Chamou a atenção para a confusão existente na terminologia dos meningiomas e sugeriu o termo endothelioma com um termo razoável.
Bizzozero e Bozzolo, 1874	Dividiram os tumores meníngeos em 3 tipos, de acordo com o predomínio de elementos endoteliais ou fibroblásticos: sarcoma endothelióide, sarcoma endotelióide fasciculado e fibroma endotelióide.
Cornil e Ravier, 1881	Substituíram o termo psamoma por “sarcôma angiolithique” acreditando que a calcificação ocorria como depósito no centro de um vaso sanguíneo subdesenvolvido e hialinizado.
Hansemann, 1896	Embora discordando do termo endothelioma por razões gerais, sentiu-se obrigado a distinguir entre tumores do tipo fibroso benigno e os tipo epitelial maligno. Propôs para os fibrosos benignos uma enorme variedade de nomes substitutos, tais como “cylindromatous”, “syphomatous”, “myxomatous”, “chondromatous”, “scirrhou”, etc; para os epiteliais malignos propôs as denominações “sarcoma endotheliale”, “carcinoma endotheliale”, “carcinoma sarcomatodes endotheliale” e “adenoma endotheliale”. Nos próximos 50 anos se utilizou os termos sarcoma e psamoma de Virchow e o termo endothelioma de Golgi. Na virada do século 19, tumores de outros tipos que não os meningiomas passaram a ser chamados endoteliomata: os da parótida, ósseos e de tireóide.
Engert, 1900	Classificação de Engert
Mills e Pfahler, 1902	1ª documentação radiográfica de um meningioma.
Schmindt, 1902	Descreve vários tumores e conclue que sua estrutura se assemelha às células endoteliais que recobrem os vilos aracnóideos.
Aoyagi and Kyuno, 1912	“Über die endothelialen Zellzapfen in der Dura mater cerebri und ihre Lokalisation in derselben, und ihrer Beziehung zur Geschwulstbildung in der Dura mater”. (Sobre os aglomerados endoteliais na dura mater, sua localização e relação com os crescimentos tumorais da dura mater.
Johanes Fick, 1909 Ribbert, 1910; Prym, 1914	Discutiram o que era e o que não era endothelioma, do ponto de vista de histogênese dos elementos do tecido presentes nos crescimentos meníngeos.
Cushing e Weed, 1915	Confirmam que os meningiomas se originam das células da aracnóide
Dandy, 1918	Descreveu a ventriculografia que passou a ser usada.
Essick, 1920	Notou proliferação de células da aracnóides após bloqueio experimental de células das vilosidades aracnóideas.
Harvey Cushing, 1922	“Cavendish Lecture”
William Bovie, 1926	Desenvolveu o eletrocautério
Cushing, 1927	Inicia o uso do eletrocautério
Dandy, 1927	Descreve a ventriculografia
Bayley e Bucy, 1931	Classificação de Bayley e Bucy
Harvey Cushing e Louise Eisenhardt, 1938	Publicam “Meningiomas Their Classification Regional Behaviour, life History and Surgical End Results”. (Meningiomas sua classificação, comportamento regional, histórias de vida e resultados cirúrgico finais). A recidiva de meningiomas após tratamento cirúrgico.
Courville, 1950	Classificação de Courville
Simpson, 1957	“The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment”
Zülch, 1979	Classificação de Zülch – OMS Sistema de classificação histológica em benignos, atípicos e malignos
John J. Kepes, 1982	Publica sua monografia “meningiomas biologia, patologia e diagnóstico diferencial”, um marco na patologia de meningiomas.
Ossama Al-Metfy, 1991	Publica “Meningiomas”, completa publicação sobre o tema nas últimas décadas
Burger e Scheithauer, 1993	Nova Classificação de Meningiomas da OMS

Baseado em parte, na revisão de Harvey Cushing, 1938



### 2.2.2 Histogênese

O endotélio vascular da dura- máter foi tido como a origem dos meningiomas até que em 1864, John Cleland descreveu dois desses tumores e levantou a hipótese de que eles se originariam das vilosidades aracnoideas.

Em 1915, Cushing juntamente com Weed confirmaram a origem aracnoidea dos meningiomas, proposta por Cleland em 1864 que os denominara “tumores vilosos da aracnóide” por Robin em 1869, que os denominou de epiteloma e por Martin Schmidt em 1882, que chamava a atenção para a semelhança da estrutura celular desses tumores com as células endotélicas que recobriam as vilosidades aracnóides.

### 2.2.3 Classificação dos meningiomas

Os meningiomas apresentam aparência microscópica bastante diversa. Podem assumir características predominantemente meningoteliais, fibroblásticas, transicionais, angioblásticas, psamomatosas ou mistas.

Esta diversidade de aspectos microscópicos e a necessidade de predizer o seu comportamento biológico, deram origem a várias tentativas de classificação dos meningiomas ao longo dos anos.

O quadro 3, resume as principais classificações dos meningiomas.

**Quadro 3.** Classificações dos meningiomas

Autor (ano)	Classificações
Engert, 1900	Fibromatoso (celular, sarcomatoso, angiomaso)
Cushing, 1920	Frontal, paracentral, parietal, occipital, temporal
Oberling, 1922	Neuroepitelial, glial fusiforme, conjuntivo (fibromatoso ou sarcomatoso)
Roussy, 1925	
Cushing e Bailey, 1928	Meningotelial (endotelial ou mesotelial), fibroblástico, angioblástico, osteoblástico
Del Rio-Hortega, 1930	Classificação em relação às células (sincicial), classificação com base na arquitetura, interposição do conectivo tissular e abundância de veias
Bailey e Bucy, 1931	Mesenquimatoso, angioblástico, meningoteliomatoso, psamomatoso, osteoblástico, fibroblástico, sarcomatose generalizada das meninges (depois o tipo condroblástico foi adicionado)
Globus, 1935	Com ênfase em tumores que contem veias piais Leptomeningioma, paquimeningioma, meningioma omniforme, meningioma indiferenciado, meningioma pial.
Cushing e Eisenhardt, 1938	9 tipos histológicos e 22 variantes. Sem retículo ou formando tumor colágeno meningotelial, tumor meningotelial, apresentando partes com tendência a formar retículos ou colágeno, tipo benigno de tumor fibroblástico formador de retículo ou colágeno tumor angioblástico formador de retículos, tumor epitelial não formador de retículos ou colágeno, tipo de tumor maligno fibroblástico formador de retículo ou colágeno, meningioma osteoblástico, meningioma condroblástico, lipoblástico.
Courville, 1945	Sincicial, transicional, fibroso, angioblástico, sarcomatoso
Russel, 1950	Adotou o esquema de Courville.
Russel e Rubinsten, 1971	Sincicial, transicional, fibroblástico, subtipo angioblástico, hemangioblastoma capilar do cérebro (tipo IV, variante III de Cushing e Eisenhardt, hemangiopericitoma (tipo IV variante I de Cushing e Eisenhardt), tipo misto.
Zülch, 1979.	Meningoteliomatoso (endotelial, sincicial, aracnoteliomatoso) Fibroso (fibroblástico transicional (misto), psamomatoso, angiomaso, hemangioblástico, hemangiopericístico, papilar, anaplásico ou maligno.
Russel e Rubinstein, 1989	1) Meningiomas clássicos meningotelial ou sincicial, transicional, fibroblástico e variantes que podem se associar a qualquer dos tipos citados: (psomomatoso, microcísticos ou úmidos, mixomatosos, xantomatosos, lipomatosos, granulares, secretórios, condroblásticos, osteoblásticos, melanóticos, contendo células gigantes, associados a infiltrados plasmocíticos e linfocíticos). 2) Meningiomas angioblásticos (variantes: hemangioblásticos e hemangiopericíticos) 3) Meningiomas malignos (inclue o papilar como uma variante distinta)
OMS, 1993	Meningioma (variantes: meningotelial, fibroblástico ou fibroso, transicional ou misto, psamomatoso, angiomaso, microcístico, secretório, de células claras, cordóide, rico em linfoplasmócitos, metaplásico); meningioma maligno ou anaplásico.
OMS, 2000	Meningiomas com baixo risco de recidiva ou de crescimento agressivo (grau I) meningotelial, fibroso ou fibroblástico, transicional ou misto, psamomatoso, angiomaso, microcístico, secretório, rico em linfoplasmócitos, metaplásico;
OMS, 2007	Meningiomas com probabilidade mais alta de recidiva e/ou comportamento agressivo: Grau II: atípicos, de células claras e cordóide; Grau III: rabdóide, papilar, anaplásico ou maligno.



#### 2.2.4 Características macroscópicas de crescimento dos meningiomas

Os meningiomas são geralmente tumores globulares, únicos, na maioria das vezes encapsulados, podendo ser facilmente separados da pia mãe.

À medida que crescem, comprimem o parênquima cerebral adjacente.

Podem também assumir a forma de um tapete liso sobre a dura mãe, os então chamados meningiomas em placa. Quando em placa, geralmente se associam a hiperostose dos ossos subjacentes.

#### 2.2.5 Consistência e cor

Os meningiomas geralmente têm consistência característica, lembrando uma borracha, algo firme. Assumem na maioria das vezes uma coloração acinzentada.

Sua aparência macroscópica, no entanto, é influenciada pelas alterações metaplásicas ou degenerativas, que podem alterar sua cor e sua consistência. Essas modificações podem expressar calcificações, formações císticas e focos de osso ou cartilagem.

Células xantomatosas são responsáveis por fazê-los assumir uma coloração amarelada.

#### 2.2.6 Frequência de subtipos histológicos

A nível da microscopia óptica os meningiomas têm aparência muito diversa (RACHLIN; ROSENBLUM, 1991), com muitos subtipos histológicos.

Em uma série combinada de 1.238 meningiomas, com aproximadamente 80% de tumores intracranianos, o tipo endoteliomatoso foi encontrado em 63% dos casos, o transicional em 20,9%, o fibroblástico em 6,6%, o angiomaso em 5,2%, o hemangioblástico em 1,2%. Havia 1,6% de hemangiopericitoma nesta série e 1,2% dos meningiomas eram atípicos ou malignos.

Dos tumores espinhais, 81,2% eram endoteliomatosos, 13,3% transicionais, 4,5% fibroblásticos, e havia 1% de hemangiopericitomas.

Dentre os intracranianos, 58,5%, eram endoteliomatosos, 23% transicionais, 7,5% fibroblásticos, 6,5% angioblásticos, 1,4 hemangioblásticos, 1,7% eram hemangiopericitomas e 1,4% eram atípicos ou malignos. Os tumores endoteliomatosos e transicionais compreendiam 84,9% dos casos. (JELLINGER; SLOWIK, 1975).



Skullerud & Loeken (1974), encontraram 69% de tumores sinciciais e transicionais em sua série.

Crompton & Gautier-Smith (1970) encontraram em sua série de 181 tumores parassagitais e da foice do cérebro, 21% de tumores sinciciais, 53% de transicionais, 19% de fibroblásticos e 5% de angioblásticos.

Adegbite *et al* (1983), relataram 34,2% de tumores sinciciais, 42,1% de transicionais, 20,2% de fibroblásticos, 0,9% de angioblásticos e 2,6% de tumores malignos em uma série de 114 meningiomas. Os transicionais e ou sinciciais representavam 76,3% de todos os casos.

Baird & Gallagher (1989), relataram 75% de meningiomas meningocíticos e transicionais, nas regiões intracraniana e espinhal. Destes, os transicionais eram os mais freqüentes e os angioblásticos os menos frequentes.

Deen *et al.*, (1982), em sua série de 51 meningiomas em crianças, encontraram 35,2% de meningoteliomatosos, 37,2% de transicionais, 7,8% de fibrosos, 9,8% de psomomatosos, e 9,8% de meningiomas papilares, classificados de acordo com Zuelch (1979).

Cushing & Eisenhardt (1938), observaram 1,9% da variante maligna, entre 313 meningiomas.

Ayerbe *et al.*, (1999) identificaram em uma série de 286 meningiomas intracranianos, 85,7% de meningiomas benignos, 9,1% atípicos, 4,2% malignos e 1% de meningiomas papilares.

### 2.2.7 Tipos e subtipos histológicos

Alguns subtipos histológicos ou meningiomas com combinações específicas de parâmetros morfológicos estão associados com um curso menos favorável e correspondem aos graus II e III da OMS: atípico e anaplásico ou maligno, respectivamente (OMS, 2007).

#### 2.2.7.1 Meningiomas atípicos e malignos

Meningiomas atípicos e malignos são raros. A grande maioria dos meningiomas tem características clínicas e histopatológicas que sugerem benignidade. No entanto, em uma pequena minoria, estas características sugerem comportamento agressivo: são eles os meningiomas atípicos e malignos.

Cerca de 4,5 a 7% de todos os meningiomas são atípicos e cerca de 1 a 2,8% são malignos. A sua incidência anual nos EUA é de 150 a 225 (HUG *et al.*, 2000).



Além disso, os meningiomas benignos podem sofrer dediferenciação e transformarem-se em atípicos e malignos em cerca de 2% dos casos.

A perda de um gen supressor de tumor em ambos os alelos no cromossoma 22q12 entre os loci da mioglobina e do protooncogene C-sis é responsável pela transformação de células aracnoideas normais em células tumorais. Cerca de 70% dos meningiomas benignos tem a mutação 22q12. Este locus também é anormal na neurofibromatose tipo 2. A proteína codificada por este gen é a merlina ou schwannonima. Ela é uma proteína estrutural localizada em membranas plasmáticas que liga o citoesqueleto à membrana citoplasmática. Como esta proteína exerce seu efeito supressor de tumor é ainda desconhecido. Sabe-se que a sua perda produz perda da polaridade celular, aumento da mortalidade celular e invasividade, e reduz a inibição de contato.

Outros defeitos genéticos que podem ser encontrados nos meningiomas benignos se verificam no cromossoma 18p11 e 1p35.

Os meningiomas benignos são geralmente monoclonais. Os meningiomas podem se tornar atípicos ou malignos. Esta progressão no sentido da malignidade é resultado de perda ou aumento de alelos.

Weber *et al.*, (1997), propuseram um modelo para a progressão dos meningiomas, baseado nas alterações genéticas observadas.

Eles concluíram que para um meningioma benigno passar a atípico ele deveria sofrer uma perda no cromossoma 22q, ganho em 1q, 9q, 12q, 15q e 20 e perda em 1p, 6q, 10, 14q e 18q.

Para passar de atípico para maligno deveriam sofrer mutações subsequentes com amplificação em 17q e uma perda no cromossoma 9p, nos genes CDKN2A, CDKN2B e ARF. Esses, juntamente com o gen da NF2, são os únicos conhecidos.

Al-Mefty *et al.*, (2004) analisando as características citogenéticas de 4 meningiomas que sofreram progressão maligna, não confirmaram esses achados nos três cromossomos 1,14 e 22 por eles analisados. Eles observaram também que as alterações genéticas apresentadas nos tumores recidivados já estavam presentes nos tumores benignos primários.

Análise citogenética de tumores radioinduzidos também não mostram essas alterações cromossômicas típicas, mas apresentam múltiplas e complexas aberrações cromossômicas.

Russel & Rubinstein (1977) afirmaram que os meningiomas que invadiam o cérebro e/ou metastizaram, eram provalmente malignos.



### 2.2.7.2 Meningiomas secretórios

Os meningiomas secretórios são uma variante histológica rara, caracterizada por uma diferenciação epitelial singular das células meningoteliais que resulta na produção de inclusões hialinas (PROBST-COUSIN *et al.*, 1997).

Os meningiomas secretórios são ricamente vascularizados, com características angiomatosas e um arranjo perivascular, acompanhado frequentemente por um edema peritumoral massivo (MARIELLA *et al.*, 2005).

Ocorre nestes meningiomas uma diferenciação epitelial com o lúmen glandular contendo glóbulos secretórios (KLEIHUES *et al.*, 1993; PROBST-CONSIN *et al.*, 1997).

Bright foi provavelmente o primeiro a descrever essas estruturas em 1831 (PROBST-CONSIN *et al.*, 1997).

Cushing & Eisenhard (1938), introduziram o termo inclusões hialinas brilhosas (glassy) também chamadas de corpos pseudopsamomatosos (“pseudo-psamoma bodies”) que foi usado após uma publicação de Kepes em 1961, até que Alguacil-Garcia *et al.*, (1986) propôs o termo meningioma secretório (PROBST-COUSIN *et al.*, 1997).

Parece existir uma resposta imune na presença de meningiomas secretórios o que é sugerido pela presença de infiltrado de macrófagos e imunoreatividade pelo complexo maior de histocompatibilidade Classe II (MARIELLA *et al.*, 2005). As inclusões são *Periodic acid Schiff Stain* (PAS) reagentes. Expressam CEA, EMA, CK, AT, ACT e imunoglobulinas (PROBST-CONSIN *et al.*, 1997).

Os meningiomas secretórios representam 3% de todos os meningiomas.

A relação entre os gêneros feminino e masculino foi de 9:1, dentre 31 meningiomas estudados por (PROBST-CONSIN *et al.*, 1997). Não foram observadas recidivas entre eles. A maioria se localizava na asa do esfenoide (29%) ou na convexidade frontal (26%). Outras localizações encontradas foram a temporal (10%), parietal (6%), convexidade occipital (6%), tentório (6%), foice do cérebro (6%), clivus (3%), CPA (3%), e a goteira olfatória (3%). Edema peritumoral maior que o tamanho do tumor ou envolvendo um hemisfério inteiro foi observado em 84% dos 31 tumores. A média do índice de proliferação celular acessado pelo MiB1 foi de 3,8% (de 0,8 a 8,8%). As inclusões e as células vizinhas expressaram consistentemente antígeno epitelial de membrana, citoqueratinas, antígeno carcinoembrionário, antígeno carboidrato 19-9 (PROBST-COUSIN *et al.*, 1997).

A idade média dos 31 pacientes com meningioma secretório relatados por Probst-Cousin *et al.*, (1997) foi de 59,2 anos (30 a 83 anos). Durante o período de observação (1 a



104 meses) não foram observadas recidivas. Proliferação pericítica foi observada em 13 dos 31 casos. Nesses meningiomas secretórios não foi observada correlação positiva entre os índices de MiB1 e edema peritumoral. Todos os casos eram positivos para receptores de progesterona (PROBST-COUSIN *et al.*, 1997).

Buhl *et al.*, (2001) encontraram 11 (5%) meningiomas secretórios entre 214 pacientes com meningiomas intracranianos. Todos os 11 pacientes eram mulheres com idade média de 65 anos (51-87 anos). Os tumores se localizavam preferencialmente na convexidade (07); na asa do esfenoide (02), na goteira olfatória, (2), e na região petroclival (1). Nenhuma recidiva foi observada em um *follow up* médio de 26 anos (8 a 65 meses). O índice de proliferação celular acessado pelo MiB-1 se estendeu de 0 a 7%, (média de 2 %). Todos os tumores expressaram EMA e CEA. Cinco pacientes tinham edema grave; dois, moderado; dois pequeno; e dois não apresentaram nenhum edema peritumoral. Todos os casos eram positivos para receptores de progesterona, apenas três eram positivos para receptores de estrógeno. Buhl *et al.*, (2001), advogam a determinação dos níveis séricos de CEA como um marcador adicional no *follow up*, para recidiva do tumor em adição ao seguimento com ressonância nuclear magnética. CEA costuma negatizar no sangue após a remoção do meningioma.

#### 2.2.7.3 Meningiomas rabdóides

Os meningiomas rabdóides são uma variante pouco comum de meningioma. Geralmente são altamente agressivos, correspondendo ao grau III na nova classificação da OMS, embora haja casos descritos como benignos (PERRY *et al.*, 1998; KLEHUES *et al.*, 2002).

Os meningiomas rabdóides exibem geralmente sinais de anaplasia, alta atividade mitótica e índice de MiB1 elevado (MAWRIN *et al.*, 2004).

Mawrin *et al.*, (2004) relataram um caso de meningioma rabdoide sem características histológicas de malignidade.

#### 2.2.7.4 Meningioma de células claras

Meningioma de células claras é uma variante de meningioma rara, que ocorre preferencialmente na cauda equina e no ângulo ponto-cerebelar (KLEIHUES *et al.*, 1993).

Scheithauer (1990) relatou as características histológicas e ultraestruturais do meningioma de células claras.



Payano *et al.*, (2004) relatam dois casos de meningioma de células claras encontrados na cauda equina em uma paciente do gênero feminino de 19 anos e em um do gênero masculino de 24 anos, além de apresentarem uma revisão de 40 casos da literatura. Os dois tumores eram bem demarcados à microscopia óptica, com uma fina cápsula que consistia principalmente de células poligonais, claras, ricas em glicogênio, com vagas formações de bulbo de cebola e com abundantes depósitos de blocos hialinos de colágeno no estroma e nas áreas perivasculares. As células neoplásicas eram positivas para vimetina e antígeno epitelial de membrana; imunonegativas para proteína S-100 e cromogranina. Poucos eram os núcleos positivos para Mib1 e o índice de PCNA era 12,1% e para o homem e 24,7% para a mulher. Recidiva não foi observada em 61 ou 52 meses, para o homem ou a mulher, respectivamente (PAYANO *et al.*, 2004).

#### 2.2.7.5 Meningioma angiomatoso

São aqueles em que o componente vascular excede 50% do total da área tumoral. Constituem 2,1% de todos os meningiomas. Hasselblatt *et al.*, 2004, relataram sobre 38 casos de meningiomas angiomatosos, não encontrando sinais de atipia ou anaplasia. Observaram um índice de coloração pelo Ki67/MIB1 médio de 2,4%. Defendem sua existência enquanto grupo, sendo seu diagnóstico de significado prognóstico grau I. Concluíram que os tumores angiomatosos dividem características com os meningiomas benignos, grau I. São muito raros.

É geralmente considerado que o termo é mais uma descrição que um diagnóstico e que não tem prognóstico ou nenhum outro significado clínico (BURGER; SCHEITHAUER, 2002).

Scheithauer (1990) argumentou que esses tumores, esta variante, só seria justificada para distingui-los de hemangiopericitoma ou hemangioblastoma.

#### 2.2.8 Dediferenciação

Muitos autores concordam que a maioria dos meningiomas não muda o seu tipo histológico básico ao longo do tempo (GULLOTA; WUELLENWEBER, 1968; CROMPTON; GAUTIER-SMITH, 1970; JELLIGER; SLOWIK, 1975).

Crompton & Gautier-Smith (1970) não observaram mudanças na histologia básica de tumores em uma série de 181 meningiomas intracraniais, parassagitais ou falciformes.



Alterações dessa natureza também não foram observados por Jellinger & Slowik (1975), exceto por duas transformações sarcomatosas, em uma série de 1238 pacientes que continha meningiomas hemangioblásticos e hemangiopericitomas.

No entanto, 12,5% de 88 tumores recorrentes aparentaram um aumento da taxa de crescimento sugerida por aumento na celularidade e pela alta taxa de mitoses (JELLINGER; SLOWIK, 1975).

Bofin (1966) observou entre 13 meningiomas recidivantes, sendo 3 malignos e 10 benignos, um tumor que após a remoção inicial era meningoteliomatoso mudar o seu padrão histológico para fibroblástico.

Embora mudanças no padrão histológico sejam raras, as características morfológicas podem mudar muito quando comparadas as características do tumor à primeira ressecção às das ressecções das recidivas (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1971). Muitos tumores recidivantes exibem uma taxa de crescimento diferente quando comparados ao padrão exibido à primeira ressecção (CROMPTON; GAUTIER-SMITH, 1970; JELLINGER; SLOWIK, 1975; ADEGBITE, 1983).

Pode ocorrer transformação sarcomatosa, isto é, transformação de um tumor meningotelial inicialmente benigno em um tumor com padrão fusiforme, maligno (RUSSEL, 1950; JELLINGER; SLOWIK, 1975, DEEN *et al.*, 1982).

Jellinger & Slowik (1975), observaram dois meningiomas isomórficos (benignos) se transformarem em sarcomas de células em paliçada.

Em uma série de 51 meningiomas em pacientes mais jovens que 21 anos, com 39% de recidiva, Deen *et al.*, (1982) não observaram nenhum caso de transformação sarcomatosas.

O exame histológico de rotina não pode prever essas modificações e suas causas permanecem desconhecidas (JELLINGER; SLOWIK, 1975).

### 2.2.9 Metástases em meningiomas

Metástases de meningiomas são raras e ocorrem em apenas 0,1% dos casos (FIGUEIROA *et al.*, 1999).

A grande maioria dos casos relatados na literatura é de meningiomas de células claras ou cordóides (grau II) e das variantes rabdoide e papilar. Kepes (1982), revisando tumores metastáticos, encontrou apenas 4 meningiomas com morfologia benigna entre 85 meningiomas metastáticos.



A localização dos meningiomas metastáticos depende da rota de disseminação (FULKERSON *et al.*, 2008). As rotas de disseminação são hematogênica e através do líquido céfalor-raquidiano (CHAMBERLAIN; GLANTZ, 2005).

O local de metástase mais freqüente é o pulmão (60%) (KARASICK; MULLAN, 1974; TAO, 1991). Seguidos do fígado, vísceras abdominais, linfonodos e ossos (SAVATI, 1981; RAWAT *et al.*, 1995). Outros locais de metástases são os rins, bexiga, tireóide, tórax, timo, coração, pele, vulva, adrenal e fundo do olho (ADLAKHA *et al.*, 1999).

Cerca de 75% dos pacientes com metástases tem história de cirurgia prévia da lesão primária (RAWAT *et al.*, 1995).

Fulkerson *et al.*, (2008) descrevem um caso de metástase de meningioma benigno intraventricular para o pulmão, onde se apresentava como um nódulo solitário, sem que houvesse relato de cirurgia prévia. Ambos os tumores apresentavam histologia fibroblástica e meningotelial, com deposição acentuada de colágeno, com contagem de figuras mitóticas menor ou igual a 1 em 10x de aumento e baixo índice de proliferação pelo Ki-67 (2 a 3%), consistentes com meningioma grau I. Todos os linfonodos foram negativos para malignidade.

Apenas quatro outros relatos de disseminação metastática hamatogênica, foram realizados de meningiomas ventriculares e todos tinham uma histologia fracamente maligna ou eram associadas a manipulação cirúrgica e recidiva da lesão primária (FULKERSON *et al.*, 2008).

Celli *et al.*, (1992) relatou um caso de meningioma benigno com metástase para a glândula parótida.

#### 2.2.10 Diagnóstico diferencial radiológico

O quadro 4 apresenta as doenças que constituem diagnóstico diferencial radiológico de meningiomas.

**Quadro 4.** Diagnóstico diferencial radiológico de meningioma

<b>Autor</b>	<b>Título</b>
Rau <i>et al.</i> , 1997	Coriocarcinoma, tumor de células embrionárias, germinoma, tumor ovariano metastático, associados com níveis elevados de B-HCG.
Deshaies <i>et al.</i> , 2004	Carcinoma neuroendócrino de baixo grau
Tangle <i>et al.</i> , 2002	Metástases
Weil, 2001; Tobias <i>et al.</i> , 2002	Neurosarcoideose necrotizante da base do crânio.
Cappabianca <i>et al.</i> , 1999; Orakdöugen <i>et al.</i> , 2004; Abe <i>et al.</i> , 1999	Adenoma pituitário, não secretante.
Pieralhini <i>et al.</i> , 1999	Xantastrocitoma.
Siddique <i>et al.</i> , 2002	Ganglioglioma.
Nowak <i>et al.</i> , 2000 Sandhu <i>et al.</i> , 2000	Sarcoideose.
Pierathim <i>et al.</i> , 1999	Xantastrocitoma
Al-Anazi <i>et al.</i> , 2004	Adenocarcinoma extraósseo do saco endolinfático de baixo grau.
Hasselblat <i>et al.</i> , 2005	Fibroma ossificado.
Miyashita <i>et al.</i> , 2004; Carneiro <i>et al.</i> , 1998	Tumor fibroso solitário da meninge.
Kattner <i>et al.</i> , 2000	Doença de Rosai-Dorfman.
Hsiang <i>et al.</i> , 1996	Hiperplasia atípica monoclonal de células plasmáticas.
Cannella <i>et al.</i> , 1988; Hildebrandt <i>et al.</i> , 1992; Müller & Theile, 1995	Granuloma de células plasmáticas(*).
Mäntylä <i>et al.</i> , 1996; Lebrum <i>et al.</i> , 1997; Kufat <i>et al.</i> , 1996; Vries <i>et al.</i> , 1999	Plasmocitoma intracraniano.
Baena <i>et al.</i> , 1992	Melanoma intracraniano solitário primário.
Bejjani <i>et al.</i> , 1999	Leiomiossarcoma primário da dura.
Clarke <i>et al.</i> , 1998; Vematsu <i>et al.</i> , 1992	Melanocitoma meníngeo.
Gaetani <i>et al.</i> , 2000; Kim <i>et al.</i> , 1995	Doença de Rosai-Dorfman (cerebelar ou histiocitose dos seios).
Kasliwal <i>et al.</i> , 2006	Meningioma do 3º ventrículo, porção posterior, simulando tumor da pineal.
Hashimoto <i>et al.</i> , 1999	Doença de Castelman intracraniana.
Huang <i>et al.</i> , 1997	Schwannoma intracerebral subfrontal.
Pittella <i>et al.</i> , 1996	Esquistossomose mansônica cerebral.

Reyes-Mugica <i>et al.</i> , 1992	Fibroma das meninges.
Roman-Goldstein <i>et al.</i> , 1988	Linfoma.
Severson <i>et al.</i> , 1988.	Doença de Castelman ou hiperplasia linfóide angiofolicular.
Tomabechi <i>et al.</i> , 1992	Lipoma frontal.
Tsai <i>et al.</i> , 1993	Espangiose Cerebral.
Zenterer <i>et al.</i> , 1988	Glioma extracerebral solitário intracraniano.
Bingaman <i>et al.</i> , 2000	Condrossarcoma intracraniano extraesquelético mesenquimal.
Brunori <i>et al.</i> , 1999	Tumor fibroso solitário das meninges.
Joo <i>et al.</i> , 1995.	Neurinoma do acústico e metástases.
Kim <i>et al.</i> , 1995	Doença de Rosai Dorffman simulando meningiomas múltiplos.
Kawamata <i>et al.</i> , 1999	Metástase intracraniana de carcinoma de vesícula.
Kim <i>et al.</i> , 2000	Carcinoma metastático de próstata.
Kitai <i>et al.</i> , 1996	Histiocitose do seio, na meninge.
Lewis <i>et al.</i> , 1994	Hemangioma cavernoso ou cavernoma fora da fossa craniana, na convexidade parietal.

(\*)Sinonímia: pseudotumor xantomatoso; pseudotumor infeccioso (inflamatório); histiocitoma; xantoma; xantoma fibroso; xantogranuloma; tumor de células plasmáticas; granulomatose plasmocística; inflamação reticulohistiocitária granulomatosa.

### 2.2.11 Etiopatogenia dos meningiomas

Muitos fatores foram implicados na etiologia dos meningiomas. É possível que os meningiomas tenham uma causa multifatorial e que os fatores responsáveis por sua gênese tenham em comum o fato de predispor as células a mutações cromossômicas, alterando a estrutura do seu DNA, ou de resultarem em altas taxas de divisão celular (CHOU; MILES, 1990).

A gênese dos meningiomas tem sido relacionada a fatores endógenos e exógenos. Os fatores endógenos compreendem a predisposição genética e as alterações hormonais. Dentre os fatores exógenos, destacam-se (história anterior de trauma cranioencefálico, participação de vírus, efeito tardio de exposição a radiação ionizante, fatores dietéticos como a ingestão de nitratos (PRESTON-MARTIN *et al.*, 1983; KAPLAN *et al.*, 1997), exposição a metais pesados como o chumbo (COCCO *et al.*, 1999), infecção meningítica de longa duração, e efeito carcinogênico de substâncias radiopacas previamente injetadas no espaço intravascular. (RUSSEL; RUBINSTEIN; 1989).



A presença do antígeno T do *simian* vírus 40 em alguns meningiomas levantou a hipótese da participação viral na sua gênese (MAY *et al.*, 1979; KRIEG *et al.*, 1984).

Os meningiomas são mais prevalentes em pacientes portadores de neurofibromatose tipo 2, o que remete a uma predisposição genética a essas neoplasias.

Relação com carcinoma de mama pressupõem um componente hormonal na gênese dos meningiomas.

Uma evidência do rápido crescimento durante a gestação é o aumento, no período, do edema no meningioma (BICKERSTAFF *et al.*, 1958).

Apesar de algumas evidências relacionando esses fatores à sua gênese, só a radiação ionizante tem comprovação como fator implicado no desenvolvimento de meningiomas.

## 2.2.12 Trauma

Já em 1913, Berlinghieri supunha que meningiomas pudessem surgir 10 a 20 anos após um trauma craniano (GUIDETTI *et al.*, 1983).

Cushing estava convencido de uma relação entre trauma e a formação de meningiomas, já que em muitos de seus casos havia relato de pancada prévia em locais onde existia o meningioma. Ele supunha que as meninges contusas ou cobertas de hematomas eram alvo de um extravasamento e que o aglomerado de células aracnoideas eram incitadas a um estado de atividade mórbida para ajudar na absorção dos hematomas. Cushing & Eisenhardt (1938), também já suspeitavam de que alguma alteração genética estivesse implicada em sua ocorrência, uma vez que observavam a coexistência de meningiomas múltiplos e múltiplos neurinomas cranianos na doença de von Recklinghausen, embora reconhecessem que meningiomas solitários fossem muito mais frequentes (CUSHING; EISENHARDT, 1938).

Em 1953, Zülch propôs critérios para que o trauma pudesse ser reconhecido como fator etológico de meningiomas. Critérios semelhantes foram firmados por Austen em 1961: 1º) deve ter ocorrido um trauma considerável; 2º) o tumor não pode ter se estabelecido antes do trauma; 3º) os locais do trauma e do tumor devem ser concordantes; 4º) deve haver um intervalo considerável entre o trauma e o estabelecimento do tumor; 5º) o tumor deve ser confirmado histologicamente (HARTMANN, 1974).

Muitos autores relataram uma relação entre trauma e o aparecimento de meningiomas (WHATMORE, 1973; PRESTON-MARTIN *et al.*, 1980; PRESTON-MARTIN *et al.*, 1983; SCHIFFER *et al.*, 1985; BARNETT *et al.*, 1986). Entretanto, um estudo epidemiológico sistemático da Mayo Clinic não pôde confirmar esta relação causal.



### 2.2.13 Radiação ionizante

Os meningiomas radioinduzidos passaram a ser reconhecidos só na última década do século passado, quando Mann *et al.*, (1953), relataram seu desenvolvimento após irradiação cerebral. Desde então muitos outros relatos apareceram na literatura sugerindo que irradiação era o fator causal de alguns meningiomas (RUBINSTEIN *et al.*, 1984).

Foi observado um aumento da frequência de casos de meningioma, em crianças do Oriente Médio e do Norte da África que imigraram para Israel e que receberam radiação ionizante em baixas doses para o tratamento de *tinea capitis* (PAAKKO *et al.*, 1994; MARCONI; PARENTI, 1997; SADETZKI *et al.*, 2000; STROJAN *et al.*, 2000; BOJESIKOVA; CHORVATH, 2001).

Modan *et al.*, (1974) analisando 11.000 crianças submetidas a irradiação para *tinea capitis* encontraram uma taxa 4 vezes maior de formação de meningioma em pacientes irradiados que no grupo controle.

Incidência aumentada de meningioma, bem como de outros tumores foi também observada em sobreviventes das bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki (SADAMOR *et al.*, 1996; SHINTANI *et al.*, 1999; PRESTON *et al.*, 2002).

Outros relatos de meningiomas radioinduzidos incluem os pós-radioterapia para leucemia linfóide aguda e linfoma (PAAKKO *et al.*, 1994; FOREMANN *et al.*, 1995; STEIN *et al.*, 1995; SALVATI *et al.*, 1996), incluindo doença de Hodgkin (DEUTCH *et al.*, 1999); e para meduloblastoma (MAY *et al.*, 1979); os de indivíduos submetidos a radiografias dentárias frequentes (PRESTON-MARTIN *et al.*, 1983); meningiomas seguindo a quimioterapia e irradiação profilática para leucemia linfoblástica aguda (STEIN *et al.*, 1995). Foi também descrito o surgimento de meningiomas no canal raquiano após radioterapia para outro tumor da região espinhal (SALVATI *et al.*, 1997; MARTIN *et al.*, 2001).

Cerca de 3,7% dos meningiomas são radioinduzidos (MATYJA *et al.*, 1994; KLEINSCHMIDT-DEMASTERS; LILLEHEI, 1995). Os meningiomas radioinduzidos são cinco vezes mais frequentes que os gliomas ou sarcomas radiogênicos (MARCONI; PARENTI, 1997; SALVATI *et al.*, 1997).

Meningiomas podem ocorrer após doses muito baixas de radiação para diagnóstico (70-185 Gy), moderada (1.500 a 2.000 cGy) ou após altas doses de radiação terapêutica (STEINE *et al.*, 1995).



Samadori *et al.*, (1996) relataram o aumento da incidência de meningiomas entre os sobreviventes da bomba atômica de Nagasaki após 40 anos, especialmente aqueles expostos, 36 anos após a explosão da bomba.

O intervalo entre o diagnóstico do tumor e a irradiação é variável, mas deve ser longo.

O mecanismo é uma deleção cromossomal que causa a perda na célula de uma sequência supressora (BLACK, 1983).

A ocorrência do meningioma se relaciona com o ponto de maior incidência da radiação sobre o neuroeixo. Após radioterapia para tumor hipofisário, meningiomas radioinduzidos costumam se localizar próximo à hipófise (TSUKAMOTO *et al.*, 1992; BREEN *et al.*, 2002).

Os meningiomas associados a radiação ionizante costumam apresentar um predomínio menor em mulheres que os meningiomas cuja ocorrência não está associada a este fator, embora sejam ainda um pouco mais frequentes no gênero feminino que no masculino (NISHIO *et al.*, 1998; STROJAN *et al.*, 2000). Outros autores, no entanto, encontraram um predomínio de 3:2 casos no gênero feminino sobre o masculino, em meningiomas radioinduzidos (MACK; WILSON, 1993; SALVATI *et al.*, 1997).

Os meningiomas secundários à radiação costumam ocorrer em uma idade mais jovem do que os primários (STROJAN *et al.*, 2000), havendo geralmente relato de irradiação na infância (GHIM *et al.*, 1993; STROJAN *et al.*, 2000), embora sejam relatados casos de meningiomas em idosos após altas doses de radioterapia (SALVATI *et al.*, 1996). Há relatos de apresentação clínica de meningiomas em uma idade média de apresentação de 22 anos (NISHIO *et al.*, 1998), outros relatos com idade média de 33 anos (SALVATI *et al.*, 1997; STROJAN *et al.*, 2000).

Rubinstein *et al.*, (1984), revisando uma série de 201 meningiomas tratados cirurgicamente contendo 21,6% de pacientes com uma história de irradiação prévia da abóbada craniana, observaram algumas características clínico-patológicas que os permitiram distinguir os meningiomas irradiados como uma entidade neurológica.

As características observadas foram: alta celularidade, pleomorfismo e a presença de células gigantes com núcleos monstruosos, alta incidência de multiplicidade e uma frequência muito mais alta de recidiva, uma incidência muito mais alta de meningiomas entre os tumores intracranianos (33,5%), uma idade média mais baixa e um predomínio de mulheres em pacientes previamente irradiados, alterações tróficas do *scalp*, uma frequência mais alta de meningiomas da convexidade (95%) contrastando com uma maior incidência de meningiomas



da base do crânio no grupo não irradiado, uma prevalência estatisticamente significativa mais alta que no grupo não irradiado e uma prevalência maior de desordens convulsivas.

#### 2.2.14 Meningiomas múltiplos radioinduzidos

A incidência de meningiomas múltiplos varia de 1 a 3% nas diferentes séries (SPALLONE *et al.*, 1999).

Multiplicidade e localização na abóbada craniana são características distintas de meningiomas radioinduzidos (SPALLONE *et al.*, 1999). São raros na base do crânio, até porque o local de irradiação geralmente não envolve esta área.

Spallone *et al.*, (1999) descreveram um caso de dois meningiomas na base do crânio de um paciente de 66 anos do gênero feminino que recebeu irradiação para *tinea capitis* quando tinha 8 anos de idade: uma lesão do tubérculo selar e outra no forame magno.

#### 2.2.15 Meningiomas e hormônios esteróides

A característica dos meningiomas de ser diferentemente distribuído entre os sexos a partir da adolescência e durante a vida adulta, sendo mais freqüente em mulheres no período reprodutivo na proporção de 3 para 1, em relação à população masculina, levou à indagação de uma possível participação dos hormônios estrogênio e progesterona em sua gênese.

Outras evidências de que os hormônios femininos possam desempenhar algum papel no crescimento de meningiomas são o seu aumento e início de sintomas durante a gestação e a fase luteínica do ciclo menstrual (FEWINGS *et al.*, 2000). Os meningiomas crescem rapidamente durante a gestação, indicando que os estímulos hormonais podem ser importantes fatores em seu crescimento. Além disso, sua ocorrência tem sido relatada em associação a tumores responsivos a hormônios, como tumores mamários (GRUBER *et al.*, 2004).

Gruber *et al.*, (2004) relataram um caso de desenvolvimento de meningiomas múltiplos com o uso prolongado do agonista de progesterona, acetato de megestrol, ao lado de uma história de tumor do estroma endometrial, corroborando uma ligação entre a formação de meningiomas e hormônios.

Os meningiomas contêm frequentemente receptores de hormônios sexuais esteróides, tais como receptores de estrogênio e progesterona (OURA *et al.*, 2000). Contêm geralmente mais receptores de progesterona do que de estrogênio (CAHIL *et al.*, 1984; SCHRELL *et al.*, 1990; OURA *et al.*, 2000; GRABA *et al.*, 2004).

Apesar de controvérsia nos resultados de estudos sobre a presença de receptores hormonais de estrógeno e progesterona nos meningiomas, atribuídas às diferentes técnicas empregadas, sua expressão parece se dar da seguinte forma: alta percentagem de tumores apresenta altos níveis de receptores de progesterona; um pequeno grupo de meningiomas apresenta concentração moderada de receptores de andrógenos; e os níveis de receptores de estrógenos variam de baixo a indetectáveis (KONSTANTINIDOU *et al.*, 2003).

A presença mensurável de receptores de hormônios esteróides sexuais é mais comum em meningiomas de homens que de mulheres e sua expressão tem sido associada a um maior intervalo livre de doença (BLACK *et al.*, 1996). A expressão de receptores de estrógeno e progesterona é consistente com um estágio de menor diferenciação e a ausência de receptores de progesterona pode indicar agressividade biológica tumoral (NAGASHIMA *et al.*, 1995).

Alguns estudos, entretanto, afirmam que os receptores dos esteróides sexuais não são funcionais (SCRELL *et al.*, 1975; McCUTCHEON, 1996).

Meningiomas do tipo meningoteliomatoso expressam receptores de progesterona mais frequentemente que meningiomas transicionais e fibroblásticos (GRUBER *et al.*, 2004).

Konstantinidou *et al.*, (2003) sugerem que a expressão de receptores estrogênicos é baixa ou ausente em meningiomas atípicos, enquanto que a ausência de expressão de receptores de progesterona é um indicador de aumento da apoptose e de recidiva mais precoce.

Foi observada a associação entre altos índices de proliferação celular determinados por Ki-67 e a ausência de receptores de Progesterona (FEWINGS *et al.*, 2000).

Intervalos livres da doença mais curtos foram relatados por autores em meningiomas grau III e de altos índices mitóticos e que não apresentaram receptores de progesterona. Há entretanto, pouca informação na literatura sobre o significado de receptores de progesterona na recidiva de meningiomas benignos (FEWINGS *et al.*, 2000).

Fewings *et al.*, (2000) afirmam que meningiomas onde os receptores de progesterona estão presentes são menos susceptíveis a recidiva.



### 2.2.16 Exposição hormonal e risco de meningioma em mulheres

Custer *et al.*, (2006) realizaram um estudo de base populacional para investigar o papel da exposição de mulheres a hormônio exógeno no desenvolvimento de meningiomas, o que seria uma forma de explicar o predomínio de tais tumores em mulheres. Os autores encontraram pouca evidência de associação entre meningiomas e exposição a hormônio exógeno em mulheres, mas o estudo sugeriu que alguma exposição hormonal deve influenciar a biologia do tumor em mulheres que desenvolvem meningioma.

### 2.2.17 Meningiomas múltiplos

A ocorrência de meningiomas múltiplos foi relatada pela primeira vez por Antimow & Blumenau em 1889.

Cushing & Eisenhardt (1938) subdividiram os meningiomas múltiplos em três grupos: 1) ocorrendo na ausência da doença de von Recklinghausen; 2) em pacientes com doença de von Recklinghausen; 3) meningiomatose.

Abtahi (1975) propôs uma classificação semelhante à de Cushing & Eisenhardt (1938), adotando os dois primeiros grupos, porém o terceiro grupo seria formado de meningiomas encontrados apenas durante a segunda ou terceira cirurgias, sugerindo tratar-se de implantes de um tumor solitário original.

Os meningiomas para serem considerados múltiplos podem estar presentes simultaneamente ou ocorrer em intervalos de tempo diversos, sendo também considerados múltiplos os meningiomas diagnosticados em um mesmo paciente em localizações diferentes em épocas diferentes.

Entre os meningiomas múltiplos há que se distinguir entre os locais ou regionais e os distantes.

Tem sido relatada uma maior frequência dos subtipos psamomatoso e transicional entre os meningiomas múltiplos. Um tumor maior geralmente é visto com um ou mais tumores menores à sua volta ou então, mais frequentemente, situados mais distante. São histologicamente geralmente do mesmo tipo (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1989).

Os tumores múltiplos são encontrados também como achado em exame pós-morte (necropsia), geralmente pequenos (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1989).

A incidência de meningiomas múltiplos varia de 1 a 3% nas diferentes séries. (SPALLONE *et al.*, 1999).



A incidência de meningiomas múltiplos se relaciona diretamente com o método diagnóstico empregado. Na era pré-tomografia computadorizada, é de 1 a 6,7% (BOROVICH *et al.*, 1988). Na era da tomografia computadorizada, a incidência se tornou pelo menos duas vezes mais alta.

A frequência de meningiomas múltiplos é geralmente de 1 a 2% (KEPES, 1982), variando até cerca de 7%. Horrax (1939) relatou uma frequência de 6,6% (KEPES, 1982).

Esta frequência tendeu a aumentar após a introdução da tomografia computadorizada, chegando a ser relatada 8% (RUSSEL; RUBINSTEIN, 1989). Na série de Nakasu *et al.*, (1987) de meningiomas incidentais encontrados à necropsia, esta estimativa de 8% se aproxima de seus resultados.

Nakasu *et al.*, (1987) observaram 20% de meningiomas múltiplos entre os pacientes com meningiomas acima dos 80 anos.

Borovich *et al.*, (1988) relataram 20% de meningiomas múltiplos, excluídos os pacientes portadores da doença de von Recklinghausen. Eles encontraram 11% de meningiomas múltiplos regionais entre 100 pacientes a partir de exame diagnóstico com tomografia computadorizada. Esta porcentagem cresceu para 49% após inspeção da dura adjacente durante a cirurgia.

Ainda permanece desconhecido o mecanismo responsável pela formação dos meningiomas múltiplos.

Entretanto, algumas hipóteses incluem a existência de focos multicêntricos, a disseminação através do líquido céfalo-raquidiano e a transmissão venosa. A teoria de disseminação venosa para explicar a multiplicidade de meningiomas foi aventada a partir de relatos de metástases extracranianas (BLACK, 1993).

Em meningiomas malignos foi relatada a implantação no espaço subaracnoideo. Pesquisador relatou a descoberta à autópsia de células tumorais de meningiomas por todos os ventrículos e no espaço subaracnoideo em um paciente e sugeriu que a disseminação deve ter ocorrido através de cirurgia (BLACK, 1993).

A teoria da multicentricidade implica que poderia haver numerosos focos de anormalidades congênitas na camada germinativa mesodérmica resultando em tumores separados em um mesmo paciente. Isto, acreditando-se que os meningiomas se originem do mesoderma.

Borovich *et al.*, (1986) mostraram que um meningioma solitário representa apenas o crescimento predominante no meio de um largo campo neoplásico na dura mater. Em 100% das faixas radiais por eles retirados a partir da linha de adesão dos meningiomas em 14



pacientes consecutivamente operados de meningiomas, encontraram ainda agregados menigoteliomatosos em forma de aglomerados intradurais ou de nódulos protundindo do aspecto interno da dura-máter. Faixa de dura máter retiradas da convexidade de 10 pacientes sem meningiomas não mostraram esses aglomerados menigoteliomatosos. Os autores acreditam que esses achados, o campo neoplásico, que se estenderia aproximadamente 4 cm em volta da zona de inserção aparente do tumor, pode explicar algumas recidivas regionais inesperadas.

A ocorrência de meningiomas múltiplos foi relatada em associação à síndrome de Rubinstein-Taybi, uma doença congênita caracterizada por anomalias faciais, polegares largos, pododáctilos grandes, estatura reduzida e retardo mental. É uma doença autossômica dominante. Aproximadamente 5% dos portadores da síndrome abrigam tumores, principalmente na cabeça. Ao nível molecular a doença é causada por transtorno de uma cópia do gene CREBBP, que tem papel como coativador na regulação da transcrição gênica (VERSTEGEN *et al.*, 2005).

A ocorrência de meningiomas múltiplos pode ser familiar, mas as anormalidades genéticas ainda não estão claras.

A discussão sobre meningiomas múltiplos se faz em torno de sua origem monoclonal ou policlonal. Discute-se ainda se as lesões nasceriam por propagação dural ou se representariam mosaicos genéticos, com mutações segmentares do gene NF2 na constituição dural (PERRY *et al.*, 2007).

Agrawal & Mahapatra (2005), relataram um caso de uma paciente de 27 anos do gênero feminino sem história familiar de neurofibromatose tipo 2 e sem Schwannoma vestibular, com mais de 20 meningiomas em várias localizações. A paciente não apresentava déficits neurológicos e queixava-se de cefaléia moderada ou leve há cerca de 6 meses.

Butti *et al.*, (1989) encontraram 8 (5,4%) casos de meningiomas múltiplos entre 148 meningiomas operados em um período de 13 anos.

Meningioma múltiplo é uma condição rara na ausência de neurofibromatose.

Há relatos de famílias com meningiomas múltiplos sem deleção do cromossoma 22q. (DEEPAK; MAHAPATRA, 2005).

#### 2.2.18 Meningiomas e neurofibromatose

Os vários critérios para neurofibromatose tipo 2 requerem história familiar para neurofibromatose ou a presença de schwannoma vestibular (BASER *et al.*, 2002).



Na neurofibromatose tipo 2, os meningiomas são o segundo tumor mais comum, só ficando atrás dos schwannomas vestibulares. Entretanto, só cerca de 1% dos pacientes com meningioma são portadores de neurofibromatose (EVANS *et al.*, 1992).

Os meningiomas ocorrem em 53% de todos os pacientes com neurofibromatose e em 83% daqueles, com início precoce (Evans *et al.*, 1992).

#### 2.2.19 Recidiva de meningiomas

Por muitos anos os cirurgiões experimentaram o desapontamento de recidivas inesperadas de meningiomas.

Horsley já em 1893, Ballance em 1907 e Krause entre 1910 e 1912, todos citados por Simpson (1957), relataram suas experiências com a recidiva de meningiomas.

Em 1927, Craig delineou um grupo de meningiomas malignos baseado em suas características histológicas e comportamento clínico.

Cushing & Eisenhardt (1938) em sua memorável Monografia, relataram 295 casos operados de meningiomas e apresentaram uma detalhada classificação histológica como uma base para o entendimento dos meningiomas. Não mencionaram a taxa de recidiva em seu relato, mas Simpson (1957) analisando os dados publicados, a estimou como sendo tão alta quanto 15%.

Volynkin (1955), citado por Simpson (1957), foi o primeiro a dedicar uma publicação inteira sobre a recidiva de meningiomas.

Entretanto o trabalho que foi um marco no assunto foi o do próprio Simpson (1957). Ele demonstrou pela primeira vez a correlação entre extensão da remoção de meningiomas e a taxa de recidiva. Classificou a extensão da remoção de meningiomas em 5 graus, hoje conhecidos como graus de remoção de Simpson: grau 1, correspondendo a remoção total com ressecção da dura e do osso anormais, infiltrados; grau 2, correspondendo a remoção total com coagulação da inserção dural; grau 3 correspondendo a remoção total sem coagulação da inserção dural; grau 4 correspondendo a remoção subtotal; grau 5 correspondendo a simples descompressão.

Simpson (1957) também discutiu a possibilidade dos meningiomas serem multifocais ou de tumores serem incidentalmente transplantedados durante a cirurgia.

O papel da multicentricidade regional na recidiva de meningiomas foi enfatizado por (Borovich *et al.*, 1986) após descobrir agregados múltiplos de células menigotelomatosas de aparência benigna na dura mater adjacente a meningiomas globulares.



Boylan & McCunniff (1989) supõem que uma segunda recidiva encontrada, do tipo regional, possa ter resultado de foco de tumor na dura contígua, que não foi adequadamente excisada à cirurgia ou que a recidiva observada mais rostral ao tumor inicial seja secundária a circulação venosa alterada, secundária a bloqueio do seio sagital superior, tendo permanecido resto de tumor no seio após a cirurgia inicial.

Kamitani *et al.*, (2001) ao encontrar aglomerados de células tumorais na aracnóide contígua ao meningioma e em continuidade à membrana aracnóide normal, levantaram a hipótese de que este achado possa se relacionar com recidiva.

Vries & Cols (1994) relataram num caso de recidivas múltiplas multifocais de um meningioma de convexidade grau II após ressecção total. Uma metástase pulmonar foi verificada a recidiva que também mostrou progressão do tumor original para grau III. O caso sugere que metástase devem ocorrer através de diversas vias, CSF e sangue.

#### 2.2.20 Meningiomas múltiplos e recidiva

Os meningiomas múltiplos podem ser uma explicação para algumas recidivas regionais.

O conceito de campo neoplásico para meningiomas, já mencionado por Cushing & Eisenhard (1938), foi adotado por Borovich & Doron (1986). Eles demonstraram que nódulos meningoteliais neoplásicos duros macroscópicos e aglomerados microscópicos intradurais de células meningoteliais (sheet cell clusters) se espalhavam por cerca de 4 cm em torno da zona de inserção aparente dos meningiomas. Suas observações estavam de acordo com relatos prévios de meningiomas múltiplos, que afirmavam que algumas recidivas locais poderiam ser na verdade um tumor primário, crescido a partir de um tumor na dura subjacente, não ressecado previamente.

Considerando a zona de inserção de tumores previamente ressecados, Borovich *et al.*, (1986), classificaram as recidivas em locais, quando o novo crescimento estava dentro dos limites da área de inserção ou em continuidade direta com ela; e regional, quando o novo crescimento, embora contíguo, era independente da superfície de aderência do meningioma primário. Este último deveria representar uma nova lesão originária de um foco de tumor multicêntrico na dura contígua.

Esperando contribuir para a redução de recidiva de meningiomas, Borovich *et al.*, (1986) propuseram adicionar um grau zero à classificação da extensão da remoção de Simpson, que deveria incluir uma excisão dural mais larga, quando possível, de cerca de 4



centímetros em torno da periferia da aparente adesão dural do meningioma solitário, de modo a permitir a excisão do campo neoplásico e das bainhas fibrosas tumorais que acompanhariam os meningiomas.

#### 2.2.21 Frequência de recidiva

Após remoção completa a incidência de recidiva de meningiomas intracranianos varia de 5% a 21% (HOESSLY; OLIVECRONA, 1955; SIMPSON, 1957; JELLINGER; SLOWIK, 1975).

Baird & Gallagher (1989) encontraram 13,4% de tumores recorrentes (52) em uma série de 424 pacientes com meningiomas.

Deen *et al.*, (1982) relataram 39% de recidiva entre 51 meningiomas em pacientes menores de 21 anos de idade. Eles não correlacionaram a incidência de recidiva com o grau de ressecção. A taxa de recidiva de meningiomas espinhais foi muito mais baixa 10%. Os índices mais elevados foram observados entre os da base do crânio e da convexidade (32,2%).

O índice de recidiva relatado por Adgbite *et al.*, (1983), foi de 19,3% em uma série de 114 pacientes com meningiomas intracranianos tratados cirurgicamente e seguidos até por 24 anos.

Jääskellainen *et al.*, (1986) analisaram 657 pacientes e encontraram uma frequência de recidiva de 19%. Eles observaram diferenças significativas na taxa de recorrência associadas ao grau de malignidade. Tumores benignos exibiram 3% de recidiva em 5 anos e 21% em 25 anos; meningiomas atípicos mostraram 38% de recidiva em 5 anos e tumores anaplásicos, 78%.

Marks *et al.*, (1986) encontraram entre 53 meningiomas uma taxa de recidiva de 9,5% após remoção total e de 18,4% após remoção parcial.

Simpson (1957) foi o primeiro a enfatizar a relação entre grau de ressecção e a ocorrência de recidiva. Ele relatou uma taxa de recidiva 10 anos após a remoção dos meningiomas de 9% após ressecção grau I, de 19% após ressecção grau II, 29% após grau III e 40% após grau IV.

Mirimanoff *et al.*, (1985) revisando uma série de 225 pacientes operados de meningiomas, com um seguimento máximo de 19 anos, encontraram uma taxa de recidiva de 7% em 5 anos, 20% em 10 anos e 32% em 15 anos, após ressecção total. A taxa de recidiva foi muito mais alta em tumores parcialmente ressecados: 37% em 5 anos, 55% em 10 anos e 91% em 15 anos.



Jellinger & Slowik (1975) analisaram a recidiva em 603 pacientes operados de meningiomas que sobreviveram pelo menos 5 anos e observam uma taxa de recidiva de 13,5%. Após ressecção total, 13% dos pacientes apresentaram recidiva em meningiomas de todas as localizações e 14,2% dentre os tumores intracranianos.

Dentre 161 casos de meningiomas totalmente ressecados em pacientes sobrevivendo 5 anos, Skulerud & Löken (1974) observaram 14,9% (19) recidivas. De 26 pacientes, onde uma pequena porção do tumor foi deixada, 50% (13) apresentou recidiva.

Crompton & Gautier-Smith (1970) observaram 20% de recidiva entre 186 pacientes. Em 141 deles o tumor foi completamente removido, em 40% foi realizada ressecção parcial.

#### 2.2.22 Gênero e recidiva

Ayerbe *et al.*, (1999), encontraram uma distribuição por gênero de 64,3% de pacientes femininos e 35,7% de masculinos com idade variando de 14 a 79 anos (média de  $52,3 \pm 18,8$  anos). Os pacientes do gênero masculino apresentaram uma frequência maior de recidiva, 16,7% contra 14,7% entre os pacientes do gênero feminino, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. A idade média de pacientes que recidivaram e que não apresentaram recidiva foi de 49,7 e 52,8 anos, respectivamente.

Beck & Windt (1988) analisaram a recidiva em uma série de 113 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para meningiomas supratentoriais e encontraram uma frequência de recidiva de 17,5%. Observaram uma diferença na frequência de recidiva entre os gêneros: 17,8% em mulheres e 12,5% em homens. Não observaram no entanto correlação entre recidiva e idade nem entre recidiva e localização do tumor. O grau de ressecção e a histologia foram importantes. Após ressecção parcial encontraram taxas de recidiva quase duas vezes mais altas: 27% para todas as localizações e 26% para os meningiomas intracranianos.

Kajiwara *et al.*, (1989) analisaram 124 pacientes com meningiomas e observaram que as recidivas eram mais frequentes em pacientes antes dos 40 anos e em pacientes do gênero masculino.

Baird & Gallagher (1989) compararam a proporção entre os gêneros em meningiomas recorrentes e não recorrentes e não encontraram diferença significativa entre os dois grupos. Os autores relataram 71,2% de pacientes do sexo masculino e 74,9% de femininos entre os tumores recorrentes e não recorrentes. A idade variou de 1 a 85 anos no grupo de pacientes com tumores não recorrentes. Em ambos os grupos, 75% dos pacientes estavam entre os 40 e os 70 anos de idade.



Considerando a localização de meningiomas, 19% dos pacientes exibindo meningiomas espinhais eram mais velhos que 75 anos, em contraste com apenas 1% de pacientes com meningiomas intracranianos nesta faixa etária (BAIRD; GALLAGHER, 1989).

Mark *et al.*, (1986) analisaram 53 pacientes com meningioma, encontrando que idade e gênero eram irrelevantes para recidiva.

Já Jung *et al.*, (2000) em seu estudo de 38 pacientes com meningiomas petroclivais parcialmente ressecados, identificaram idade e ocorrência de menopausa como fatores que influenciaram significativamente a recidiva.

### 2.2.23 Localização e recidiva

Alguns estudos têm sugerido que meningiomas de certas localizações intracranianas apresentam uma maior frequência de recidiva (SIMPSON, 1957; SKULLERUD; LOOKEN, 1974; JELLINGER; SLOWIK, 1975; CHRISTENSEN *et al.*, 1983; BOKER *et al.*, 1985; MIRIMANOFF *et al.*, 1985; MARKS *et al.*, 1986). A região parassagital, os ventrículos, a parte medial da base do crânio e a asa do esfenoide têm sido mencionadas.

Em uma série combinada de 132 meningiomas recidivados analisados por Jellinger & Slowik (1975), 39% dos meningiomas orbitário, 16,2% dos intracranianos e 4,8% dos espinhais recidivaram. Considerando os meningiomas intracranianos, a região occipital exibiu a mais alta taxa de recidiva, com 28% dos tumores, seguida da região paraselar com 16%, da parassagital com 11,8%, da temporal com 11,1%, da goteira do olfatório com 10,8%, da frontal com 9,1%, da asa do esfenoide com 8,8%, da parietal com 8,0% e da fossa posterior com 7,8%. Eles observaram que tumores da foixe do cérebro e da convexidade recidivaram com uma frequência maior (68%) do que os da base do crânio (43,4%). Não houve no entanto uma correção estatística da frequência das localizações em relação as taxas de recidiva encontrada.

Skullerud & Loken (1974), cujo trabalho é bem semelhante ao de Jellinger & Slowik (1975), dividiram os meningiomas analisados (187 casos) nas seguintes localizações: convexidade (67), parassagital (48), fossa anterior (18), fossa média (25), supraselar (14), intraventricular (02), tentorial e fossa posterior (7), não classificados (6). Nesta série a asa do esfenoide foi incluída junto com a fossa média. Eles subdividiram os tumores em totalmente e parcialmente removidos e observaram que entre os tumores ressecados totalmente os tentoriais e os da fossa posterior recidivaram com maior frequência (33%), seguidos dos parassagitais (26%) dos supraselares (25%), dos da convexidade (9%), e dos da fossa



anterior (6%). A maioria das recidivas observadas foi de meningiomas parassagitais, localização predominante dos tumores.

Simpson (1957) destacou a localização parassagital como aquela associada à maior taxa de recidiva. Melahmed *et al.*, (1979) concordaram com esta declaração de Simpson.

Em uma série de 123 casos de meningiomas Gupta *et al.*, 1989, não encontraram associação entre recidiva e nenhuma localização particular.

Chan & Thompson (1984) encontraram uma frequência duas vezes maior de recidiva entre os parassagitais e falcinos do que entre os meningiomas da convexidade. Tumores da fossa posterior e da asa do esfenoide tiveram uma taxa de recidiva superior a 20%. Pacientes que foram submetidos à ressecção de suas recidivas tiveram melhor qualidade de vida e maior sobrevida quando a ressecção foi total. Os autores observaram uma sobrevida de 3,6 anos em pacientes com meningiomas malignos. Não observaram diferença significativa entre os subtipos de meningiomas benignos.

Ayerbe *et al.*, (1999), em um estudo de 286 pacientes com meningiomas intracranianos, observaram taxas significantemente mais altas de recidiva em meningiomas parassagitais do terço médio ( $p < 0,05$ ) e nos petroclivais ( $p < 0,01$ ) do que em outras localizações.

Os meningiomas não convencionais em sua série foram mais frequentes na região parassagital que nas demais ( $p < 0,05$ ). Ressecção incompleta foi maior em meningiomas localizados em regiões de difícil acesso: petroclival, região medial da asa do esfenoide, ângulo ponto-cerebelar, região supraselar e seio cavernoso.

Jung *et al.*, (2000) analisaram 38 pacientes com meningiomas petroclivais parcialmente ressecados, com seguimento de 4 a 141 meses (média de 47,5 meses; mediana de 30 meses) e observaram um tempo médio de sobrevida livre de progressão tumoral de 66 meses; uma taxa de sobrevida livre de progressão de 60% em 5 anos; e uma baixa taxa de crescimento do tumor residual: aumento de volume de 4,94 cm<sup>3</sup>/ano e aumento do diâmetro de 0,37 cm/ano. O tempo médio de duplicação do tumor foi de 8 anos. A taxa de progressão tumoral entre os tumores petroclivais parcialmente ressecados foi de 42%, com um tempo médio para progressão de 36 meses. Embora não tenham sido identificados fatores preditivos, idade e extensão da remoção pareceram influenciar taxa de sobrevida livre de progressão. Os autores defendem a remoção parcial em tumores petroclivais, especialmente em idosos, uma vez que os tumores residuais apresentaram uma baixa taxa de crescimento.



Maroon (1994), observou um tempo médio para recidiva de 46 meses em pacientes com meningiomas esfenorbitais. Após excisão radical, exceto no seio cavernoso, não foi observada recidiva por um período de seguimento de 16 a 95 meses.

Walla *et al.*, (1977) observaram que os meningiomas da convexidade recidivaram mais frequentemente. Mas quando excluídos os tumores malignos, os tumores da foice do cérebro recidivaram com maior frequência.

Baird & Gallagher (1989) dividiram os meningiomas nas seguintes localizações: convexidade, base do crânio (esfenoidal e parasselar, assoalho e petrosos), seio sagital superior, outros seios, foice do cérebro, tentório, ptérion, ventrículos, fossa posterior, forame magno e espinhal. Nesta série a maioria dos tumores ocorreram na convexidade, no seio sagital superior, na foice do cérebro e na base do crânio. Não observaram maior susceptibilidade em nenhuma localização intracraniana em apresentar recidiva, entretanto os meningiomas espinhais foram muito menos comuns entre os tumores recorrentes.

Eles explicaram que as taxas menores de recidiva na localização espinhal estariam relacionadas ao fato de que eles podem ser mais facilmente totalmente ressecados e do meningioma angioblástico ser menos frequente na região espinhal (2/62 casos; 3,2%) do que na intracraniana (29 casos; 36/2,8%).

Verificaram, no entanto, uma leve tendência a uma maior frequência de recidiva entre os tumores da base do crânio e do seio sagital superior que no total de tumores, mas esta diferença não foi estatisticamente significante, especialmente quando os tumores espinhais foram considerados separadamente.

Deen *et al.*, (1982) observaram uma maior susceptibilidade dos tumores da base do crânio a recidiva (76,9%), do que dos da convexidade (32,2%). A taxa de sobrevida em 20 anos foi de 32% para os tumores da base do crânio e de 75% para os da convexidade.

Beks & Windt (1988), encontraram taxas mais altas de recidiva em sua série entre meningiomas parassagitais 24,1% (7), seguidos de 20,5% (7 casos) entre os da convexidade e de 20% (1) entre os ventriculares. Os tumores localizados na base do crânio tiveram as taxas mais baixas de recidiva: 8,5% (3 casos).

### 2.2.3 Características histológicas e recidiva

Alguns critérios histológicos e citológicos parecem fornecer alguma idéia sobre comportamento biológico dos meningiomas (JELLINGER; SLOWIK, 1975).



Elevada celularidade, aumento de taxa de mitose, pleomorfismo nuclear, aumento da vascularização, necroses focais e invasão cortical são consideradas características de valor prognóstico em meningiomas. Entretanto ainda existe controvérsia quanto ao seu papel.

Figuras de mitose indicam rapidez de crescimento e malignidade em muitos tumores. Em meningiomas eles significam crescimento rápido, mas não malignidade (CROMPTON; GAUTIER-SMITH, 1970).

Alguns autores consideram a presença de mitoses sem valor prognóstico (CROMPTON; GAUTIER-SMITH, 1970; ZÜLCH, 1971; RUBINSTEIN, 1972; JELLINGER; SLOWIK, 1975).

Henschoen (1955), citado por Simpson (1957), descreveu a patologia geral dos meningiomas e encontrou pouca correlação entre critérios citológicos e taxa de crescimento dos tumores.

Outros autores concordam que elevada celularidade, taxas altas de mitose, necroses focais e infiltração cortical são sugestivas de crescimento rápido e concorrem para taxas de recidivas elevadas (GULLOTA; WUELLENWEBER, 1968; CROMPTON; GAUTIER-SMITH, 1970; RUSSEL; RUBINSTEIN, 1971; RUBINSTEIN, 1972).

Em 1970, Crompton & Gautier-Smith afirmaram: “não está claro que informação o patologista deve dar ao clínico sobre um paciente que teve um meningioma removido. Isto é, além de informá-lo de que é um meningioma”.

Eles analisaram uma série de 181 tumores parassagitais e da foice do cérebro e correlacionaram suas características microscópicas com sua propensão a recidiva e com o intervalo de sobrevida livre de recidiva. Observaram taxas de mitose maiores em tumores sinciciais que em transicionais e fibroblásticos. Os tumores angioblásticos, embora de número reduzido, apresentavam muitas mitoses. Obtiveram uma taxa de recidiva (definida como o número de casos sobrevivendo 5 ou mais anos livre de recidiva, dividido pelo número com recidivas), para tumores totalmente extirpados contendo figuras de mitose de 1,85 contra 9,1 para tumores sem figuras de mitose, e concluíram que figura de mitose seria um fator que aumentaria a probabilidade do tumor recidivar.

Em relação a necrose, 27,5% dos 181 tumores examinados continham necroses, frequentemente encontradas em tumores sinciciais e angioblásticos. Uma relação entre mitose e necrose focal é advogada por Crompton & Gautier-Smith (1970), como sendo provavelmente um indicativo de crescimento rápido. Esta combinação foi observada mais frequentemente em tumores angioblásticos e menos frequentemente nos fibroblásticos. A taxa de recidiva em pacientes com necroses focais e figuras de mitose foi 1,4. Invasão cerebral foi



observada em 17 (24%) de 70 tumores parassagitais e falcinos e todos eles continham figuras de mitose, enquanto que elas estavam presentes em apenas 20 (40%) dos tumores que não apresentaram invasão cerebral. Os tumores que infiltraram o cérebro tinham uma taxa de recidiva de 0,66; os que não o infiltraram, 4,4.

Crompton & Gauthier-Smith (1970), concluíram de seu estudo que o tumor residual é a causa de recidiva, já que a taxa de recidiva de tumores totalmente removidos foi de 4,25 comparada a 0,93 dos tumores parcialmente ressecados.

Skullerud & Löken (1974) analisaram o significado prognóstico de algumas características histológicas em 82 meningiomas sinciciais completamente removidos e concluíram que elevada celularidade era significativamente mais frequente entre os tumores recorrentes. Alta vascularização, crescimento difuso, mitoses, necroses focais e infiltração óssea e cortical eram mais frequentes em tumores recidivados, mas esta diferença não era estatisticamente significativa. Polimorfismo nuclear ocorreu quase igualmente nos dois grupos.

Jellinger & Slowik, estudaram a importância de critérios histológicos em 211 pacientes que sobreviveram mais de 5 anos após ressecção completa de meningiomas não angioblásticos e encontraram uma maior celularidade e aumento das figuras de mitose entre os tumores recorrentes, mas figura de mitose isoladamente não teve valor significativo. Invasão cortical pareceu também ter alguma influência. Pleomorfismo nuclear, alta vascularização e necroses focais não apresentaram valor prognóstico.

Adegbite *et al.*, (1983) encontrou um alto grau de celularidade e um aumento das figuras de mitose em 6 de 21 tumores recorrentes.

De La Monte *et al.*, (1986), revisando 82 casos de meningiomas parcialmente ressecados observaram associação entre recidiva e hipervascularização, depósito de hemossiderina, perda de arquitetura em camadas, necrose, figura de mitoses, nucléolo proeminente e pleomorfismo nuclear. Meningiomas atípicos e malignos também estavam associados a maiores índices de recidiva. Menos fortemente associados com recidiva estavam, “sheeting”, proeminência nucleolar e menos de 10% de características meningoteliais.

Mark *et al.*, (1986) analisaram 53 pacientes e observaram que mitose, áreas de necrose focal e tipo sincicial estavam mais associados a recidiva.

Bofin (1966) afirmou que invasão cerebral ou a presença de mitoses não pode ser tomada como uma evidência de propensão à recidiva e que não há aparência histológica que permita prever a probabilidade de recidiva. Afirma ainda que remoção incompleta é o fator mais importante associado à recidiva de meningiomas.



Alguns autores afirmaram que meningiomas exibindo características atípicas ou malignas como aumento da celularidade, pleiomorfismo nuclear, necroses focais e mitoses apresentam uma maior incidência de recidiva, um menor intervalo livre de recidiva e um prognóstico menos favorável (INONE *et al.*, 1984; BOYLAN; McCUNIFF, 1989).

Deen *et al.*, (1982), concluíram de seu estudo sobre o potencial biológico de 51 meningiomas em pacientes abaixo dos 21 anos de idade, que necrose, invasão cerebral e atividade mitótica são características microscópicas associadas com comportamento agressivo.

A presença de pleiomorfismo nuclear e citológico em tumores com 2 figuras de mitose por 20 campos de grande aumento estão associadas a um comportamento agressivo. Atipia não teria valor prognóstico. As características macroscópicas associadas a comportamento maligno foram invasão cerebral e necrose. Invasão de osso, dura e tecidos moles não teriam efeito adverso no curso clínico (Deen *et al.*, 1982).

#### 2.2.3.1 Recidiva e subtipos histológicos

Características papilares e angioblásticas estão associada a altos índices de recidiva (BLACK, 1993).

Na série de Ayerbe *et al.*, (1999), 33,7% dos meningiomas eram meningoteliais, 7,3% fibroblásticos, 28,7% transicionais; 2,5% psamomatosos, 2,1% angiomasos, 1,4% microcísticos, 2,1% secretórios, 0,4% ricos em células linfoplasmocitárias, e 1,1% metaplásicos. Não foi observada diferença significativa no risco de recidiva associado com os vários subtipos de meningiomas, embora a proporção de recidiva tenha sido maior nos subtipos angiomaso e fibroblástico e menor nos psamomatosos.

Bushe *et al.*, (1990) relataram um caso de meningioma parassagital da foice do cérebro de aspecto histológico meningoteliomatoso benigno que recidivou onze vezes, mas só mostrou sinais histológicos de agressividade após a 10ª recidiva em um meningioma transicional parcialmente rico e parcialmente pobre em células. A 10ª recorrência foi de múltiplos tumores.

#### 2.2.3.2 Recidiva e tipo histológico

McCarthy *et al.*, (1998), em um estudo a partir de pacientes do Banco de Dados Nacional de Câncer nos EUA, concluíram que idade ao diagnóstico, tamanho do tumor,



tratamento cirúrgico, tempo de hospitalização e radioterapia foram fatores que influenciaram significativamente a sobrevida de pacientes com meningiomas benignos. Os fatores para meningiomas malignos foram: idade ao diagnóstico, se tratados cirurgicamente e radioterapia.

A taxa geral de sobrevida em 5 anos para os 9.000 pacientes foi de 69% e tendeu a diminuir com a idade, sendo de 81% em pacientes entre 21 e 64 anos e 56% para pacientes acima de 65 anos. Pacientes com meningiomas benignos tiveram uma taxa de sobrevida em 5 anos de 70%; os com tumores atípicos, de 75%; e os com meningiomas malignos, de 55%.

Em 19,2% dos pacientes com meningiomas benignos os sintomas reapareceram após 5 anos; 32,4% dos pacientes com meningiomas malignos tornaram-se sintomáticos em 5 anos. A taxa de recidiva dos meningiomas benignos ressecados totalmente cirurgicamente em 5 anos foi de 20,5%.

Na série de 286 pacientes de Ayerbe *et al.*, (1999), meningiomas atípicos mostraram uma taxa de recidiva de 30,8%, malignos de 41,7% e os benignos 12,2%, sendo esta diferença significativa estatisticamente ( $p < 0,0003$ ).

A sobrevida livre de recidiva foi de 89% e 67% em 5 e 10 anos respectivamente para meningiomas convencionais; já para os não convencionais foi de 67% e 49% em 5 e 10 anos. A diferença entre os grupos foi estatisticamente significativa ( $p < 0,01$ ) (AYERBE *et al.*, 1999).

A proporção cumulativa de pacientes livre de recidiva com meningiomas atípicos foi de 73% e 38% em 5 e 10 anos respectivamente; e de 61 e 45% para meningiomas malignos no mesmo intervalo de tempo, entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa. A incidência de meningiomas malignos foi levemente mais alta em homens que em mulheres ( $p < 0,05$ ) (AYERBE *et al.*, 1999).

Cheng & Liu (1990), relataram sobre 34 casos de meningiomas atípicos (anaplásicos), assim classificados por apresentarem elevada celularidade, pleiomorfismo e a presença de mitoses em 6 casos e em 28, além dessas características supracitadas, formação papilar, necrose e invasão do cérebro subjacente. Encontraram uma taxa de recidiva de 44% (15 casos) em um seguimento médio de três anos após a primeira cirurgia. Os 246 meningiomas benignos desta série apresentaram uma taxa de recidiva de 6% no mesmo período, sendo a diferença estatisticamente significativa entre este grupo e o dos atípicos ou anaplásicos. Os autores concluíram dizendo haver ainda muita controvérsia sobre os fatores de risco para recidiva, o que dificultaria um adequado seguimento desses pacientes.

Gupta *et al.*, (1989) relataram 13 casos de recidiva e 15 de progressão tumoral entre 123 casos de meningiomas, em até 5 anos de seguimento. As recidivas foram mais frequente em meningiomas angioblásticos.



### 2.2.3.3 Meningiomas atípicos e recidiva

Palma *et al.*, (1997) estudaram 71 casos cirúrgicos, 42 meningiomas atípicos e 29 malignos de acordo com a classificação da OMS de 1993, para entender as diferenças prognósticas entre os meningiomas atípicos e malignos, que foram seguidos por longo tempo. Os autores concluíram serem os meningiomas atípicos um grupo heterogêneo com a maioria dos pacientes vivendo um tempo longo, (alguns sofrem transformação maligna) e outros sobrevivendo apenas alguns anos. Avaliação de rotina do potencial proliferativo e das características citogenéticas dos tumores ressecados irão eventualmente ajudar a determinar com maior acurácia o prognóstico de meningiomas atípicos. Palma *et al.*, (1997) concluíram também que excisão grau 1 de Simpson pode ser realizada com segurança e pode ser bem sucedida, apesar das características histológicas malignas. Dos 42 meningiomas atípicos estudados por Palma *et al.*, (1997) 12 eram da convexidade, 19 parassagittais e 11 eram basais. Em 14 casos (33,3%) houve ressecção Simpson 1; graus 2 e 3 em outros 28 casos. O tempo médio de sobrevida foi de 19,01 anos e a taxa de sobrevida em 5 e 10 anos foi de 95% e 79% respectivamente. O tempo médio de sobrevida livre de recidiva foi de 11,93 anos, com 77% e 55% dos pacientes vivos sem recidiva em 5 e 10 anos após a cirurgia, respectivamente. A taxa de recidiva foi de 35% e 52%, em 3 e 5 anos, respectivamente. O tempo médio para a 1ª recidiva foi de 5 anos (10 meses a 16 anos). O número de recidivas variou de 1 a 6 com média de 2.

Mortalidade tardia após recidiva foi observada, devido a recidiva, em 13 pacientes (31%), 3,5 a 22,5 anos (média de 10,5 anos) após a cirurgia inicial. Radioterapia foi administrada em 6 casos (4.500 a 6.500 cgy em 25 a 33 frações): em um paciente após cirurgia, que estava vivo 15 anos após, sem recidiva; e após a 2ª cirurgia em 5 pacientes; 4 morreram em torno de 10 anos após a 1ª cirurgia e 1 teve recidiva após 10 anos.

As taxas de recidiva foram significativamente melhores após ressecção grau 1 de Simpson do que após grau 2 e 3 ( $p < 0,0071$ ). O melhor curso clínico foi observado em 9 pacientes com excisão grau 1 de meningiomas da convexidade, os quais estavam todos vivos, sem recidiva, 10 a 19 anos após a cirurgia.

Localização do tumor na convexidade também se associou a uma melhor sobrevida que em outras localizações, mas isto também foi claramente secundário à correlação próxima com Simpson grau 1 de ressecção ( $r = 0,75$ ). É notável que em 6 (26%) dos 23 pacientes atípicos com recidiva houve uma piora das características histológicas, com progressão de atípico para maligno: em 6 a 15 anos após a 1ª cirurgia, com recidivas múltiplas em 6 deles,

enquanto que a progressão do tumor se tornou maligna em 1 paciente após a 2ª cirurgia (após 8 anos).

#### 2.2.3.4 *Meningiomas malignos e recidiva*

De 47 pacientes com meningiomas malignos estudados por Palma *et al.*, 1997 (26 homens e 21 mulheres), 18 foram perdidos de *follow up*. Os 29 restantes, malignos, distribuía-se na região parassagital em 15 casos, basal em 8 (1 na fossa posterior e 6 na convexidade).

Extensão da remoção grau 1 de Simpson foi atingida em 6 casos (21%) e graus 2 e 3 nos outros 23 casos. O tempo médio de sobrevida foi de 6,89 anos e a taxa de sobrevida estimada em 5 e 10 anos foi 64,3% e 34,5%, respectivamente. O tempo médio de sobrevida livre de recidiva foi de 2 anos, com 45% e 15% dos pacientes vivos e sem recidiva com 5 e 10 anos, respectivamente. A taxa de recidiva foi de 80% e 84% em 3 e 5 anos, respectivamente. O tempo médio para recidiva foi de 2 anos (7 meses a 7 anos).

Mortalidade tardia devido a recidiva foi 69% (20 casos), 2 a 12 anos após a 1ª cirurgia (média de 5,5 anos).

Radioterapia foi realizada em 5 pacientes e radiocirurgia em 2, realizada após a 1ª recidiva em 6 pacientes, que tiveram uma sobrevida média de 5,7 anos (2 a 10,5 anos). O tempo médio de sobrevida dos 13 pacientes que não receberam radioterapia foi de 5,3 anos (2 a 12 anos).

O tempo de sobrevida dos seis pacientes após Simpson 1 foi melhor do que o dos 23 com graus 2 e 3, mas a diferença não foi estatisticamente significante ( $p > 0,079$ ).

#### 2.2.3.5 *Extensão da remoção e recidiva*

Adegbite *et al.*, (1983) após revisarem 114 meningiomas tratados cirurgicamente, com seguimento de 24 anos, afirmaram que apenas o grau de remoção cirúrgica influencia a recidiva. Classificando o grau de remoção segundo Simpson, encontraram 86% de pacientes livres de recidiva após 5 anos de seguimento para pacientes cuja remoção foi grau I, 82% após remoção grau II e 48% após remoção grau IV. A diferença entre as percentagens de pacientes livres de recidiva após 5 anos e os graus I e II de remoção de Simpson não foram estatisticamente significantes. As diferenças encontradas entre os pacientes grau IV e graus I e II, foi significante.

Baird & Gallager (1989) também afirmaram que recidivas eram estatisticamente mais comuns em pacientes que foram submetidos a uma excisão parcial ou a simples descompressão em uma série de 424 pacientes com meningiomas: 9,8% (33) dos tumores removidos completamente, graus I, II e III de Simpson, recidivaram, enquanto que os submetidos a graus IV e V de remoção recidivaram a uma frequência de 27,2%.

No entanto, o julgamento de remoção total, baseado na opinião do cirurgião, não é sempre exata. Skullerud & Löken (1974) relataram que em 4 de 19 exames “pós-mortem” de uma série, foi encontrado um tumor residual, embora o cirurgião afirmasse que a remoção havia sido total.

Chan & Thompson (1984) relataram sobre 257 pacientes submetidos a craniotomia para meningiomas, sendo 97 homens e 160 mulheres, a maioria deles entre 40 e 70 anos de idade. Os pacientes foram seguidos por 6 meses a 22 anos, com “follow up” médio de 9,0 anos. Observaram recidiva em 22% dos casos. Quando foi realizada remoção total macroscópica do tumor com ressecção da inserção dural, recidiva foi observada em 10% dos casos. Em caso de não excisão, mas apenas cauterização da inserção dural, houve recidiva em 22% dos casos. Já tumores parcialmente removidos, apresentaram progressão em 37% dos casos.

Dentre 216 pacientes submetidos a tratamento cirúrgicos observados por Schäfer (1965), cerca de 8% recidivaram após ressecção total e 26% após ressecção parcial.

#### 2.2.3.6 *Tempo para recidiva*

Simpson (1957) e Crompton & Gautier-Smith (1970) afirmam que o tempo médio para uma recidiva se tornar evidente após a cirurgia é de 5 anos.

O intervalo médio entre a 1ª cirurgia e a reoperação ou morte por recidiva após remoção completa observado por Skullerud & Löeken (1974) foi de 5,5 anos (1,1-14,3 anos). O intervalo entre a primeira e a segunda cirurgias após remoção incompleta foi de 2,1 anos.

Jellinger & Slowik (1975) analisando uma série de 79 tumores completamente removidos observaram um intervalo médio de 6,6 anos entre a 1ª e a 2ª cirurgias e observaram uma diminuição deste intervalo entre cirurgias de recidivas subsequentes. Esta observação está de acordo com os resultados obtidos em outras séries (SIMPSON, 1957; CROMPTON; GAUTHIER-SMITH, 1970; SKULLERUD; LÖKEN, 1974).

Analisando o tempo entre as cirurgias em relação aos tipos histológicos, eles observaram intervalos mais longos em hemangioblastomas e endoteliomas. A presença de



figuras de mitose não foi significativa em meningiomas transicionais e meningiomas endoteliomatosos. A partir da segunda recidiva, quando os intervalos entre as cirurgias eram sempre menores, houve uma diferença considerável entre os tumores com e sem figuras de mitose.

Jääskeläinen *et al.*, (1986) relataram um tempo médio entre recidivas de 7,5 anos para tumores benignos, 2,5 anos para atípicos e 3,5 anos para tumores anaplásicos.

Deen *et al.*, (1982) analisando uma série de 51 meningiomas em pacientes mais novos que 21 anos de idade, observaram um tempo médio entre a cirurgia inicial e a 1ª recidiva de 7,4 anos.

Rajiwara *et al.*, (1989) analisando 124 pacientes, encontraram um intervalo médio para a primeira recidiva de 29,9 meses (2,5 anos).

Adegbite *et al.*, (1983) afirmaram a partir de análise estatística de sobrevivência, que 80% de todos os pacientes estariam livres de recidiva após 5 anos da cirurgia inicial, aproximadamente 70% após 10 anos e menos de 50% após 20 anos.

Adegbite *et al.*, (1983) analisaram o intervalo para recidiva em relação à localização do tumor e não encontraram diferença estatisticamente significativa. O tempo de seguimento foi de 3 a 20 anos.

Análises estatísticas mostraram que 82% dos pacientes estariam livres de recidiva em 5 anos, após a cirurgia inicial, 68% após 10 anos; e 53% após 20 anos (BEKS & WINDT, 1988).

Beks & Windt (1988) não encontraram diferença estatisticamente significativa entre o intervalo para recidiva em pacientes antes dos 50 anos e após 50 anos.

#### 2.2.3.7 Fatores preditivos de recidiva após tratamento cirúrgico

Ayerbe *et al.*, (1999) analisaram fatores de risco preditivos de recidiva em 286 pacientes operados de meningiomas intracranianos e propuseram um modelo para prever o risco de recidiva, a partir de uma análise multivariada.

Os riscos de recidiva identificados foram: ressecção cirúrgica incompleta (RR:2,2; 95%:1-3,64); tipo histológico não convencional (RR:2,13; IC 95%: 1-4,53); captação irregular de contraste à tomografia computadorizada (2,25; IC 95%: 1,1-4,72) e presença de mais de duas mitoses por um campo de aumento de 10 X. (RR: 2,28; IC 95%: 0,99 - 5,27).

Em seu estudo, pacientes sem nenhum desses fatores mostraram baixas taxas de recidiva; 4% e 18% em 5 e 10 anos, respectivamente. Os pacientes com risco intermediário



apresentaram taxas de recidiva de 6% a 8% em 5 anos e 26% a 30% em 10 anos. Os pacientes sob alto risco de apresentarem recidiva apresentaram taxas de 29% a 63% em 5 anos, e 63% a 66% em 10 anos.

Os autores identificaram 3 grupos com risco de recidiva diferentes, usando curvas de sobrevivência: pacientes com baixo risco, aqueles sem fatores de risco; pacientes com risco intermediário, com meningiomas convencionais e graus de ressecção de Simpson I e II, e pacientes com meningiomas não convencionais com grau 1 de ressecção de Simpson; e pacientes com risco alto de desenvolver recidiva, com meningiomas convencionais e graus de ressecção III e IV e partes com meningiomas não convencionais com ressecções de Simpson graus II, III e IV.

Naumann & Meixensberger (1990) estudaram retrospectivamente 23 meningiomas recorrentes de uma série de 277 meningiomas intracranianos tratados cirurgicamente entre 1983 e 1989 e não observaram influência de idade, gênero e localização do tumor sobre a recidiva.

Subtipo histológico e critérios celulares (mitoses, pleomorfismo nuclear, necroses focais) também não foram fatores preditivos de recidiva. Embora tenham observado intervalos livre de recidiva mais longos após ressecção Simpson I e II do que após ressecções grau III e IV, essa tendência não foi estatisticamente significativa.

Yamasaki *et al.*, (2000) analisaram estatisticamente a correlação entre recidiva e os seguintes critérios: idade, gênero, volume tumoral, forma do tumor, alterações ósseas, edema cerebral, vascularização, subtipo histológico, MIB1 LI e expressão do FCVE (fator de crescimento vascular endotelial) em 54 pacientes com meningiomas da convexidade supratentoriais após pelo menos 3 anos de cirurgia ou até recidiva. Os tumores apresentaram 11% (6) de recidiva nos 3 anos de “follow up”. Os autores concluíram por análise multivariada que a expressão de FCVE é o preditor de recidiva mais forte ( $p = 0,005$ ), seguido do LI do MIB1 ( $p = 0,09$ ). Não foi observada significância estatística para os outros fatores analisados. Eles levantaram a hipótese de que resíduos microscópicos remanescentes após cirurgia deveriam induzir neovascularização que promoveria a recidiva dos meningiomas.

Abramovich & Prayson (1999) compararam características histológicas, quais sejam, mitose, necrose, perda do padrão da arquitetura, hipervascularidade/deposição de hemossiderina, nucleólo proeminente e pleomorfismo nuclear, além do índice de MIB1 entre dois grupos de tumores: 32 meningiomas recorrentes e 27 não recorrentes. Encontraram diferença estatisticamente significativa apenas em relação a nucleólo proeminente ( $p=0,024$ ) e pleomorfismo nuclear ( $p<0,001$ ), que eram mais frequentes no grupo de meningiomas



recorrentes. Havia 9 tumores malignos no grupo de tumores recorrentes, e 2 no de meningiomas não recorrentes. O índice do MIB1 encontrado foi geralmente mais baixo no grupo de tumores não recorrentes (0 a 8,3; média de 1,5), do que no de tumores recorrentes (0 a 32,5; média de 5,4), entretanto esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Miller *et al.*, (1994) apresentaram um modelo de análise estatística multivariada para prever recidiva com base na revisão das características clínicas e histopatológicas apresentadas por 105 pacientes com diagnóstico de meningiomas com mais de 10 anos de seguimento após cirurgia. Observaram recidiva em 27(25,7%) dos pacientes; 78 pacientes (74,3%) permaneceram livre da doença por pelo menos 5 anos.

Tipo histológico, distribuição das variantes meningotelial, fibroblástica, transicional e microcística do tumor, invasão de osso e dura-máter e pleiomorfismo nuclear não apresentaram influência estatisticamente significativa sobre recidiva, e foram excluídas do modelo. Também não foram importantes em predizer recidiva, sexo, localização do tumor e sintomas iniciais.

Miller *et al.*, (1994) observaram 25,7% de recidiva em 105 pacientes portadores de meningioma. Identificaram no entanto duas variáveis cujo efeito sobre a recidiva foi estatisticamente significativa: a variável mais poderosa em predizer recidiva foi a taxa de mitose que quando igual ou maior que 1,1 por  $1,96\text{cm}^2$ , associou-se a probabilidade de recidiva 22,7 maior que a probabilidade para tumores com contagens abaixo daquele limiar ( $p = 0,002$ ). Como não haviam tumores nesta amostra com taxas figuras de mitoses acima de  $0,6/1,96\text{cm}^2$ , então o ponto de corte deste risco relativo é maior de  $0,6/1,96\text{cm}^2$  (o que corresponde a três figuras de mitose vistas em 50 campos grande aumento semirandonizados, nos microscópios normalmente usados).

O segundo fator afetando mais fortemente a recidiva identificado foi o grau de ressecção segundo Simpson. Tumores cujo grau de ressecção foi Simpson 4, têm uma probabilidade de recidivar 19,8 vezes maior do que os pacientes com Simpson grau I de ressecção ( $p=0,004$ ). Ressecções grau II e III não foram associadas a um risco estatisticamente maior de recidiva que ressecção grau 1 ( $p=0,48$ ), embora tenham probabilidade 1,8 vezes maior de se associar a recidiva.

Plate *et al.*, (1990) observaram que características clínicas como idade, condição física pré operatória, tamanho do tumor e localização do tumor, influenciaram decisivamente a mortalidade.

Olmsted *et al.*, (1977) analisaram 63 casos de meningiomas com alterações ósseas e os dividiram em três grupos; aqueles com alterações blásticas e aqueles com alterações líticas



e blásticas, ou líticas. Os do grupo lítico-blásticos foram agrupados subsequentemente juntamente com os líticos (48% dos casos).

Recidiva foi significativamente menos frequente no grupo de meningiomas que apresentavam apenas lesões blásticas ( $p = 0,02$ ). Idade, tipo histológico e localização não se relacionaram significativamente com recidiva. Característica lítica não teve efeito sobre o crescimento do tumor. Tumores ressecados totalmente apresentaram menores índices de recidiva.

Cambria *et al.*, (1966) estudaram 141 casos de meningiomas intracranianos e 28 pacientes com meningiomas intra-raquianos. Encontraram um predomínio de 65% de pacientes do gênero feminino. Não observaram recidiva entre os tumores intra-raquianos. Observaram um predomínio de recidiva entre os homens. Chamaram a atenção para a propensão maior a recidivas dos meningiomas angioblásticos. Os autores apontaram como critérios de risco para recidiva a localização, que determina a extensão da remoção, e o tipo de ressecção; coagulação dural não exclui risco de recidiva; características histológicas de malignidade como mitoses e necroses, embora alguns tumores com sinais de malignidade não recidivaram em 2 a 6 anos de seguimento.

#### 2.2.3.7.1 Tratamento de meningiomas inoperáveis e recidivados da base do crânio

Nakasu *et al.*, (1999) analisaram retrospectivamente 101 pacientes com meningiomas primários ou recorrentes, sem neurofibromatose associada, tratados de 1980 a 1995, por cirurgia, para os quais foram atingidos graus I, II ou III de remoção segundo Simpson e cujo seguimento era de no mínimo 5 anos ou até a recidiva, que foi verificada em 15 desses 101 pacientes.

Eles avaliaram os achados radiológicos pré-operatórios e as características clínicas desses tumores. Em análise univariada, o tamanho e a forma do tumor, sua relação com os seios maiores, calcificações, alterações ósseas e características da interface entre o tumor e o cérebro foram fatores estatisticamente significantes preditivos de recidiva. Idade do paciente e gênero não foram considerados significantes.

Análise multivariada revelou que apenas a forma do tumor foi significativa para recidiva: os em forma de cogumelo e os lobulados eram mais comumente associadas a recidiva que os globóides. Recidivas (1) foram mais frequentes na borda da ressecção dural após Simpson I enquanto que recidivas locais predominaram após Simpson II ou III.



Recidivas ocorreram em 17 pacientes (60 a 211 meses de seguimento; média de 116 meses). Eram benignos, 92 tumores; 8, atípicos; e 1, anaplásico.

Os autores recomendam que meningiomas com crescimento em forma de cogumelo ou com forma lobulada sejam tratados mais agressivamente com uma excisão dural mais larga. Isto não seria necessário para tumores redondos globóides, embora possa vir a se constituir em um benefício em pacientes mais jovens.

#### 2.2.3.7.2 Ki 67 e recidiva

Os meningiomas, quando totalmente ressecados, estão associados a uma prolongada sobrevida livre de recidiva. Algumas características histológicas, no entanto, estão associadas a um intervalo de sobrevida mais curta, mesmo quando a remoção é total (TERZI *et al.*, 2008).

A procura por marcadores imunohistoquímicos de significância prognóstica que ajudem a predizer o comportamento biológico de meningiomas, se justifica pelo fato de que alguns tumores cujo índice mitótico é limítrofe não preenchem os critérios histológicos para atipia (TERZI *et al.*, 2008).

Além disso, embora a classificação histológica em graus de malignidade permita uma previsão aproximada do comportamento biológico dos meningiomas, esta classificação se baseia geralmente em critérios subjetivos, o que pode comprometer a objetividade. O índice proliferativo do Ki-67 (MiB1) tem sido um dos mais usados dentre os métodos quantitativos para prever o comportamento biológico de meningiomas (TERZI *et al.*, 2008).

Muitos estudos têm demonstrado uma correlação positiva entre o índice de proliferação do Ki-67 e grau histológico do tumor, confirmando sua significância prognóstica (ABRAMOVICH; PRAYSON, 1998; PERRY *et al.*, 1998, AMATYA *et al.*, 2001; NAKASU *et al.*, 2001; TAKAHASHI *et al.*, 2004; TERZI *et al.*, 2008).

Terzi *et al.*, (2008), estudaram 130 meningiomas provenientes de 84 pacientes com meningiomas espinhais e crâneos. Incluíram como não recidivantes apenas aqueles que possuíam “follow up” de pelo menos 4 anos.

Dentre 84 pacientes portadores de meningiomas estudados, Terzi *et al.*, (2008), encontraram 29 do gênero masculino e 55 do gênero feminino, com idade média de 41 anos (intervalo de 1 a 81 anos). Dez, dentre 84 pacientes tinham neurofibromatose.

A localização predominante encontrada entre 130 meningiomas de 84 pacientes, por Terzi *et al.*, (2008) foi a convexidade com 36%, seguidas pela localizações parassagital,



parafalcinas e paratentorial, com 25%, e pelos meningiomas da base do crânio e da órbita com 29% dos casos. Observou ainda meningiomas em outras áreas como os ventrículos laterais, as regiões talâmicas, cervical e torácica.

Terzi *et al.*, (2008) observaram que as recidivas entre os meningiomas grau I se localizavam mais freqüentemente na base do crânio e na órbita (58%).

De acordo com a classificação da OMS 2000, Terzi *et al.*, (2008), encontraram entre 130 meningiomas, 64 benignos (grau I), 39 atípicos (grau II), e 27 malignos (grau III). Dos 64 meningiomas benignos, 84% estavam distribuídos entre as variantes transicional (36%), fibroblástica (32%) e meningotelial (16%). Dentre os meningiomas grau III, 56% eram rabdoídes, 22% sarcomatóides, 18% papilares e 4% transicionais.

Protrusão em forma de língua das células tumorais dentro do parênquima subjacente, sem uma camada intermediária de leptomeninge, foi considerada invasão cerebral. Dentre os meningiomas com *follow up*, 20 dos 41 pacientes com meningioma grau I apresentaram recidiva, todos os 19 pacientes grau II e todos os 14 pacientes grau III apresentaram recidiva. Dez pacientes, 5 grau II e 5 com neurofibromatose, sendo 3 grau I e 2 grau II não tiveram “follow-up” (TERZI *et al.*, 2008).

Vankalakunti *et al.*, (2007) procuraram investigar a utilidade do índice de coloração (LI) do MIB1 em prever recidiva de meningiomas benignos. Concluíram que o índice mais alto de coloração do MIB1, integrado com a histopatologia padrão, pode fornecer melhor informação sobre a natureza da recidiva em meningiomas benignos.

A média dos índices mais altos de coloração do MIB1 foi  $3,47 \pm 2,0\%$  para meningiomas benignos;  $5,08 \pm 4,0\%$  para meningiomas atípicos; e  $11,66 \pm 7,06$  para meningiomas anaplásicos.

Comparado os índices de coloração com MIB1 HL1 dos meningiomas benignos que recidivaram com os que não recidivaram. Os autores encontraram:  $2,66 \pm 1,7\%$  meningiomas benignos que não recidivaram,  $4,21 \pm 2,78\%$  meningiomas benignos que recorrentes ( $p = 0,0339$ ).

Os meningiomas recorreram com MIB1 HL1  $> 2,6$  com sensibilidade de 64,6% e especificidade de 68% entre os graus I. As células MIB1 positivas estavam maximamente agregadas na periferia das espécimes excisadas.

Kakimura *et al.*, (1988) observaram recidiva em 46 casos de 182 meningiomas intracranianos primários. Meningiomas recorrentes tiveram índice de coloração pelo Ki-67 ( $14,78 \pm 3,17\%$ ) e índice de coloração pela BudR LI ( $3,77 \pm 1,22\%$ ) significativamente mais altos que os não recidivados (Ki LI =  $4,71 \pm 1,96\%$ ), BudR LI =  $0,77 \pm 0,13\%$ ). A taxa de



recidiva aumentou significativamente com os aumentos dos LI. Uma regressão linear mostrou uma correlação significativa entre os dois índices. O tempo de duplicação do tumor mostrou uma correlação inversa significativa com cada um dos índices. Quatro dos 46 pacientes que receberam irradiação após a cirurgia apresentaram um tempo de duplicação do tumor maior do que o esperado para os seus índices de Ki 67 e BUdR, indicando que a radioterapia atrasa o crescimento dos meningiomas.

Takahashi *et al.*, (2004) observaram que um índice mitótico mesmo tão pequeno como 4 em 10 campos de aumento ou o índice de coloração pelo Ki 67 são sugestivos de uma curta sobrevida livre de recidiva. Em contrapartida, ausência de mitose e/ou um Ki67 < 1% sinalizam um curso favorável; Ki 67 < 1% corresponde a nenhuma mitose; > 5% indicam presença de mitoses. Suas conclusões se baseiam em um estudo de 349 pacientes com meningiomas intracranianos operados entre 1978 e 2000, seguidos por uma média de 7 anos.

Barresi *et al.*, (2008) observaram índices de Ki-67 de 0,5% a 0,4% entre os meningiomas grau I, de 5% a 15% entre os de grau II; e de 20% a 30% entre os tumores de grau III.

Perry *et al.*, (1998) sugeriram 4% como o ponto de corte entre baixa e alta expressão de Ki-67 (BARRESI *et al.*, 2008).

Bajjeto *et al.*, (2006) encontraram índices médios de MiB1 de 1,9% (de 0,1 a 7,2%) dentre os meningiomas grau I; de 4,8% (3,4 a 9,8%) para meningiomas grau II e 9,03 (7,8 a 10,4%) para meningiomas grau III.

Maes *et al.*, (2005) avaliaram o valor prognóstico para recidiva do índice de proliferação celular obtido pelo Ki-67 e da expressão da proteína hTERT (subunidade catalítica da telomerase humana) em 29 meningiomas não recidivantes e 32 meningiomas recidivados. Os autores não encontraram correlação entre Ki-67 e recidiva, embora este tenha se apresentado como um bom marcador para o estado de proliferação celular do tumor. A exposição de h-TERT, no entanto, mostrou-se significativamente diferente em meningiomas recorrentes e não recorrentes ( $p < 0,001$ ).

Os índices de Ki-67 encontrados foram de 2,1% ( $\pm 1,7$ ) para os 29 meningiomas não recidivantes, 1,7% ( $\pm 2,0$ ) para a primeira ressecção dos 27 meningiomas recorrentes 2,2 ( $\pm 3,8$ ) à primeira recidiva, 4,8% ( $\pm 1,7$ ) à segunda recidiva (3 meningiomas) e 3,5 para a terceira recidiva (1 caso).

Embora tenha havido um aumento dos índices de proliferação celular acessados com o Ki-67 com a sucessão das recidivas, os autores não encontraram correlação entre estes índices e a ocorrência de recidiva.



Tyagi *et al.*, (2004) reavaliaram a utilidade do marcador de proliferação celular MIB1 em prever recidiva em meningiomas cranianos. Os autores concluíram que os fatores mais importantes em prever recidiva foram o tipo histológico e o grau de ressecção cirúrgica.

Concluíram ainda que o MIB1 não foi útil em prever recidiva de meningiomas. Sua análise incluiu o tipo histológico, o grau de remoção, a localização do tumor e o índice de proliferação celular pelo MIB1.



### 3 JUSTIFICATIVA

O comportamento biológico dos meningiomas tem instigado à investigação ao longo de quase quatro séculos.

O leva os meningiomas a se desenvolverem, o que os faz assumir formas de crescimento tão diferentes, o que contribue para produzir estes tumores de aparência microscópica tão diversa, o que os faz comportar-se de forma tão diferente em relação aos tecidos subjacentes, o que afeta a sua taxa de crescimento, o que os faz ser tão mais frequentes no gênero feminino, o que os faz ora se apresentarem como nódulos solitários ora múltiplos, o que os faz mudar de grau histológico ou alterar a sua taxa de crescimento e sobretudo, o que os faz voltar a crescer quando previamente totalmente ressecados, são todas questões relativas ao comportamento dos meningiomas ainda sem resposta.

Somado a todos esses aspectos de suma importância e tão intrigantes, os meningiomas são um grande desafio aos cirurgiões que com eles lidam, uma vez que essas neoplasias podem se apresentar em localizações tão diversas e por vezes de tão difícil acesso que sua remoção se torna uma verdadeira odisséia. Além disso representam uma incógnita para os pacientes que lidam com a incerteza de seu curso clínico, podendo tornar a crescer com o passar dos anos, mesmo tendo sido totalmente ressecados e apresentado aspecto microscópico benigno.

Por todas essas razões os meningiomas atraíram a nossa atenção para estudo.

Este estudo se propõe a contribuir para a caracterização, os meningiomas e para a identificação de fatores de valor preditivo de seu comportamento, em especial em relação à recidiva.



## 4 OBJETIVOS

### 4.1 Objetivo geral

Caracterizar meningiomas do ponto de vista clínico, patológico e cirúrgico, determinar a prevalência de recidiva, verificar a influência de determinados fatos sobre a recidiva e contribuir para o conhecimento de seu comportamento biológico.

### 4.2 Objetivos específicos

- ❖ Reclassificar os meningiomas de acordo com a classificação da OMS em 3 tipos/ graus histológicos;
- ❖ Determinar a idade dos pacientes e as frequências dos diversos tipos histológicos nos gêneros;
- ❖ Determinar as características de crescimento e invasividade dos tumores;
- ❖ Determinar as características de vascularização e consistência dos meningiomas;
- ❖ Determinar o grau de ressecção da primeira remoção dos meningiomas;
- ❖ Determinar a frequência de recidiva nos meningiomas estudados;
- ❖ Determinar o número de recidiva apresentadas pelos tumores;
- ❖ Determinar o intervalo entre as recidivas;
- ❖ Determinar a existência de meningiomas múltiplos e caracterizar, do ponto de vista clínico, esta multiplicidade;
- ❖ Determinar a presença de pacientes portadores de neurofibromatose e a associação desta patologia com a multiplicidade de meningiomas;
- ❖ Determinar as características de crescimento dos meningiomas em relação às faixas etárias e ao gênero;
- ❖ Determinar a influência dos tipos histológicos sobre as variáveis clínicas e cirúrgicas estudadas;
- ❖ Estabelecer o valor das variáveis identificadas em prever o comportamento de meningiomas em relação à recidiva;
- ❖ Determinar o comportamento dos meningiomas entre jovens até 20 anos, de 20 a 69 anos e a partir dos 70 anos de idade.

## 5 MATERIAL E MÉTODOS

### 5.1 Desenho, período e local do estudo

Este é um estudo descritivo, retrospectivo, longitudinal de 868 casos de meningiomas operados no período de 1978 a 1994 no Hospital Nordstadt em Hannover.

### 5.2 Descrição da amostra

Os arquivos de tumores do sistema nervoso central tratados cirurgicamente no Hospital Nordstadt em Hannover, de 1978 a 1994 foram revisados para identificar os portadores de meningiomas operados no período.

O diagnóstico histopatológico dos meningiomas foi revisto de modo a classificar os meningiomas em graus histológicos. Os meningiomas foram classificados em tipos histológicos e em 3 graus histológicos de acordo com a classificação da OMS de 1993, em meningiomas benignos, grau I; atípicos, grau II; e malignos, grau III. Os critérios de celularidade, pleomorfismo celular e nuclear, presenças de nucléolo, vascularização, presença de mitose e perda da citoarquitetura foram considerados para a classificação dos meningiomas nos 3 graus de malignidade.

Os pacientes foram caracterizados para as variáveis clínicas: idade, gênero e associação a neurofibromatose. Sua localização regional e específica, multiplicidade, vascularização, consistência, presença de cápsula, forma de crescimento (globóide e em placa), alterações ósseas (steólise, hiperostose, infiltração óssea) e invasidade a tecidos subjacentes (osso, dura mater, cérebro e tecidos moles como músculo e órbita).

Os aspectos cirúrgicos do manejo dos paciente foram considerados: extensão da remoção segundo Simpson, número de tempos cirúrgicos da 1ª remoção.

O comportamento do tumor foi caracterizado, em relação à recidiva e recrescimento. Os pacientes foram seguidos por até 15 anos.

As taxas de recidiva foram calculadas e as frequências relativas das variações mencionadas foram calculados.

O comportamento das variáveis mencionadas foi analisado no grupo de meningiomas benignos, atípicos e anaplásicos e o nível de significância verificado para procurar determinar as variáveis que influenciam no comportamento biológico do tumor em relação à recidiva.



### 5.3 Processamento e análise dos dados

Para análise dos resultados foram obtidas distribuições de frequências, gráficos ilustrativos, teste Qui-quadrado de igualdade de proporções ao nível de 5,0% (objetivo 1.2.3) e intervalo de confiança de 95,0% para a prevalência de recidiva (1.2.4).

Para análise dos dados foram obtidas distribuições absolutas, percentuais e as medidas estatísticas: média, mediana, desvio padrão e coeficiente de variação como técnicas de estatística descritiva e foram utilizados os testes estatísticos: Qui-quadrado de Pearson, Exato de Fisher quando as condições para utilização do teste Qui-quadrado não foram verificadas ou o teste da Razão de Verossimilhança, quando não foi possível realizar o teste Exato de Fisher, teste t-Student com variâncias iguais ou desiguais. O nível de significância utilizado nas decisões dos testes estatísticos foi de 5%.

A verificação da hipótese de igualdade de variâncias foi realizada através do teste F de Levene.

Os dados foram digitados no EXCEL e o software utilizado para digitação dos dados e obtenção dos cálculos estatísticos foi o SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) na versão 15.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Estudo das características dos meningiomas

A descrição dos resultados contempla as características observadas nos meningiomas de 868 pacientes submetidos a tratamento cirúrgico no período de 1978 a 1994.

#### 6.1.1 Distribuição etária e por gênero

A idade dos 868 pacientes variou de 7 a 85 anos, com média de 53,46 ( $\pm$  13,89) anos e mediana de 54 anos.

A maior concentração de pacientes se registrou na 5ª a 7ª décadas de vida, 71,8% (Tabela 1).

**Tabela 1** - Distribuição dos pacientes entre os gêneros e por faixa etária (em anos).

Faixa etária (em anos)	Gêneros				Grupo total	Valor de p	
	Masculino		Feminino				
	n	%	n	%			
De 1 a 10	-	-	<b>1</b>	0,1	1	0,1	p <sup>(2)</sup> = 0,007*
De 11 a 20	<b>8</b>	0,9	<b>8</b>	0,9	16	1,9	
De 21 a 30	<b>20</b>	2,3	<b>20</b>	2,3	40	4,6	
De 31 a 40	<b>30</b>	3,5	<b>63</b>	7,3	93	10,8	
De 41 a 50	<b>46</b>	5,3	<b>142</b>	16,4	188	21,8	
De 51 a 60	<b>62</b>	7,2	<b>191</b>	22,1	253	29,3	
De 61 a 70	<b>40</b>	4,6	<b>139</b>	16,1	179	20,7	
De 71 a 80	<b>17</b>	2,0	<b>71</b>	8,2	88	10,2	
De 81 a 90	<b>2</b>	0,2	<b>4</b>	0,5	6	0,7	
TOTAL <sup>1</sup>	225	<b>26,0</b>	639	<b>74,0</b>	<b>864</b>	<b>100,0</b>	

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Para 4 pacientes não se dispõe desta informação.

(2): Através do teste da Razão de Verossimilhança.

Na primeira década de vida só foi encontrado um paciente e 1,9% dos pacientes estavam nas duas primeiras décadas.

Dos 868 pacientes, 642 (74,0%) eram do gênero feminino e 226 (26%) do gênero masculino, o que nos fornece uma distribuição de 2,8:1 entre os gêneros.

Há uma distribuição semelhante entre os gêneros, 1:1, nas 3 primeiras décadas de vida e um predomínio do gênero feminino, nas décadas seguintes, de cerca de 3:1 a partir da 4ª

década até à 7ª décadas e de 4:1 na 8ª década, voltando a diminuir para 2,5:1 na 9ª década de vida. Esta diferença é estatisticamente significativa.

A distribuição dos pacientes em cada gênero está registrada na tabela 2.

**Tabela 2** - Distribuição relativa dos pacientes em cada gênero por faixa etária (em anos)

Faixa etária (em anos)	Gênero				Grupo total		Valor de p
	Masculino		Feminino				
	n	%	n	%	n	%	
De 1 a 10	-	-	1	0,2	1	0,1	p <sup>(2)</sup> = 0,007*
De 11 a 20	8	3,6	8	1,2	16	1,9	
De 21 a 30	20	8,9	20	3,1	40	4,6	
De 31 a 40	30	13,3	63	9,9	93	10,8	
De 41 a 50	46	20,4	142	22,2	188	21,8	
De 51 a 60	62	27,6	191	29,9	253	29,3	
De 61 a 70	40	17,8	139	21,8	179	20,7	
De 71 a 80	17	7,6	71	11,1	88	10,2	
De 81 a 90	2	0,9	4	0,6	6	0,7	
TOTAL <sup>1</sup>	225	100,0	639	100,0	864	100,0	

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Para 4 pacientes não se dispõe desta informação.

(2): Através do teste da Razão de Verossimilhança.

Verifica-se um aumento em cada gênero da frequência dos meningiomas a cada década, sendo este aumento um pouco maior no gênero masculino da 2ª para a 3ª décadas quando esta frequência quase que triplica e no gênero feminino da 3ª para a 4ª décadas.

Ambos os gêneros apresentam mais concentração de pacientes da 5ª a 7ª décadas: 65,8% dos pacientes do gênero masculino e 73,9% dos pacientes do gênero feminino tinham entre 41 e 70 anos.

#### 6.1.2 Distribuição por tipos/graus histológico

Meningiomas clássicos representaram 94,2% dos casos, atípicos 3,8% e anaplásicos 2%. A tabela 3 mostra como se distribuem os tipos/graus histológicos por gênero. Há uma inversão na distribuição dos tipos/graus histológicos entre os gêneros: 74,9% dos meningiomas benignos são encontrados em pacientes do gênero feminino, enquanto que 78,7 dos meningiomas malignos (Grau III), ocorrem em pacientes do gênero masculino (P<0,001).

Nos meningiomas atípicos, grau II, a proporção entre os gêneros é praticamente a mesma, sendo 53,3% dos pacientes do gênero feminino.

**Tabela 3** – Classificação dos meningiomas segundo o tipo/grau histológico e o gênero

Grau histológico	Gênero				Grupo total	
	Masculino		Feminino			
	n	%	n	%	n	%
Meningiomas benignos/Grau I	<b>185</b>	<b>25,1</b>	<b>553</b>	<b>74,9</b>	738	94,1/100
Meningiomas atípicos/Grau II	<b>14</b>	<b>46,7</b>	<b>16</b>	<b>53,3</b>	30	3,8/100
Meningiomas malignos/Grau III	<b>11</b>	<b>78,7</b>	<b>5</b>	<b>31,3</b>	16	2,0/100
TOTAL <sup>1</sup>	210	100,0	574	100,0	<b>784</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 84 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.1.3 Distribuição dos subtipos histológicos dos meningiomas benignos

Dentre os meningiomas benignos o subtipo histológico mais freqüente foi o meningoteliomatoso, com 65% dos casos, seguido dos subtipos fibromatoso, com 15,8%; psamomatoso, com 10,4%; transicional, com 4,3%; angioblástico, com 3,0%; microcístico com 0,5%; e ainda um caso com metaplasia xantomatosa (0,1%).

Os três subtipos mais freqüentes, meningoteliomatoso, fibromatoso e psamomatoso, representam cerca de 92% dos casos. (Tabela 4).

**Tabela 4** - Distribuição dos meningiomas clássicos segundo o subtipo histológico

Meningiomas benignos: Grau I	Meningiomas clássicos	
	n	%
• Meningoteliomatoso (M)	485	65,7
• Fibromatoso (F)	117	15,8
• Psamomatoso (P)	77	10,4
• Transicional (T)	32	4,3
• Angioblástico (A)	22	3,0
• Microcísticos (MIC)	4	0,5
• Metaplasia xantomatosa (METAX)	1	0,1
TOTAL	738	<b>100,0</b>

#### 6.1.4 Tipo de crescimento do tumor

A tabela 5 mostra que o tipo de crescimento mais freqüente dos meningiomas foi o globóide, verificado em 81,3% dos casos, seguido dos tipos em placa, com 8,6% e do tipo globóide associado aos tipos intraósseo (4,0%) e em placa (2,5%).

O tipo de crescimento globoide puro ou em associação aos tipos em placa e intraósseo ocorreu em 88,3% dos meningiomas.

O crescimento em placa puro ou em associação ao tipo de crescimento globóide e/ou intraósseo foi observados em 13,4% dos casos.

Meningiomas com componentes intraósseos ocorreram em 7,7% dos pacientes.

Meningiomas puramente intraósseos foram observados em 1,4% dos casos.

**Tabela 5** – Distribuição dos meningiomas segundo o tipo de crescimento

<b>Crescimento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Globoide	596	81,3
Em placa	63	8,6
Intraósseo	10	1,4
Globoide e em placa	18	2,5
Globoide e intraóssea	29	4,0
Em placa e intraóssea	13	1,8
Globoide, em placa e intraóssea	4	0,5
<b>TOTAL<sup>1</sup></b>	<b>733</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 135 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.1.5 Presença de cápsula

A presença de cápsula foi observada em 74,5% (542) dos meningiomas (Tabela 6).

**Tabela 6** – Avaliação das questões dicotômicas

<b>Resposta</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Recidiva	135/800	16,1
Neurofibromatose	39/800	4,9
Multiplicidade dos tumores	52/800	6,5
Invasão Dural	407/798	51,0
Invasão Óssea	265/801	33,1
Invasão Muscular	19/811	2,3
Invasão Cerebral	24/813	3,0
Encapsularização	542/813	74,5
Calcificação	60/728	8,2

### 6.1.6 Vascularização

Os meningiomas apresentaram vascularização normal (média) em 74,5% dos casos; em 13,5%, a vascularização era alta; e em 9,1%, muito alta. Em 3% dos casos, a vascularização era pobre (Tabela 7).

**Tabela 7** - Distribuição dos meningiomas segundo a vascularização

<b>Vascularização</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Pobre	22	3,0
Média ou normal	542	74,5
Alta	98	13,5
Muito alta	66	9,1
TOTAL <sup>1</sup>	728	<b>100,0</b>

(1): Para 140 pacientes não se dispõe desta informação.



### 6.1.7 Consistência do tumor

A consistência dos tumores variou para além da normal em 28% dos casos. (Tabela 8).

**Tabela 8** - Distribuição dos meningiomas segundo a consistência do tumor

Consistência do tumor	n	%
Normal	525	72,0
Mole	41	5,6
Muito mole	23	3,2
Cístico	6	0,8
Duro	35	4,8
Muito duro	16	2,2
Calcificado	7	1,0
Misto com calcificação	39	5,3
Misto sem calcificação	27	3,7
Intraóssea	10	1,4
TOTAL <sup>1</sup>	729	100,0

(1): Para 139 pacientes não se dispõe desta informação

Consistência menor que o normal foi registrada em 9,6% dos casos; mais firme que o normal em 20,4% dos casos 18,4% dos casos.

### 6.1.8 Presença de calcificação

A presença de calcificação foi registrada em 60 casos (8,2%). Para 140 casos esta informação não estava disponível.

### 6.1.9 Presença de alterações ósseas

Entre 726 casos, aproximadamente 3/4 (75,8%) não apresentava alteração óssea.

Hiperostose foi observada em 9,9% dos casos, infiltração óssea em 9,6%, destruição óssea em 2,6% e exostose em 2,1% dos casos.

A tabela 9, mostra a distribuição dos pacientes que apresentavam alteração óssea segundo o tipo de alteração apresentada.

**Tabela 9** – Distribuição dos meningiomas segundo o tipo de alteração óssea

<b>Alteração óssea</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Hiperostose	72	40,9
Exostose	15	8,5
Infiltração óssea	70	39,8
Destruição óssea	19	10,8
<b>TOTAL<sup>1</sup></b>	<b>176</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 142 pacientes esta informação não estava disponível.

### 6.1.10 Invasidade tumoral

As tabelas 10 e 11 resumem o comportamento dos meningiomas quanto à invasidade.

Aproximadamente metade (51%) dos casos invadia a dura-máter, e cerca de 1/3 dos tumores invadia o osso subjacente.

**Tabela 10** – Distribuição dos meningiomas segundo o tipo de invasividade tumoral

<b>Tipo de invasividade</b>	<b>n/Total</b>	<b>%</b>
Dural	407/798	51,0
Óssea	265/801	33,1
Muscular	19/811	2,3
Cerebral	24/813	3,0

Invasão cerebral ocorreu em 3,0% dos casos e muscular em 2,3%. (Tabela 5). Menos da metade dos tumores (42,5%) não invadiu os tecidos subjacentes.

**Tabela 11** – Distribuição dos meningiomas segundo o número de tecidos (osso, dura-máter, músculo e cérebro) invadidos

<b>Número de tecidos invadidos</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Nenhum	338	42,5
Um	230	28,9
Dois	208	26,1
Três	18	2,3
Quatro	2	0,3
<b>TOTAL<sup>(1)</sup></b>	<b>796</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 4 pacientes não se dispõe desta informação.

Em 28,9% dos casos, os tumores invadiram apenas um tecido, em 26%, dois; em 2,3%, três tecidos subjacentes; e em 0,3% dos casos os tumores invadiram dura-máter, osso, músculo, e cérebro.

Dos casos que invadiram um único tecido, 180 meningiomas invadiram a dura-máter, 41, o osso e 9, o cérebro.

Dos casos que apresentaram invasividade a dois tecidos, 197 tumores invadiram osso e dura-máter conjuntamente e as demais associações tiveram frequência no máximo igual a 7.

Dentre os tumores que invadiram três tecidos, 18 casos, 15 invadiram dura-máter, osso e músculo.

#### 6.1.11 Associação a neurofibromatose

De 800 pacientes com informação sobre a ocorrência de neurofibromatose, 761 (95,1%) não apresentavam a doença e 39 (4,9%) eram portadores de neurofibromatose tipo 2.

#### 6.1.12 Multiplicidade de meningiomas

Entre 800 pacientes, em 52, 6,5% dos casos, foram observados meningiomas múltiplos, sendo que 3% dos casos de multiplicidade de meningiomas ocorreram sem associação à neurofibromatose tipo 2.

Vide tabela 12 para o comportamento da multiplicidade dos meningiomas em relação à neurofibromatose.

**Tabela 12** – Ocorrência de meningiomas múltiplos em pacientes com ou sem neurofibromatose

Neurofibromatose	Meningiomas múltiplos		Valor de p
	n/Total	%	
Com	29/39	74,4	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Sem	23/761	3,0	

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Exato de Fisher.

#### 6.1.13 Localização dos meningiomas em relação à linha média

Houve prevalência de tumores localizados a esquerda, com 42,4% dos casos seguidos dos tumores localizados a direita, 38,9%.

Os percentuais de tumores medianos e bilaterais foram percentuais aproximados. (Tabela 13).

**Tabela 13** - Distribuição dos meningiomas segundo a localização em relação a linha média

<b>Lado</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Direito	313	38,9
Esquerdo	341	42,4
Mediano	81	10,1
Bilateral	70	8,7
<b>TOTAL<sup>1</sup></b>	<b>805</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 63 pacientes não se dispõe desta informação.

Em 6 dos 70 tumores bilaterais, a massa tumoral predominava do lado esquerdo, e em 4, do lado direito. Destaca-se também a ocorrência de 3 tumores medianos, cuja massa tumoral se entendia mais para o lado direito que para o lado esquerdo.

#### 6.1.14 Localização dos meningiomas em relação ao eixo crâniocaudal

Entre 824 tumores com informação sobre a localização, registrou-se 734 (89,1%) tumores cranianos, 70 (8,5%) espinhais, 20 (2,4%) crânio cervicais.

#### 6.1.15 Localizações específicas dos meningiomas

A tabela 14 contém o detalhamento das localizações representadas nesta série em ordem decrescente de frequência, onde se destacam três localizações com percentuais superiores a 10 %: o ângulo ponto-cerebelar (14,4%), a convexidade (13,3%) e a asa do esfenoide (11,6%).

**Tabela 14** - Distribuição dos meningiomas segundo a localização principal

Localização	n	%
Ângulo ponto-cerebelar	118	14,4
Convexidade	109	13,3
Asa do esfenóide	95	11,6
Petroclival	50	6,1
Torácico	50	6,1
Parassagital	47	5,7
Foice do cérebro	46	5,6
Tentório	45	5,5
Tubérculo selar	35	4,3
Olfatório	18	2,2
Fossa média	17	2,1
Plano esfenoidal	17	2,1
Forame magino	16	2,0
Cervical	13	1,6
Têmporo-basal	13	1,6
Fossa anterior	11	1,3
Seios venosos (redefinir)	11	1,3
Ventrículo	11	1,3
Clinóide anterior	10	1,2
Forame jugular	10	1,2
Seio cavernoso	10	1,2
Clivus	9	1,1
Bainha do nervo óptico	8	1,0
Fossa posterior	6	0,7
Cavum de Meckel	6	0,7
Sela túrcica	6	0,7
Fossa média e posterior	7	0,8
Fossa posterior	5	0,6
Lombar	3	0,4
Órbita	3	0,4
Pineal	3	0,4
Tórula	3	0,4
Fossa média e anterior	3	0,3
Fossa anterior, média e posterior	2	0,2
Cérvico-torácico	2	0,2
Ápex do osso petroso	1	0,1
TOTAL <sup>1</sup>	<b>819</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 49 pacientes não se dispõe desta informação.

Nesta série predominaram os meningiomas da base do crânio, com 68,3% dos tumores intracranianos.

A tabela 15 oferece o detalhamento das localizações específicas dos meningiomas da base do crânio. As localizações mais freqüentes foram o ângulo ponto-cerebelar, com 22,6% dos casos, e a asa do osso esfenóide, com 18,2%.

**Tabela 15** - Distribuição dos meningiomas basais segundo a localização específica

<b>Localização</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ângulo ponto cerebelar	118	22,6
Ápex do osso petroso	1	0,2
Asa do esfenóide	95	18,2
Bainha do nervo óptico	8	1,5
Cavum de Meckel	6	1,2
Clinoide anterior	10	1,9
Clívus	9	1,7
Forame jugular	10	1,9
Forame magno	16	3,1
Fossa anterior	11	2,1
Fossa anterior e média	3	0,6
Fossa anterior, média e posterior	2	0,4
Fossa média	17	3,3
Fossa média e posterior	7	1,3
Fossa posterior	11	2,1
Olfatório	18	3,5
Órbita	3	0,6
Petroclival	50	9,6
Plano esfenoidal	17	3,3
Seio cavernoso	10	1,9
Sela túrcica	6	1,2
Têmporo-basal	13	2,5
Tentório	45	8,6
Tubérculo selar	35	6,7
<b>TOTAL</b>	<b>521</b>	<b>100,0</b>

As frequências das localizações específicas dos meningiomas intracranianos não basais estão representadas na tabela 16.

**Tabela 16** - Distribuição dos meningiomas não basais segundo a localização específica

<b>Localização</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Convexidade	109	47,4
Parassagital	47	20,4
Foice do cérebro	46	20,0
Seios venosos	11	4,8
Ventrículo	11	4,8
Pineal	3	1,3
Tórula	3	1,3
<b>TOTAL</b>	<b>230</b>	<b>100,0</b>

Compunham a série, 68 meningiomas espinhais (8,5%), cujas frequências de suas localizações regionais estão expressas na tabela 17.

**Tabela 17** - Distribuição dos meningiomas espinhais segundo a localização regional

Localização	n	%
Cervical	13	19,1
Cérvico torácico	2	2,9
Lombar	3	4,4
Torácico	50	73,5
<b>TOTAL</b>	<b>68</b>	<b>100,0</b>

#### 6.1.16 Extensão da remoção

A remoção total foi atingida na primeira cirurgia em 79,7% dos casos.

Sendo que em aproximadamente 60% dos casos a dura e o osso infiltrados/anormais foram ressecados (Simpson I). Tabela 18.

**Tabela 18** – Distribuição dos meningiomas segundo os graus de remoção de Simpson

Extensão da Remoção	n	%
Grau 1 (Remoção total com ressecção da dura e do osso anormais infiltrados)	398	59,9
Grau 2 (Remoção total com coagulação da inserção dural)	144	21,7
Grau 3 (Remoção subtotal)	111	16,7
Grau 4 (Remoção total sem coagulação da inserção dural)	6	0,9
Grau 5 (Simples descompressão)	5	0,8
<b>TOTAL<sup>1</sup></b>	<b>664</b>	<b>100,0</b>

(1): Para 204 pacientes não se dispõe desta informação.

#### 6.1.17 Recidiva

Em 800 pacientes com informação sobre recidiva, 135 meningiomas (16,9%) recidivaram. Os limites com 95% de confiança para uma estimativa intervalar de recidivas, numa população similar à da amostra estudada, situam-se entre 14,2% e 19,5%.

Quando a remoção foi total, 628 pacientes, houve recidiva em 11,5% dos casos. A frequência de recidiva para os casos removidos parcialmente (159) foi de 32,7%.

Para 641 casos havia informação sobre o grau de ressecção de Simpson dos tumores. Quando o grau 1 de remoção de Simpson foi atingido, 7,6% dos meningiomas apresentaram recidiva, quando a remoção foi grau 2 de Simpson, 9,8% recidivaram, quando grau 3, 16,7%; grau 4, 21,6%; e dos cuja remoção foi grau 5, 20,6% recidivaram.

De 800 casos com informação sobre a ocorrência de recidiva, havia em 792 informação sobre o número de recidivas apresentado (Tabela 11).

Dos pacientes que apresentaram recidiva, 32 (4%) recidivaram 2 vezes; 7 (0,92%), recidivaram 3 vezes; 5 (0,6%), recidivaram 4 vezes; e 1 paciente (0,1%) apresentou 5 recidivas.

## 6.2 Estudo sobre a recidiva

A análise da recidiva em relação à idade dos pacientes foi realizada de três formas:

- 1) considerando a amostra como um todo;
- 2) considerando as faixas etárias de 0 a 20 anos, de 21 a 65 anos e maiores de 65 anos;
- 3) considerando a distribuição da amostra por décadas.

Entre 800 casos com informação sobre recidiva, constatou-se que 77,3% dos pacientes estavam concentrados entre 21 e 65 anos, seguidos da faixa etária acima de 65 anos, com 20,60% dos pacientes (Tabela 19).

**Tabela 19** – Avaliação da recidiva segundo a faixa etária em anos, idade por década e gênero

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	n/Total	%	
<b>• Faixa etária (em anos)</b>			
Até 20	4/17	23,5	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
21 a 65	126/618	20,4	
66 a 85	5/165	3,0	
<b>• Faixa etária por década</b>			
Até 10	0/1	0,0	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
11 a 20	4/16	25,0	
21 a 30	12/38	31,6	
31 a 40	29/90	32,2	
41 a 50	39/175	22,4	
51 a 60	39/237	16,5	
61 a 70	9/156	5,8	
71 a 80	3/81	3,7	
81 ou mais	0/6	0,0	
<b>• Gênero</b>			
Feminino	90/596	15,1	p <sup>(1)</sup> = 0,022*
Masculino	45/204	22,1	
<b>• Gênero e faixa etária</b>			
Masculino até 20 anos	1/8	12,5	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Feminino até 20 anos	3/9	33,3	
Masculino de 21 a 65 anos	43/164	26,2	
Feminino de 21 a 65 anos	83/454	18,3	
Masculino de 66 a 85 anos	1/32	3,1	
Feminino de 66 a 85 anos	4/133	3,0	

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

Constatou-se que o percentual de recorrência diminuiu com o aumento da idade.

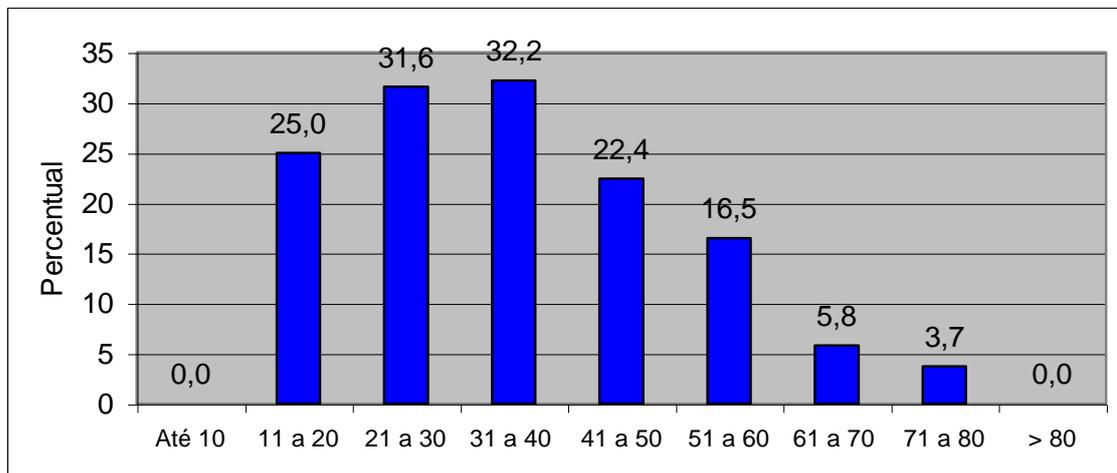
Para a faixa etária até 20 anos o percentual de recidivas foi de 23,5%; para os pacientes entre 21 e 65 anos, foi de 20,4%; e para a faixa etária de 66 a 85 anos, ocorreu recidiva em 3% dos

casos. Comprovou-se associação significativa entre a faixa etária e a ocorrência de recidiva conforme resultado do teste estatístico ( $\chi^2=28,521$  e  $p<0,001^*$ ) (Tabela 19).

Analisando-se a distribuição da amostra por década, constatou-se que as frequências mais elevadas de pacientes integraram a faixa de 51 a 60 anos, com 29,6% dos casos, seguidas das faixas de 41 a 50 anos, com 21,9% e de 61 a 70 anos, com 19,5%, faixas estas que representam um total de 71,0% da amostra pesquisada (Tabela 19).

A prevalência de recidiva foi mais elevada entre os 31 e 40 anos com 32,2% de recidivas e entre 21 e 30 anos com 31,6%. Houve um decréscimo da frequência de recidiva com o aumento da idade, a partir das próximas décadas.

Para a 2ª década de vida a prevalência foi de 25%. Um único paciente de 7, anos situava-se na primeira década e não apresentou recidiva (Gráfico 1).



**Gráfico 1** – Prevalência de recidiva segundo a faixa etária

A idade média dos pacientes que apresentaram recidiva foi de 45,9 ( $\pm 12,5$ ) anos. Os pacientes que não apresentaram recidiva tiveram uma idade média de 54,6 ( $\pm 13,9$ ) anos. Esta diferença foi estatisticamente significativa.

### 6.2.1 Recidiva e gênero

Embora tenha havido um predomínio de distribuição dos pacientes com meningiomas no gênero feminino com 74,5%, a prevalência de recidiva foi mais elevada entre os pacientes do gênero masculino, (22,1% contra 15,1%). Veja a tabela 19 para a associação entre as duas variáveis. (Tabela 19).

O tempo de seguimento dos pacientes e os intervalos entre as recidivas, bem como a idade média dos pacientes, estão demonstrados na tabela 20.

Observa-se uma diminuição no intervalo médio entre as recidivas à medida em que estas se sucedem as recidivas.

**Tabela 20** – Idade média dos pacientes com meningiomas, tempo de segmento, intervalo entre a primeira cirurgia e a primeira recorrência, intervalo entre as recidivas

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	Sim	Não	
	Média ± D.P (Mín./Max)	Média ± D.P (Mín./Max)	
• Idade	45,87 ± 12,47 (12/73)	54,59 ± 13,84 (7/85)	p <sup>(1)</sup> <0,001*
• Tempo de seguimento (em meses)	84,46 ± 61,41 (1/336)	58,42 ± 46,39 (1/179)	p <sup>(2)</sup> <0,001*
• Tempo entre a 1ª cirurgia e 1ª recorrência	68,86 ± 56,04 (4/276)		
• Tempo entre a 1ª e a 2ª recorrências	44,90 ± 41,17 (1/192)		
• Tempo entre a 2ª e a 3ª recorrências	36,33 ± 27,56 (9/96)	-	
• Tempo entre a 3ª e a 4ª recorrências	10,67 ± 2,31 (8/12)	-	

(\*): Diferença significativa a 5,0%.

(\*\*): Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2): Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

### 6.2.2 Tipo/grau histológico e recidiva

A frequência da recidiva cresceu com o aumento do grau histológico do tumor. (Tabela 21).

Os meningiomas benignos, que representavam 94% do total de meningiomas, apresentaram recidiva em 15,1% dos casos, seguidos dos atípicos, com 51,7%, e dos meningiomas malignos, que recidivaram em 71,4% dos casos. Comprovou-se associação fortemente significativa entre o tipo /grau histológico e a ocorrência da recidiva (Tabela 21).

**Tabela 21** – Recidiva, tipo e subtipo histológicos dos meningiomas.

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	n/Total	%	
<b>• Tipo histológico do tumor <sup>(3)</sup></b>			
Meningiomas benignos	102/674	15,1	$p^{(1)} < 0,001^*$
Meningiomas atypicos	15/29	51,7	$p^{(1)} < 0,001^*$
Meningiomas malignos	10/14	71,4	$p^{(2)} < 0,001^*$
<b>Meningiomas benignos: Grau I <sup>(4)</sup></b>			
• Meningoteliomatoso	81/457	17,7	$p^{(1)} = 0,006^*$
• Fibromatoso	6/105	5,7	$p^{(1)} = 0,003^*$
• Psamomatoso	4/60	6,7	$p^{(1)} = 0,055$
• Transicional	7/31	22,6	$p^{(2)} = 0,300$
• Angioblástico	4/16	25,0	$p^{(2)} = 0,283$
• Microcísticos	0/4	-	**
• Metaplasia xantomatosa	0/1	-	**
<b>Não informado 126</b>			

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(\*\*): Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências nulas ou muito baixas.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 83 pacientes a informação não estava disponível.

(4): Para 126 pacientes a informação não estava disponível.

Na tabela 21 podemos constatar que os subtipos histológicos mais frequentes foram o meningoteliomatoso, o fibromatoso e o psamomatoso. No entanto, o percentual de recidivas foi mais elevado entre os transicionais (22,6%) e os angioblástico (25,0%). O subtipo meningoteliomatoso teve percentuais de recidiva também elevados (17,7%), mas intermediários entre aqueles e os dos subtipos fibromatoso e psamomatoso.

### 6.2.3 Localização e recidiva

Considerando-se a localização regional, os menores percentuais de recidiva, 9,4%, ocorreram entre os meningiomas espinhais e os maiores, entre os intracranianos. (Tabela 22).

A localização dos tumores em relação à linha média não influenciou nos percentuais de recidiva (Tabela 22).

**Tabela 22** – Recidiva segundo: localização regional o lado da localização

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	n/Total	%	
<b>• Localização regional</b>			
Intracranianos	126/716	17,6	p <sup>(1)</sup> = 0,111
Cervicais	6/64	9,4	p <sup>(1)</sup> = 0,095
Crânio-cervical	3/20	15,0	p <sup>(2)</sup> = 1,000
<b>• Lado da localização</b> <sup>(3)</sup>			
Direito	47/306	15,4	p <sup>(1)</sup> = 0,386
Esquerdo	67/340	19,7	p <sup>(1)</sup> = 0,060
Mediano	8/81	9,9	p <sup>(1)</sup> = 0,078
Bilateral	12/70	17,1	p <sup>(1)</sup> = 0,938

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para três pacientes a informação não estava disponível.

As localizações que apresentaram um maior percentual de recidiva foram: tórula (66,7%), ventrículo (36,4%), bainha do nervo óptico (37,5%), asa do osso esfenoide (30,8%), forame jugular (30,0%); seio cavernoso (30%); foice do cérebro (24,4%); petroclival (22%); além dos meningiomas que ocuparam grandes extensões nas fossas média, posterior e anterior. (Tabelas 23 e 24).

**Tabela 23** – Recidiva e localização principal

Tipo da localização	Recidiva	
	n/Total	%
Ângulo ponto cerebelar	14/117	12,0
Convexidade	14/105	13,3
Asa do esfenóide	28/91	30,8
Petroclival	11/50	22,0
Torácico	3/48	6,2
Parassagital	5/46	10,9
Foice do cérebro	11/45	24,4
Tentório	4/44	9,1
Tubérculo selar	3	8,6
Olfatório	2/18	11,1
Fossa média	3/17	17,6
Plano esfenoidal	1/17	5,9
Forame magno	2/16	12,5
Cervical	2/13	15,4
Têmporo-basal	0/13	-
Seios venosos	1/11	9,1
Ventrículo	4/11	36,4
Clinóide anterior	1/10	10,0
Forame jugular	3/10	30,0
Seio cavernoso	3/10	30,0
Fossa anterior	1/9	11,1
Clívus	1/9	11,1
Bainha do nervo óptico	3/8	37,5
Fossa posterior	2/6	33,3
Cavum de Meckel	0/6	-
Sela túrcica	2/5	40,0
Órbita	3/3	100,0
Região da pineal	0/3	-
Tórcula	2/3	66,7
Fossa média e anterior	1/2	50,0
Fossa posterior e média	4/7	60,0
Fossa anterior, média e posterior	0/2	-
Lombar	1/2	50,0
Cérvico-torácico	0/1	-
Ápex do osso petroso	0/1	--

**Tabela 24** – Recidiva em meningiomas basais

<b>Tipo da localização basais</b>	<b>Recidiva</b>	
	<b>n/Total</b>	<b>%</b>
Ângulo ponto cerebelar	14/117	12,0
Asa do esfenóide	28/91	30,8
Petroclival	11/50	22,0
Tentório	4/44	9,1
Tubérculo selar	3	8,6
Olfatório	2/18	11,1
Fossa média	3/17	17,6
Plano esfenoidal	1/17	5,9
Forame magno	2/16	12,5
Têmporo basal	0/13	-
Fossa posterior	2/11	18,2
Clinóide anterior	1/10	10,0
Forame jugular	3/10	30,0
Seio cavernoso	3/10	30,0
Fossa anterior	1/9	11,1
Clívus	1/9	11,1
Cavum de Meckel	0/6	-
Sela túrcica	2/5	40,0
Órbita	3/3	100,0
Fossa posterior e média	4/7	60,0
Fossa anterior, média e posterior	0/1	-
Fossa anterior e média	1/3	33,3
Ápex do osso petroso	0/1	-
Bainha do nervo óptico	3/8	37,5

Na localização espinal, um entre dois meningiomas lombares recidivou (Tabela 25).

**Tabela 25** – Recidiva e localizações não basais e espinais, número de cirurgias, extensão da primeira remoção e tempos cirúrgicos da 1ª cirurgia.

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	n/Total	%	
<b>• Tipo da localização não basal</b>			
Convexidade	14/105	13,3	p <sup>(1)</sup> = 0,152
Parassagital	5/46	10,9	p <sup>(1)</sup> = 0,201
Foice do cérebro	11/45	24,4	p <sup>(1)</sup> = 0,154
Seios venosos	1/11	9,1	p <sup>(2)</sup> = 0,695
Ventrículo	4/11	36,4	p <sup>(2)</sup> = 0,101
Região da pineal	0/3	-	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Tórcula	2/3	66,7	p <sup>(2)</sup> = 0,078
<b>• Tipo de localização espinal</b>			
Torácico	3/48	6,2	p <sup>(2)</sup> = 0,159
Cervical	2/13	15,4	p <sup>(2)</sup> = 0,593
Lombar	1/2	50,0	p <sup>(2)</sup> = 0,180
Cérvico torácico	0/1	-	
<b>• Tempos da 1ª cirurgia<sup>(3)</sup></b>			
Uma	111/748	14,8	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
Duas	15/25	60,0	
Três	0/1	-	
Quatro	1/1	100,0	
<b>• Extensão da primeira remoção<sup>(4)</sup></b>			
Parcial	52/159	32,7	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
Total	72/628	11,5	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
<b>• Remoção<sup>(5)segundo Simpson</sup></b>			
Grau 1 (Total com ressecção da dura e do osso anormais, infiltrados)	30/397	7,6	p <sup>(1)</sup> = 0,002*
Grau 2 (Total com coagulação da inserção dural)	14/143	9,8	p <sup>(1)</sup> = 0,731
Grau 3 (Total sem coagulação da inserção dural)	1/6	16,7	p <sup>(2)</sup> = 0,490
Grau 4 (Subtotal)	24/111	21,6	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Grau 5 (Simples descompressão)	1/5	20,0	p <sup>(2)</sup> = 0,429

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(\*\*): Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 25 pacientes a informação não estava disponível.

(4): Para 13 pacientes a informação não estava disponível.

(5): Para 138 pacientes a informação não estava disponível.

A extensão da remoção se associou fortemente à ocorrência de recidiva. (Tabela 25).

A frequência de recidiva foi mais elevada quando foi necessário mais de um tempo cirúrgico para exérese tumoral (60% contra 14,8%) (Tabela 25).

Quando a remoção do tumor foi parcial, os pacientes apresentaram recorrência em 32,7% dos casos, contra 11,5% nos casos em que a ressecção foi total. Para o detalhamento em relação aos graus de ressecção de Simpson, *vide* tabela 25.

#### 6.2.4 Recidiva X Neurofibromatose

Pacientes portadores de neurofibromatose apresentaram recidiva com muito maior frequência (38,5% contra 15,7%) (Tabela 26).

**Tabela 26** – Recidiva segundo a ocorrência de neurofibromatose e de meningiomas múltiplos, e tipo de crescimento do tumor

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	n/Total	%	
<b>• Ocorrência de neurofibromatose</b> <sup>(3)</sup>			
Sim	15/39	38,5	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Não	119/760	15,7	
<b>• Meningiomas múltiplos</b> <sup>(3)</sup>			
Sim	18/52	34,6	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Não	116/747	15,5	
<b>• Tipo de crescimento do tumor</b> <sup>(4)</sup>			
Globóide	89/676	13,2	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Em placa	23/54	42,6	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Intraóssea	5/18	27,8	p <sup>(2)</sup> = 0,205
Globóide e em placa	0/7	-	p <sup>(2)</sup> = 0,608
Globóide e intraósseo	14/33	42,4	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Em placa e intraósseo	3/10	30,0	p <sup>(2)</sup> = 0,385

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(\*\*): Não foi possível determinar, devido à ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para um paciente a informação não estava disponível.

(4): Para dois pacientes, a informação não estava disponível.

Foram também mais frequentes as recidivas entre os pacientes que apresentaram meningiomas múltiplos (34,6% contra 15,5%) (Tabela 26).

Essas associações foram fortemente significativas.

A tabela 26 mostra a ocorrência de recidiva em relação à forma de crescimento do tumor.

A distribuição dos pacientes em relação à presença de infiltração dural, óssea, muscular e cerebral, e sua relação com a ocorrência de recidiva está registrada na Tabela 27.

**Tabela 27** – Recidiva e tipo de infiltração (dural, óssea, muscular e cerebral).

Tipo de infiltração	Recidiva		Valor de p
	n/ Total	%	
• Dural <sup>(3)</sup>			
Sim	78/399	19,5	p <sup>(1)</sup> = 0,017*
Não	51/386	13,2	
• Óssea <sup>(4)</sup>			
Sim	61/259	23,5	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Não	68/527	12,9	
• Muscular <sup>(5)</sup>			
Sim	11/19	57,9	p <sup>(2)</sup> < 0,001*
Não	123/777	15,8	
• Cerebral <sup>(6)</sup>			
Sim	4/24	16,7	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Não	130/774	16,8	

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 15 pacientes, a informação não estava disponível.

(4): Para 14 pacientes, a informação não estava disponível.

(5): Para 4 pacientes, a informação não estava disponível.

(6): Para dois pacientes, a informação não estava disponível.

Observou-se associação fortemente significante entre a presença de infiltração óssea e muscular e a ocorrência de recidiva.

A tabela 28 correlaciona a consistência dos meningiomas à frequência de recidiva.

**Tabela 28** – Recidiva e consistência do tumor

Consistência do tumor	Recidiva		Valor de p
	n/Total	%	
Normal <sup>(3)</sup>	56/523	10,7	p <sup>(1)</sup> = 0,336
Cístico	1/6	16,7	p <sup>(2)</sup> = 0,518
Mole	4/41	9,8	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Duro	5	14,3	p <sup>(2)</sup> = 0,584
Calcificado	1/7	14,3	p <sup>(2)</sup> = 0,574
Misto sem calcificação	3/27	11,1	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Intraósseo	5/10	50,0	p <sup>(2)</sup> = 0,003*
Muito mole	3/23	13,0	p <sup>(2)</sup> = 0,739
Muito duro	3/16	18,7	p <sup>(2)</sup> = 0,413
Misto com calcificação	2/39	5,1	p <sup>(2)</sup> = 0,300

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 73 pacientes a informação não estava disponível.

A associação entre vascularização e a ocorrência de recidiva está registrada na tabela 29.

**Tabela 29** – Ocorrência de recidiva e presença de cápsula, calcificação e tipo de vascularização.

Variáveis	Recidiva		Valor de p
	n/ Total	%	
• <b>Presença de cápsula</b> <sup>(3)</sup>			
Sim	44/540	8,2	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Não	39/186	21,0	
• <b>Vascularização</b> <sup>(3)</sup>			
Pobre	4/22	18,2	p <sup>(2)</sup> = 0,299
Média ou normal	61/541	11,3	p <sup>(1)</sup> = 0,978
Alta	17/163	10,4	p <sup>(1)</sup> = 0,692
• <b>Presença ou não de calcificação</b> <sup>(3)</sup>			
Sim	4/60	6,7	p <sup>(1)</sup> = 0,237
Não	78/666	11,7	
• <b>Alteração óssea</b> <sup>(4)</sup>			
Nenhuma	56/550	10,2	p <sup>(1)</sup> = 0,127
Hiperostose	7/71	9,9	p <sup>(1)</sup> = 0,708
Exostose	1/15	6,7	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Infiltração óssea	13/69	18,8	p <sup>(1)</sup> = 0,034*
Destruição óssea	4/19	21,1	p <sup>(2)</sup> = 0,255
<b>Não informado 76</b>			

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 74 pacientes a informação não estava disponível.

(4): Para 76 pacientes a informação não estava disponível.

A associação entre a presença de cápsula e a frequência de recidiva foi fortemente significativa e está demonstrada na tabela 29.

A presença de calcificação tumoral e a frequência de recidiva estão registradas na tabela 29.

Apesar de não se ter comprovado associação positiva significante entre alterações ósseas e a frequência de recidiva dos meningiomas, as alterações líticas e infiltrativas estão relacionadas a índices mais altos de recidiva do que as alterações blásticas (Tabela 29).

### 6.3 Estudo de meningiomas em pacientes até 20 anos de idade

#### 6.3.1 Distribuição segundo o gênero

Esta série continha 17 pacientes (2,0%) menores de 20 anos, com idade variando de 7 a 17 anos (Tabela 30).

**Tabela 30** – Idade (em anos) e tempo de seguimento (em meses) dos pacientes com meningioma por faixa etária

Variáveis	Faixa etária (em anos)		Valor de p
	Até 20 Média ± D.P (Mín./Max)	Maiores de 20 Média ± D.P (Mín. Max)	
• Idade	16,06 ± 3,67 (7/20)	54,21 ± 12,95 (21/85)	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
• Tempo de seguimento	58,53 ± 44,62 (1/141)	62,85 ± 50,28 (1/336)	p <sup>(1)</sup> = 0,7237

(\*\*): Não foi possível determinar devido à ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

Havia um discreto predomínio de pacientes do gênero feminino (52,9%) nos pacientes até 20 anos (Tabela 31).

**Tabela 31** – Distribuição dos pacientes segundo o gênero e faixa etária (em anos)

Gênero	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85		
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
Feminino	9/17	52,9	630/847	74,4	639/864	74,0	p <sup>(1)</sup> = 0,054

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Para 4 pacientes não se dispõe da idade.

#### 6.3.2 Distribuição segundo os tipos graus e subtipos histológicos

Não houve meningiomas atípicos ou malignos entre os pacientes até 20 anos de idade. (Tabela 32)

**Tabela 32** - Distribuição dos pacientes segundo os tipos/graus histológicos do tumor e a faixa etária (em anos)

Grau histológicos do tumor	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/16	%	n/764	%	n/780	%	
Meningioma benigno: Grau I	16	100,0	718	94,0	734	94,1	p <sup>(2)</sup> = 0,617
Meningioma atípico: Grau II	-	-	30	3,9	30	3,8	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Meningioma maligno: Grau III	-	-	16	2,1	16	2,1	p <sup>(2)</sup> = 1,000

(1): Para 84 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

A tabela 33 mostra a distribuição dos meningiomas benignos segundo os subtipos histológicos.

**Tabela 33** - Distribuição dos pacientes segundo o subtipo dos meningiomas benignos e a faixa etária (em anos)

Subtipo dos meningiomas	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85		
	n/16	%	n/718	%	n/734	%	
<b>Benignos</b>							
<b>Meningiomas benignos: Grau I</b>							
• Meningotelomatoso	9	56,2	473	65,9	482	65,7	p <sup>(1)</sup> = 0,422
• Fibromatoso	-	-	117	16,3	117	15,9	p <sup>(2)</sup> = 0,090
• Psamomatoso	4	25,0	72	10,0	76	10,4	p <sup>(2)</sup> = 0,074
• Transicional	2	12,5	30	4,2	32	4,4	p <sup>(2)</sup> = 0,151
• Angiomatoso	-	-	22	3,1	22	3,0	p <sup>(2)</sup> = 1,000
• Microcístico	1	6,3	3	0,4	4	0,5	p <sup>(2)</sup> = 0,085
• Metaplasia xantomatosa	-	-	1	0,1	1	0,1	p <sup>(2)</sup> = 1,000

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

Os meningiomas microcísticos foram mais frequentes neste grupo etário: 6,3% contra 0,4%.

Não houve meningiomas angiomatosos no grupo de pacientes até 20 anos.

Além disso, meningiomas transicionais foram cerca de três vezes mais frequentes (12,5% contra 4,2%) e os psamomatosos duas vezes e meia mais frequentes (25% contra 10%) que no grupo de pacientes acima de 20 anos.

### 6.3.3 Temoção cirúrgica dos meningiomas em pacientes até 20 anos

Não foi necessário um segundo tempo cirúrgico para remoção dos meningiomas neste grupo etário, ao contrário do que ocorreu entre os maiores de 20 anos, onde 25 pacientes (3,4%) necessitaram de dois tempos cirúrgicos e dois outros, três e quatro, cada um.

A remoção foi total em 64,7% dos pacientes, contra 80% no grupo de pacientes acima de 20 anos, porém essa diferença não foi estaticamente significativa ( $p=0,130$ ). Tabela 34.

**Tabela 34** – Distribuição dos pacientes segundo a extensão da remoção e a faixa etária (em anos)

Forma da extensão da primeira Remoção	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/ 17	%	n/ 771	%	n/ 788	%	
Parcial	6	35,3	154	20,0	160	20,3	$P^{(2)} = 0,130$
Total	11	64,7	617	80,0	628	79,7	

(1): Para 80 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.3.4 Recidiva dos meningiomas em pacientes até 20 anos

Dos 17 pacientes, 4 (23,5%) apresentaram recidiva, sendo que um deles apresentou três recidivas. O tempo entre a 1ª e a 2ª recidiva foi de 87 meses. O tempo médio entre a 1ª cirurgia e a recidiva para os pacientes cujos meningiomas recidivaram foi de 55 meses (9 a 96 meses  $\pm dp=43,71$ ).

As recidivas foram mais frequentes neste grupo de pacientes que nos pacientes maiores que 20 anos (16,7%); entretanto esta diferença não foi estaticamente significativa ( $p=0,508$ ) (Tabela 35).

**Tabela 35** – Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de recidiva e o número de recidivas por faixa etária (em anos)

Variáveis	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/ Total	%	n/ Total	%	n/ Total	%	
• Ocorrência de recidiva							
Sim	4/17	23,5	131/783	16,7	135/800	16,9	$p^{(2)} = 0,508$
• Número recorrência							
Uma	¾	75,0	79/ 123	64,2	82/127	64,6	$p^{(2)} = 1,000$
Duas	-	-	32/ 123	26,0	32/127	25,2	$p^{(2)} = 0,571$
Três	¼	25,0	6/ 123	4,9	7/127	5,5	$p^{(2)} = 0,205$
Quatro	-	-	5/ 123	4,1	5/127	3,9	$p^{(2)} = 1,000$
Cinco	-	-	1/ 123	0,8	1/127	0,8	$p^{(2)} = 1,000$

(\*\*): Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Para 68 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

O tempo médio para recidiva foi de 68,60 meses neste grupo (4 a 276 meses  $\pm dp=56,14$ ). O tempo de segmento dos pacientes está na tabela 30.

### 6.3.5 Ocorrência de neurofibromatose em pacientes até 20 anos

A associação de meningioma a neurofibromatose ocorreu em 58,8% dos pacientes até os 20 anos de idade, enquanto que nos demais pacientes essa associação ocorreu em apenas 3,7% dos casos, e esta associação foi estatisticamente fortemente significativa ( $p < 0,001^*$ ) (Tabela 36).

**Tabela 36** – Distribuição dos pacientes segundo as variáveis: ocorrência de neurofibromatose e meningiomas múltiplos por faixa etária (em anos)

Variáveis	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/17	%	n/783	%	n/800	%	
• Ocorrência de neurofibromatose	10	58,8	29	3,7	39	4,9	$p^{(2)} < 0,001^*$
• Meningiomas múltiplos	10	58,8	42	5,4	52	6,5	$p^{(2)} < 0,001^*$

(1): Para 68 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.3.6 Multiplicidade de meningiomas em pacientes até 20 anos

A ocorrência de meningiomas múltiplos em pacientes até 20 anos foi de 58,8% e esteve associada à presença de neurofibromatose. Em maiores de 20 anos, ocorreu multiplicidade de meningiomas em 5,4% dos casos e em 1,7% dos pacientes esta ocorrência esteve dissociada de neurofibromatose. A diferença entre os grupos foi fortemente significativa ( $p < 0,001^*$ ) (Tabela 37).

**Tabela 37** – Distribuição dos pacientes segundo a recorrência de meningiomas múltiplos por faixa etária (em anos)

Meningiomas múltiplos	Faixa etária (em anos)				TOTAL	
	Até 20		Maiores de 20		n	%
	n	%	n	%		
Sim	10	58,8	42	5,4	52	6,5
Não	7	41,2	741	94,6	748	93,5
TOTAL	17	100,0	783	100,0	800	100,0

1 – Para 64 pacientes não se dispõe desta informação.

$p^{(1)} < 0,001^*$

### 6.3.7 Tipo de crescimento do tumor em pacientes até 20 anos

Em pacientes até 20 anos e nos demais pacientes predominou a forma globoide de meningiomas. A forma intraóssea pura não foi observada no grupo de pacientes mais jovens Tabela 38.

**Tabela 38** – Distribuição dos pacientes segundo o tipo de crescimento do tumor por faixa etária (em anos)

Tipo crescimento do tumor	Faixa etária (em anos)				7 a 85 <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		n/801	%	
	n/17	%	n/784	%			
Globoide	15	88,2	663	84,6	678	84,6	$p^{(2)} = 1,000$
Em placa	1	5,9	53	6,8	54	6,7	$p^{(2)} = 1,000$
Intraóssea	-	-	19	2,4	19	2,4	$p^{(2)} = 1,000$
Globoide e em placa	-	-	7	0,9	7	0,9	$p^{(2)} = 1,000$
Globoide e intraóssea	1	5,9	32	4,1	33	4,1	$p^{(2)} = 0,515$
Em placa e intraóssea	-	-	10	1,3	10	1,2	$p^{(2)} = 1,000$

(1): Para 67 acientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.3.8 Invasividade tumoral em pacientes até 20 anos

A presença de infiltração dural, óssea, muscular e cerebral nas duas faixas etárias está registrada na tabela 39. Não houve diferença estaticamente significativa entre os grupos em relação a estas variáveis, embora invasão de músculo subjacente tenha sido duas vezes mais frequente em pacientes até 20 anos (5,9% contra 2,3%). A tabela 39, resume esses achados.

**Tabela 39** – Distribuição dos pacientes segundo o tipo de infiltração por faixa etária (em anos)

Tipo de infiltração	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85		
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
• Dural	8/17	47,1	399/781	51,1	407/798	51,0	$p^{(1)} = 0,742$
• Óssea	7/17	41,2	258/784	32,9	265/801	33,1	$p^{(1)} = 0,473$
• Muscular	1/17	5,9	18/794	2,3	19/811	2,3	$p^{(2)} = 0,334$
• Cerebral	0/17	-	24/796	3,0	24/813	3,00	$p^{(2)} = 1,000$

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.3.9 Consistência dos meningiomas em pacientes até 20 anos

Houve uma maior ocorrência de meningiomas nas consistências extremas (císticos, duro e muito duro) em pacientes até 20 anos (Tabela 40).

**Tabela 40** – Distribuição dos pacientes segundo a consistência do tumor por faixa etária (em anos)

Consistência do tumor	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/14	%	n/715	%	n/729	%	
<b>Normal</b>	<b>8</b>	<b>57,1</b>	<b>517</b>	<b>72,3</b>	<b>525</b>	<b>72,0</b>	$p^{(2)} = 0,233$
Cístico	1	7,1	5	0,7	6	0,8	$p^{(2)} = 0,110$
Mole	-	-	41	5,7	41	5,6	$p^{(2)} = 1,000$
Duro	2	14,3	33	4,6	35	4,8	$p^{(2)} = 0,142$
Calcificado	-	-	7	1,0	7	1,0	$p^{(2)} = 1,000$
Misto sem calcificação	1	7,1	26	3,6	27	3,7	$p^{(2)} = 0,413$
Intraóssea	-	-	10	1,4	10	1,4	$p^{(2)} = 1,000$
Muito mole	-	-	23	3,2	23	3,2	$p^{(2)} = 1,000$
Muito duro	1	7,1	15	2,1	16	2,2	$p^{(2)} = 0,269$
Misto com calcificação	1	7,1	38	5,3	39	5,4	$p^{(2)} = 0,540$

(1): Para 135 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.3.10 Presença de cápsula, vascularização e calcificação

Não houve diferença significativa entre os grupos em relação à presença de capsula vascularização e calcificação nos meningiomas (Tabela 41).

**Tabela 41** – Distribuição dos pacientes segundo presença de cápsula, vascularização e calcificação por faixa etária (em anos)

Variáveis	Faixa etária (em anos)				7 a 85		Valor de p
	Até 20		Maiores de 20				
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
• Cápsula <sup>(2)</sup>	<b>10/14</b>	<b>71,4</b>	<b>532/714</b>	<b>74,5</b>	<b>542/728</b>	<b>74,5</b>	p <sup>(1)</sup> = 0,762
• Vascularização <sup>(2)</sup>							
Pobre	-	-	22/714	3,1	22/728	3,0	p <sup>(1)</sup> = 1,000
Média ou normal	13/14	92,9	529/714	74,1	542/728	74,4	p <sup>(1)</sup> = 0,132
Alta	1/14	7,1	163/714	22,8	164/728	22,5	p <sup>(1)</sup> = 0,211
• Calcificação <sup>(3)</sup>	<b>1/13</b>	<b>7,1</b>	<b>59/714</b>	<b>8,3</b>	<b>60/728</b>	<b>8,2</b>	<b>p<sup>(1)</sup> = 1,000</b>

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Para 140 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(3): Para 141 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

### 6.3.11 Alterações ósseas

Hiperostose foi mais freqüente no grupo até 20 anos (Tabela 42).

**Tabela 42** – Distribuição dos pacientes segundo a alteração óssea por faixa etária (em anos)

Alteração óssea	Faixa etária (em anos)				7 a 85 <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		n/726	%	
	n/14	%	n/712	%			
Nenhuma	9	64,3	540	75,8	549	75,6	p <sup>(2)</sup> = 0,347
Hiperostose	3	21,4	69	9,7	72	9,9	p <sup>(2)</sup> = 0,154
Exostose	-	-	16	2,2	16	2,2	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Infiltração óssea	2	14,3	68	9,6	70	9,6	p <sup>(2)</sup> = 0,636
Destruição óssea	-	-	19	2,7	19	2,6	p <sup>(2)</sup> = 1,000

(1): Para 142 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.3.12 Localização

A localização intracraniana predominou também na faixa etária até 20 anos.

Houve um caso de meningioma crânio cervical e um caso em localização espinhal dorsal (Tabela 43).

**Tabela 43** - Distribuição dos pacientes segundo a localização regional por faixa etária (em anos)

Localização regional	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/17	%	n/806	%	n/823	%	
Intracraniano	15	88,2	719	89,2	734	89,2	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Espinal	1	5,9	68	8,4	69	8,4	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Crânio cervical	1	5,9	19	2,4	20	2,4	p <sup>(2)</sup> = 0,345

(1): Para 41 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

A distribuição em relação à linha média dos meningiomas esta na tabela 44.

**Tabela 44** – Distribuição dos pacientes segundo a localização em relação à linha média por faixa etária (em anos)

Lado da localização	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	Até 20		Maiores de 20		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/17	%	n/788	%	n/Total	%	
Direito	10	58,8	303	38,4	313	38,9	p <sup>(2)</sup> = 0,088
Esquerdo	5	29,4	336	42,6	341	42,4	p <sup>(2)</sup> = 0,275
Mediano	2	11,8	79	10,0	81	10,1	p <sup>(3)</sup> = 0,686
Bilateral	-	-	70	8,9	70	8,7	p <sup>(3)</sup> = 0,387

(1): Para 63 pacientes não se dispõe da informação de pelo menos uma das variáveis.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(3): Através do teste Exato de Fisher.

As localizações específicas dos meningiomas neste grupo estão resumidas da tabela 45.

**Tabela 45** - Localização dos meningiomas em pacientes até 20 anos

Tipo da localização	n/17	%
Fossa média	2/17	11,8
Cavum de Meckel	1/17	5,9
Convexidade	1/17	5,9
Ângulo ponto cerebelar	5/17	29,4
Forame jugular	1/17	5,9
Forame magno	1/17	5,9
Órbita	1/17	5,9
Parassagital	1/17	5,9
Plano esfenoidal	1/17	5,9
Petroclival	1/17	5,9
Asa do esfenóide	1/17	5,9
Torácico	1/17	5,9

#### 6.4 Estudo de meningiomas em pacientes com 70 ou mais anos

Esta série continha 104 pacientes entre 70 e 85 anos. A idade média deste grupo foi de 74,68 anos ( $\pm 3,76$ ; coeficiente de variação de 5,03). (Tabela 46).

**Tabela 46** – Idade média (em anos) dos pacientes até 69 anos e após 70 anos

Variáveis	Faixa etária (em anos)	
	< 70 Média $\pm$ D.P (Mín./Max)	70 ou mais Média $\pm$ D.P (Mín. Max)
• Idade	50,55 $\pm$ 12,13 (7/69)	74,68 $\pm$ 3,76 (70/85)

(\*\*): Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste t-Student.

##### 6.4.1 Distribuição por gênero de pacientes com 70 ou mais anos

Apenas 18,2% dos pacientes acima dos 70 anos era do gênero masculino o que indica que mais mulheres do que homens são acometidas de meningioma com o avançar da idade. (Tabela 47).

**Tabela 47** – Frequências de pacientes do gênero feminino segundo a faixa etária (em anos)

		Faixa etária (em anos)				Valor de p
		< 70 anos		70 ou mais		
n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
555/760	73,0	84/104	80,8	639/864	74,0	p <sup>(1)</sup> = 0,092

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Para 4 pacientes não se dispõe da idade.

##### 6.4.2 Tipo histológico em pacientes a partir dos 70 anos

Não houve diferença entre a frequência dos tipos/graus histológicos entre o grupo de pacientes a partir dos 70 anos e os com até 70 anos (Tabela 48).

**Tabela 48-** Distribuição dos pacientes segundo os graus histológicos do tumor e a faixa etária (em anos)

	Faixa etária (em anos)				7 a 85 <sup>(1)</sup>	Valor de p	
	< 70		70 ou mais				
Graus histológicos do tumor <sup>(3)</sup>	n/648	%	n/91	%	n/780	%	
Meningiomas benignos: Grau I	648	94,0	86	94,5	734	94,1	p <sup>(1)</sup> = 0,862
Meningiomas atypicos (ATy): Grau II	27	3,9	3	3,3	30	3,8	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Meningiomas malignos (ANA): Grau III	14	2,0	2	2,2	16	2,1	p <sup>(2)</sup> = 0,709

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 88 pacientes não se dispõe das informações.

#### 6.4.3 Distribuição dos subtipos histológicos em pacientes a partir dos 70 anos

Duas diferenças mais marcantes foram observadas na distribuição dos subtipos histológicos neste grupo de pacientes a partir dos 70 anos: um aumento da frequência dos meningiomas psamomatosos e uma diminuição do subtipo meningotelimatoso. Há ainda um discreto aumento dos subtipos angioblástico e transicional e uma redução também muito discreta do subtipo fibromatoso, em relação ao grupo de pacientes com menos de 70 anos. (Tabela 49).

**Tabela 49 -** Distribuição dos pacientes segundo os subtipos de meningiomas benignos e a faixa etária (em anos)

Formas de tumor do meningiomas Benignos	Faixa etária (em anos)				7 a 85	Valor de p	
	< 70		70 ou mais				
	n/648	%	n/Total	%	n/734	%	
<b>Meningiomas benignos: Grau I<sup>(3)</sup></b>							
• Meningotelimatoso	429	66,2	53	61,6	482	65,7	p <sup>(1)</sup> = 0,401
• Fibromatoso	104	16,0	13	15,1	117	15,9	p <sup>(1)</sup> = 0,824
• Psamomatoso	63	9,7	13	15,1	76	10,3	p <sup>(1)</sup> = 0,123
• Transicional	28	4,3	4	4,6	32	4,4	p <sup>(2)</sup> = 0,782
• Angioblástico	19	2,9	3	3,5	22	3,0	p <sup>(2)</sup> = 0,151
• Microcísticos	4	0,6	-	-	4	0,5	p <sup>(2)</sup> = 1,000
• Metaplasia xantomatosa	1	0,2	-	-	1	0,1	p <sup>(2)</sup> = 1,000

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

#### 6.4.4 Extensão da remoção em pacientes a partir dos 70 anos

Não houve diferença na extensão da remoção entre os grupos de pacientes antes e a partir dos 70 anos. (Tabela 50).

**Tabela 50** – Distribuição dos pacientes segundo a extensão da primeira remoção e a faixa etária (em anos)

Extensão da primeira Remoção <sup>(2)</sup>	Faixa etária (em anos)				7 a 85 <sup>(1)</sup>		Valor de p
	< 70		70 ou mais				
	n/ 694	%	n/ 95	%	n/ 789	%	
Parcial	142	20,5	19	20,0	161	20,4	P <sup>(1)</sup> = 0,917
Total	552	79,5	76	80,0	628	79,6	

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Para 79 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.5 Recidiva em pacientes a partir dos 70 anos de idade

Houve um menor índice de recidiva entre os pacientes a partir dos 70 anos de idade (Tabela 51).

**Tabela 51** – Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência e o número de recidivas por faixa etária (em anos)

Variáveis	Faixa etária (em anos)				7 a 85 <sup>(1)</sup>		Valor de p
	< 70		70 ou mais				
	n/ Total	%	n/ Total	%	n/ Total	%	
• Ocorrência de recidiva <sup>(2)</sup>	132/706	18,7	3/94	3,2	135/800	16,9	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
• Número de recidivas							
Uma	79/124	63,7	3/3	100,0	82/127	64,6	p <sup>(1)</sup> = 0,552
Duas	32/124	25,8	-	-	32/127	25,2	p <sup>(1)</sup> = 0,571
Três	7/124	5,6	-	-	7/127	5,5	p <sup>(1)</sup> = 1,000
Quatro	5/124	4,0	-	-	5/127	3,9	p <sup>(1)</sup> = 1,000
Cinco	1/124	0,8	-	-	1/127	0,8	p <sup>(1)</sup> = 1,000

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Para 68 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.6 Neurofibromatose em pacientes com meningioma a partir dos 70 anos de idade

Não houve casos de pacientes portadores de neurofibromatose entre os pacientes com meningioma a partir dos 70 anos de idade (Tabela 52).

**Tabela 52** – Distribuição dos pacientes segundo a associação a neurofibromatose e a ocorrência de meningiomas múltiplos por faixa etária (em anos)

Variáveis	Faixa etária (em anos)				7 a 85 <sup>(1)</sup>		Valor de p
	< 70		70 ou mais		n/800	%	
	n/705	%	n/95	%			
• Ocorrência de neurofibromatose <sup>(3)</sup>	39	5,5	-	-	39	4,9	p <sup>(1)</sup> = 0,010*
• Meningiomas múltiplos <sup>(3)</sup>	50	7,1	2	2,1	52	6,5	p <sup>(2)</sup> = 0,064

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(3): Para 68 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

Todos os 39 pacientes com neurofibromatose e meningioma estavam entre os 11 e os 69 anos de idade, com idade média de 31,59 ( $\pm$  13,89) anos.

#### 6.4.7 Meningiomas múltiplos em pacientes a partir dos 70 anos

A ocorrência de meningiomas múltiplos foi menor entre os pacientes a partir dos 70 anos de idade (2,1% contra 7,1%) (Tabela 52).

#### 6.4.8 Forma de crescimento do tumor em pacientes a partir dos 70 anos de idade

A forma de crescimento globóide foi ainda mais frequente entre os meningiomas em pacientes acima dos 70 anos (92,6% contra 83,6%); os meningiomas em placa foram mais raros (3,2% contra 7,2%) (Tabela 53).

**Tabela 53** – Distribuição dos pacientes segundo o tipo de crescimento do tumor por faixa etária (em anos)

Tipo de crescimento do tumor <sup>(3)</sup>	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/706	%	n/95	%	n/801	%	
Globóide	590	83,6	88	92,6	678	84,6	p <sup>(1)</sup> = 0,021*
Em placa	51	7,2	3	3,2	54	6,7	p <sup>(1)</sup> = 0,138
Intraóssea	19	2,7	-	-	19	2,4	p <sup>(2)</sup> = 0,152
Globoide e em placa	6	0,8	1	1,0	7	0,9	p <sup>(2)</sup> = 0,588
Globoide e intraóssea	30	4,2	3	3,2	33	4,1	p <sup>(2)</sup> = 0,787
Em placa e intraóssea	10	1,4	-	-	10	1,2	p <sup>(2)</sup> = 0,617

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 67 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.9 Infiltração dural, óssea, muscular e cerebral em pacientes a partir dos 70 anos

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a ocorrência de invasão dural, óssea, muscular ou cerebral entre os pacientes antes e a partir dos 70 anos de idade. Tabela 54.

**Tabela 54** – Distribuição dos pacientes segundo o tipo de infiltração do tumor por faixa etária (em anos)

Tipo de infiltração do tumor	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85		
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
• Dural <sup>(3)</sup>	361/703	51,3	46/95	48,4	407/798	51,0	p <sup>(1)</sup> = 0,592
• Óssea <sup>(4)</sup>	239/705	33,9	26/96	27,1	265/801	33,1	p <sup>(1)</sup> = 0,183
• Muscular <sup>(5)</sup>	18/714	2,5	1/97	1,0	19/811	2,3	p <sup>(2)</sup> = 0,717
• Cerebral <sup>(6)</sup>	21/716	2,9	3/97	3,1	24/813	2,9	p <sup>(2)</sup> = 1,000

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 70 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

(4): Para 67 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

(5): Para 57 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

(6): Para 55 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.10 Consistência dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos de idade

Houve uma tendência a maior ocorrência de meningiomas com consistências extremas no grupo de pacientes acima dos 70 anos (Tabela 55), onde predominaram os meningiomas psamomatosos e fibromatosos.

**Tabela 55** – Distribuição dos pacientes segundo a consistência do tumor por faixa etária (em anos)

Consistência do tumor <sup>(3)</sup>	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/568	%	n/161	%	n/729	%	
Normal	412	72,5	113	70,2	525	72,0	p <sup>(1)</sup> = 0,558
Cístico	4	0,7	2	1,2	6	0,8	p <sup>(2)</sup> = 0,618
Mole	27	4,7	14	8,7	41	5,6	p <sup>(1)</sup> = 0,055
Duro	29	5,1	6	3,7	35	4,8	p <sup>(1)</sup> = 0,470
Calcificado	7	1,2	-	-	7	1,0	p <sup>(2)</sup> = 0,358
Misto sem calcificação	19	3,4	8	5,0	27	3,7	p <sup>(1)</sup> = 0,336
Intraóssea	9	1,6	1	0,6	10	1,4	p <sup>(2)</sup> = 0,700
Muito mole	18	3,2	5	3,1	23	3,2	p <sup>(1)</sup> = 0,968
Muito duro	13	2,3	3	1,9	16	2,2	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Misto com calcificação	30	5,3	9/161	5,6	39	5,4	p <sup>(1)</sup> = 0,878

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 139 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.11 Presença de cápsula entre os meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos

A ocorrência de cápsula foi discretamente maior entre os pacientes a partir dos 70 anos de idade (81,4% contra 72,5%) (Tabela 56).

**Tabela 56** – Distribuição dos pacientes segundo presença de cápsula, a vascularização e a presença de calcificação por faixa etária (em anos)

Variáveis	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/567	%	n/161	%	n/728	%	
• Cápsula <sup>(3)</sup>	411	72,5	131	81,4	542	74,4	p <sup>(1)</sup> = 0,023
• Vascularização <sup>(3)</sup>							
Pobre	16	2,8	6	3,7	22	3,0	p <sup>(2)</sup> = 0,601
Média ou normal	424	74,8	118	73,3	542	74,5	p <sup>(1)</sup> = 0,702
Alta	127	22,4	37	23,0	164	22,5	p <sup>(1)</sup> = 0,876
• Calcificação <sup>(3)</sup>	47/567	8,3	13	8,1	60	8,2	p <sup>(1)</sup> = 0,930

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 140 pacientes não se dispõe de pelo menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.12 Vascularização e calcificação em meningiomas de pacientes a partir dos 70 anos de idade

Não existiu diferença quanto à vascularização e à presença de calcificação entre os meningiomas de pacientes a partir dos 70 anos de idade e os dos pacientes até 70 anos (Tabela 56).

#### 6.4.13 Alterações ósseas em pacientes portadores de meningiomas acima dos 70 anos de idade

Hiperostose e exostose foram mais frequentes no grupo de pacientes idosos, enquanto que destruição e infiltração óssea foram menos frequentes (Tabela 57).

**Tabela 57** – Distribuição dos pacientes segundo a alteração óssea por faixa etária (em anos)

Alteração óssea <sup>(3)</sup>	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/566	%	n/160	%	n/726	%	
Nenhuma	432	76,3	118	73,7	550	75,8	p <sup>(1)</sup> = 0,502
Hiperostose	51	9,0	21	13,1	72	9,9	p <sup>(1)</sup> = 0,124
Exostose	11	1,9	4	2,5	15	2,1	p <sup>(2)</sup> = 0,752
Infiltração óssea	56	9,9	14	8,7	70	9,6	p <sup>(1)</sup> = 0,665
Destruição óssea	16	2,8	3	1,9	19	2,6	p <sup>(2)</sup> = 0,779

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 142 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.14 Extensão da remoção segundo simpson em pacientes a partir dos 70 anos

Não houve diferença significativa quanto aos graus de remoção segundo Simpson entre os pacientes antes e a partir dos 70 anos (Tabela 58).

**Tabela 58** – Distribuição dos pacientes segundo a remoção por faixa etária (em anos)

Remoção <sup>(3)</sup>	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85		
	n/517	%	n/147	%	n/664	%	
Grau 1 (Total com ressecção da dura e do osso anormais, infiltrados)	312	60,4	86	58,5	398	59,9	p <sup>(1)</sup> = 0,687
Grau 2 (Total com coagulação da inserção dural)	109	21,1	35	23,8	144	21,7	p <sup>(1)</sup> = 0,479
Grau 3 (Total sem coagulação da inserção dural)	4	0,8	2	1,4	6	0,9	p <sup>(2)</sup> = 0,619
Grau4 (Subtotal)	89	17,2	22	15,0	111	16,7	p <sup>(1)</sup> = 0,519
Grau 5 (Simples descompressão)	3	0,6	2	1,4	5	0,7	p <sup>(2)</sup> = 0,307

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 204 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.15 Multiplicidade de meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos de idade

Os meningiomas múltiplos foram menos frequentes entre os pacientes acima dos 70 anos de idade, e esta diferença foi estatisticamente significativa (Tabela 59).

**Tabela 59** - Distribuição dos pacientes segundo a multiplicidade de meningiomas por faixa etária (em anos)

Multiplicidade <sup>(3)</sup>	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/634	%	n/166	%	n/800	%	
Múltiplos	21	3,3	2	1,2	23	2,9	p <sup>(1)</sup> = 0,195
Meningiomatose	29	4,6	-	-	29	3,6	p <sup>(2)</sup> = 0,005*
Não múltiplos	584	92,1	164/	98,8	748	93,5	p <sup>(2)</sup> = 0,002*

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(3): Para 68 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.16 Localização regional dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos

Os meningiomas espinhais foram mais frequentes entre os pacientes a partir dos 70 anos e esta diferença foi estatisticamente significativa. Tabela 60.

**Tabela 60** - Distribuição dos pacientes segundo a localização regional por faixa etária (em anos)

Localização regional <sup>(3)</sup>	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85 <sup>(1)</sup>		
	n/652	%	n/171	%	n/823	%	
Intracraniano	592	90,8	142	83,0	734	89,2	p <sup>(1)</sup> = 0,004*
Espinhal	43	6,6	26	15,2	69	8,4	p <sup>(1)</sup> < 0,000*
Crânio cervical	17	2,6	3	1,8	20	2,4	p <sup>(3)</sup> = 0,780

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para 45 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.17 Localização dos meningiomas em pacientes a partir dos 70 anos

Algumas localizações preferenciais se destacam entre os pacientes acima dos 70 anos: a região da coluna torácica (11,2%) da foice do cérebro (10%), a região parassagital (8,8%), o plano esfenoidal (5,9%).

Os meningiomas são um pouco mais freqüentes que no grupo abaixo dos 70 anos nas regiões do olfatório (2,9% contra 2,0%) e nos seios venosos (1,8% contra 1,2%). Uma localização freqüente dos meningiomas de pacientes idosos é a convexidade (13,5%), assim como é esta localização freqüente no grupo abaixo dos 70 anos (13,3%). A Tabela 61 mostra o detalhamento desses dados.

**Tabela 61** – Distribuição dos pacientes segundo a localização específica por faixa etária (em anos)

Localização <sup>(1)</sup>	Faixa etária (em anos)					
	< 70		70 ou mais		7 a 85	
	n/648	%	n/170	%	n/818	%
Fossa anterior	8	1,2	3	1,8	11	1,3
Fossa média	15	2,3	2	1,2	17	2,1
Fossa posterior	7	1,1	4	2,4	11	1,3
Fossa anterior e média	3	0,5	-	-	3	0,3
Fossa média e posterior	6	0,9	1	0,6	7	0,8
Fossa anterior, média e posterior	2	0,3	-	-	2	0,2
Bainha do nervo óptico	7	1,1	1	0,6	8	1,0
Clinoide anterior	9	1,4	1	0,6	10	1,2
Cervical	10	1,5	3	1,8	13	1,6
Clivus	8	1,2	1	0,6	9	1,1
Cavum de Meckel	4	0,6	2	1,2	6	0,7
Convexidade	86	13,3	23	13,5	109	13,3
Ângulo ponto cerebelar	98	15,1	20	11,8	118	14,4
Cérvico torácico	1	0,2	1	0,6	2	0,2
Foice do cérebro	29	4,5	17	10,0	46	5,6
Forame jugular	10	1,5	-	-	10	1,2
Forame magno	13	2,0	3	1,8	16	2,0
Lombar	1	0,2	1	0,6	2	0,2
Olfatório	13	2,0	5	2,9	18	2,2
Órbita	3	0,5	-	-	3	0,4
Ápex do osso petroso	1	0,2	-	-	1	0,1
Pineal	2	0,3	1	0,6	3	0,4
Parassagital	32	4,9	15	8,8	47	5,7
Plano esfenoidal	7	1,1	10	5,9	17	2,1
Petroclival	48	7,4	2	1,2	50	6,1
Seio cavernoso	10	1,5	-	-	10	1,2
Sela túrcica	6	0,9	-	-	6	0,7
Seios venosos	8	1,2	3	1,8	11	1,3
Asa do esfenóide	81	12,5	14	8,2	95	11,6
Têmporo basal	11	1,7	2	1,2	13	1,6
Tentório	38	5,9	7	4,1	45	5,5
Torácico	31	4,8	19	11,2	50	6,1
Tórula	3	0,5	-	-	3	0,4
Tubérculo selar	28	4,3	7	4,1	35	4,3
Ventrículo	9	1,4	2	1,2	11	1,3

(1): Para 50 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

Quando foram consideradas as frequências relativas dos dois grupos em relação à base do crânio vemos um predomínio dos meningiomas de pacientes a partir dos 70 anos localizados na fossa posterior (4,8% contra 1,6%), no olfatório (6,0% contra 3,0%), no plano esfenoidal (11,9% contra 1,6%) e no tubérculo selar (8,3% contra 6,5%), em relação aos meningiomas em pacientes até os 70 anos (Tabela 62).

**Tabela 62** – Distribuição dos pacientes segundo a localização na base do crânio por faixa etária (em anos)

Tipo da localização basais <sup>(1)</sup>	Faixa etária (em anos)					
	< 70		70 ou mais		7 a 85	
	n/648	%	n/170	%	n/818	%
Fossa anterior	8	1,9	3	3,6	11	2,1
Fossa média	15	3,5	2	2,4	17	3,3
Fossa posterior	7	1,6	4	4,8	11	2,1
Fossa anterior e média	13	0,7	-	-	3	0,6
Fossa média e posterior	6	1,4	1	1,2	7	1,4
Fossa anterior, média e posterior	2	0,5	-	-	2	0,4
Clinóide anterior	9	2,1	1	1,2	10	1,9
Clívus	8	1,9	1	1,2	9	1,8
Cavum de Meckel	4	0,9	2	2,4	6	1,2
Ângulo ponto cerebelar	98	22,8	20	23,8	118	23,0
Forame jugular	10	2,3	-	-	10	1,9
Forame magno	13	3,0	3	3,6	16	3,1
Olfatório	13	3,0	5	6,0	18	3,5
Órbita	3	0,7	-	-	3	0,6
Ápex do osso petroso	1	0,2	-	-	1	0,2
Plano esfenoidal	7	1,6	10	11,9	17	3,3
Petroclival	48	11,2	2	2,4	50	9,7
Seio cavernoso	10	2,3	-	-	10	1,9
Sela túrcica	6	1,4	-	-	6	1,2
Asa do esfenóide	81	18,9	14	16,7	95	18,5
Têmporo basal	11	2,6	2	2,4	13	2,5
Tentório	38	8,9	7	8,3	45	8,8
Tubérculo selar	28	6,5	7	8,3	35	6,8

(3): Para 50 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

Os meningiomas não basais, localizam-se preferencialmente na convexidade e nas regiões da foice do cérebro e parassagital. Quando comparados ao grupo de pacientes antes dos 70 anos, são mais frequentes na região da foice do cérebro (27,4% contra 16,5%) e parassagita (24,2% contra 18,2%) (Tabela 63).

**Tabela 63** – Distribuição dos pacientes segundo a localização não basal por faixa etária (em anos)

Tipo da localização não basais	Faixa etária (em anos)						Valor de p
	< 70		70 ou mais		7 a 85		
	n/176	%	n/62	%	n/238	%	
Convexidade	86	48,9	23	37,1	109	45,8	p <sup>(2)</sup> = 0,110
Foice do cérebro	29	16,5	17	27,4	46	19,3	p <sup>(2)</sup> = 0,061
Pineal	2	1,1	1	1,6	3	1,3	p <sup>(1)</sup> = 1,000
Parassagital	32	18,2	15	24,2	47	19,7	p <sup>(2)</sup> = 0,307
Seios venosos	8	4,5	3	4,8	11	4,6	p <sup>(1)</sup> = 1,000
Tórula	3	1,7	-	0,0	3	1,3	p <sup>(1)</sup> = 0,570
Ventrículo	9	5,1	2	3,2	11	4,6	p <sup>(1)</sup> = 0,733

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(3): Para 630 pacientes não se dispõe de pela menos a informação de uma das variáveis.

#### 6.4.18 Meningiomas espinhais em pacientes a partir dos 70 anos

Predominaram os meningiomas torácicos no grupo de pacientes a partir dos 70 anos (79,2%). Entre os espinhais, eles só não são mais frequentes nesta faixa etária na localização cervical, sendo duas vezes menos frequentes que nos pacientes abaixo dos 70 anos de idade (12,5% contra 23,3%) (Tabela 64).

**Tabela 64** – Distribuição dos pacientes segundo a localização espinhal por faixa etária (em anos)

Tipo da localização espinhais	Faixa etária (em anos)				TOTAL		Valor de p
	< 70		70 ou mais		n/67	%	
	n/43	%	n/24	%			
Cervical	10	23,3	3	12,5	13	19,4	$p^{(1)} = 0,350$
Cérvico torácico	1	2,3	1	4,2	2	3,0	$p^{(1)} = 1,000$
Lombar	1	2,3	1	4,2	2	3,0	$p^{(1)} = 1,000$
Torácico	31	72,1	19	79,2	50	74,6	$p^{(2)} = 0,523$

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

## 6.5 Estudo dos meningiomas atípicos

Esta série continha 29 meningiomas atípicos entre 800 casos (3,8%).

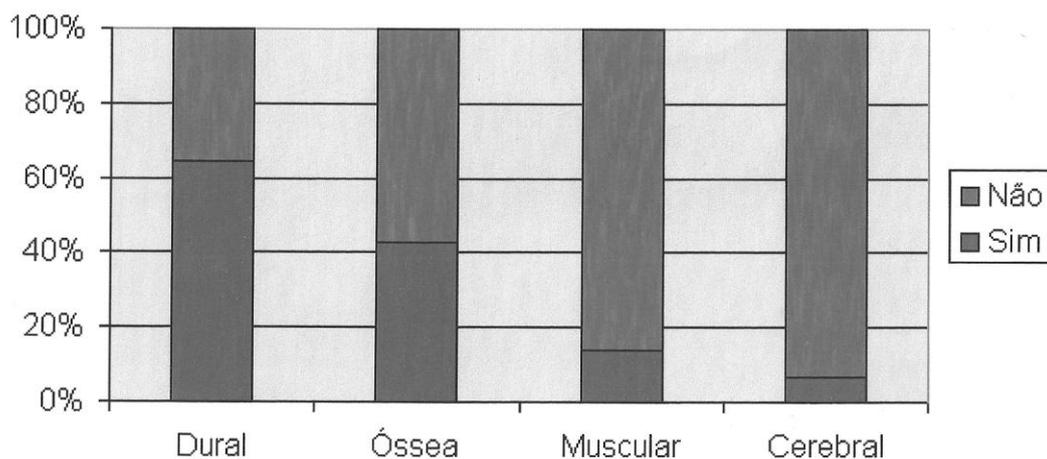
A idade dos pacientes com meningiomas atípicos variou de 25 a 78 anos, com idade média de 48,5 anos ( $\pm 14,1$ ).

A maioria dos pacientes com meningiomas atípicos estava na 5ª década de vida.

A distribuição entre os gêneros foi de 46,7% de pacientes femininos e de 53,3% masculinos. Observa-se, portanto a perda do predomínio do gênero feminino característica dos meningiomas benignos, no grupo de meningiomas atípicos.

O tipo de crescimento predominante foi o globóide, com 72,4% dos casos; seguido de sua associação à forma intraóssea, com 13,8% dos casos, dos em placa, com 10,3%, e por último da associação globóide e em placa, com 3,4%.

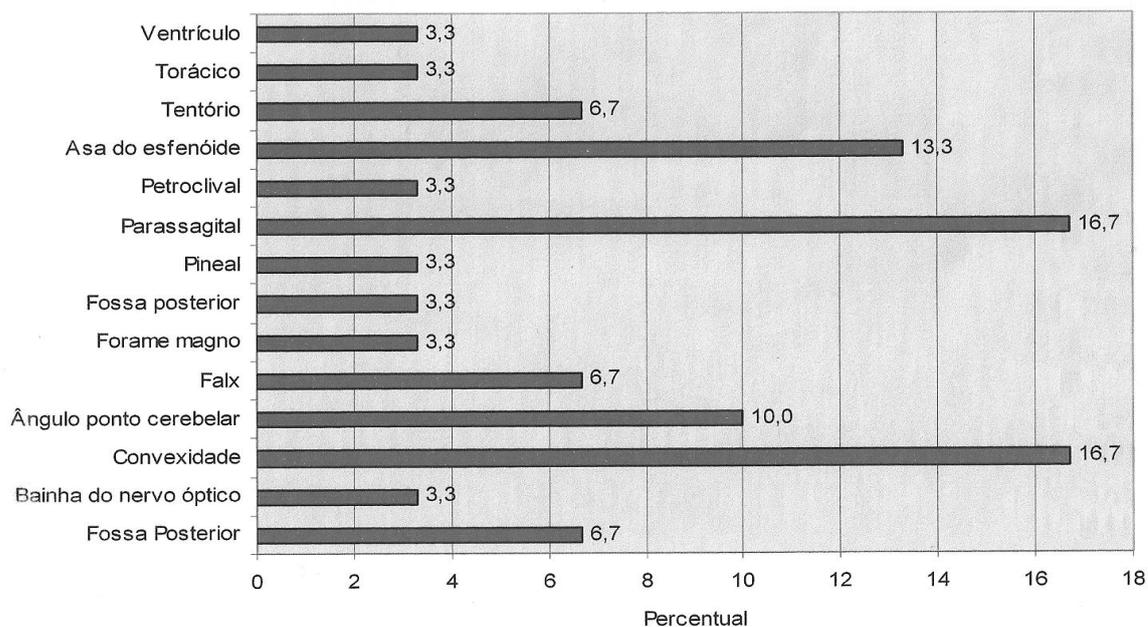
A invasividade dos meningiomas atípicos está demonstrada no gráfico 2.



**Gráfico 2.** Invasividade dos meningiomas atípicos.

Nenhum dos 29 casos apresentou multiplicidade de meningiomas e só um paciente era portador de neurofibromatose.

As localizações mais frequentes foram a parassagital e a convexidade, cada uma com 16,7% dos casos, seguidas da asa do esfenóide (13,3%) e do ângulo ponto-cerebelar (10%) (Gráfico 3).



**Gráfico 3.** Localização dos meningiomas atípicos

O tentório, a foixe do cérebro e a fossa posterior tiveram dois casos cada uma e as outras localizações, um caso apenas: ventrículo, canal espinhal, região petroclival, região da pineal, fossa posterior, forame magno e bainha do nervo óptico.

Remoção total foi atingida em 71,4% dos casos. Cerca de metade dos pacientes, 51,7%, apresentaram recidiva de seus tumores, embora a ressecção parcial só tenha sido praticada em 28,6% dos casos.

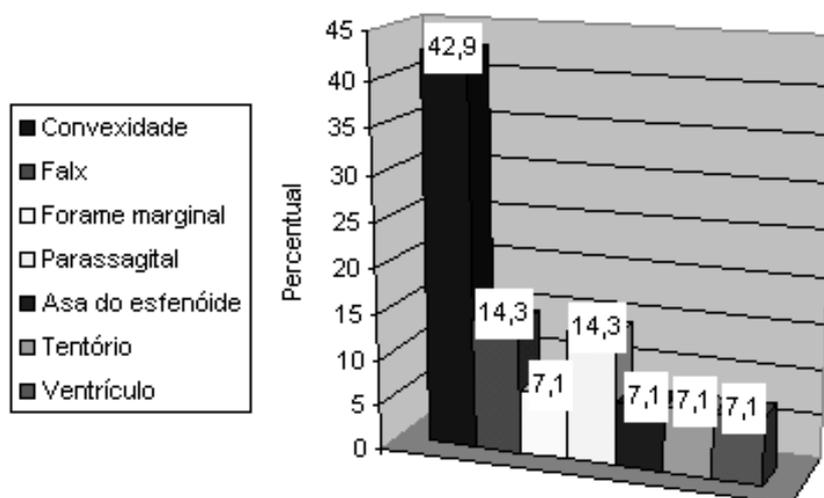
## 6.6 Estudo dos meningiomas malignos

Esta série continha 15 meningiomas malignos (2%), cuja idade variou de 28 a 76 anos, com idade média de 50,67 ( $\pm 15$ ) anos. Houve um predomínio do gênero masculino (73,3%) em relação ao feminino (26,7%), uma inversão do padrão observado para os meningiomas benígnos, grau I da OMS, cuja distribuição nesta série foi de 74% de pacientes do gênero feminino para 26 % do gênero masculino.

Meningiomas múltiplos estiveram presentes em 7,7% dos meningiomas malignos.

Não houve entre os meningiomas anaplásicos pacientes portadores de neurofibromatose.

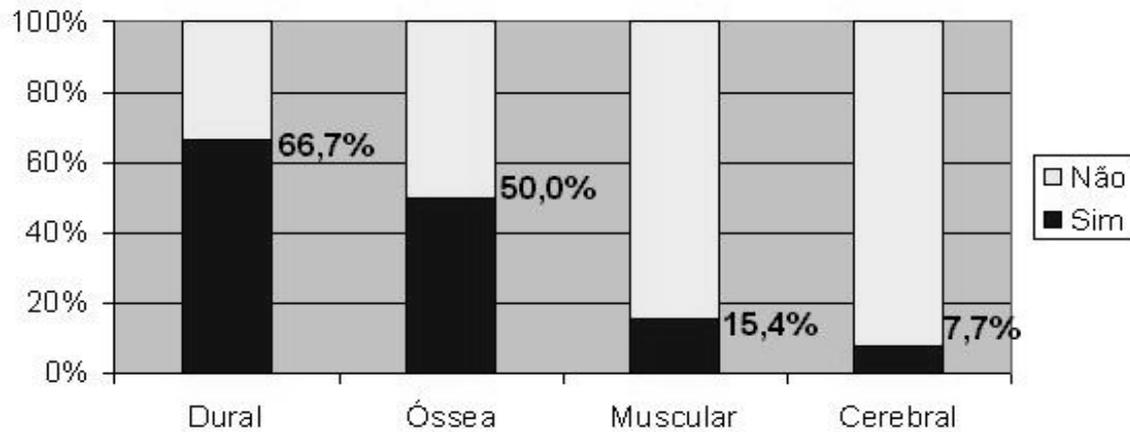
A localização preferencial dos meningiomas malignos foi a convexidade com 42,9% dos casos, seguida das localizações parassagital e da foixe do cérebro, cada uma com 14,3% dos casos. Outras localizações foram o forame magno, a asa do esfenóide, o tentório e o ventrículo, com 7,1% dos casos cada uma. (Gráfico 4).



**Gráfico 4.** Localização dos meningiomas malignos

Todos os meningiomas malignos apresentaram crescimento globoide, sendo que em um deles essa forma de crescimento estava associada a componente intraósseo.

Os meningiomas malignos invadiram a dura-máter em 66,7% dos casos, o osso em 50,0% dos casos, o músculo subjacente em 15,4% e o cérebro em 7,7% dos casos. (Gráfico 5).



**Gráfico 5.** Invasividade dos meningiomas malignos.

A remoção total foi atingida para 83,3% dos meningiomas.

Apesar de só 16,7% dos casos terem sofrido remoção parcial, 71,4% deles apresentaram recidiva.

## 6.7 Estudo de meningioma e neurofibromatose

Entre 800 pacientes com meningioma, 39 (4,9%) eram portadores de neurofibromatose.

### 6.7.1 Distribuição etária

A idade dos pacientes variou de 11 a 69 anos com idade média de 31,59 ( $\pm$  13,89 anos) (Tabela 65).

**Tabela 65** – Idade média (em anos) em relação à neurofibromatose, intervalo (em meses) entre a primeira cirurgia e a primeira recorrência, e entre as recidivas, e tempo de seguimento (em meses)

Variáveis	Neurofibromatose		Valor de p
	Sim Média $\pm$ D.p (Mín./Max)	Não Média $\pm$ D.p (Mín. Max)	
Idade	31,59 $\pm$ 13,89 (11/69)	54,25 $\pm$ 13,11 (7/85)	p <sup>(1)</sup> < 0,001*
Tempo de seguimento (em meses)	51,74 $\pm$ 39,00 (1/142)	63,45 $\pm$ 50,62 (1/336)	p <sup>(2)</sup> = 0,155
Tempo entre a 1ª cirurgia e 1ª recorrência	27,00 $\pm$ 21,14 (6/60)	71,44 $\pm$ 56,34 (4/276)	
Tempo entre a 1ª e a 2ª recorrências	42,50 $\pm$ 37,46 (11/87)	43,63 $\pm$ 41,43 (1/192)	
Tempo entre a 2ª e a 3ª recorrências	28,50 $\pm$ 27,58 (9/48)	38,57 $\pm$ 29,32 (13/96)	
Tempo entre a 3ª e a 4ª recorrências	8,00 $\pm$ 0,00 (8/8)	12,00 $\pm$ 0,0 (12/12)	

(\*\*): Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste t-Student com variâncias iguais.

(2): Através do teste t-Student com variâncias desiguais.

### 6.7.2 Distribuição por gênero

A distribuição por gênero entre os 800 pacientes foi de 74,6% de femininos e 25,34% de masculinos. Comparando-se as frequências dos gêneros entre os pacientes com meningiomas portadores de neurofibromatose e sem neurofibromatose, temos 53,8% pacientes do gênero feminino contra 75,7%, e 46,2% do gênero masculino contra 24,3%. Percebe-se uma diminuição do predomínio do gênero feminino entre os pacientes com meningioma portadores de neurofibromatose (Tabela 66).

**Tabela 66** – Ocorrência de neurofibromatose segundo o gênero

Gênero	Neurofibromatose				Total		Valor de p
	Sim		Não				
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
Feminino	21/39	53,8	576/761	75,7	597/800	74,6	p <sup>(1)</sup> = 0,002*

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Exato de Fisher.

### 6.7.3 Distribuição por tipo/ grau histológico

Não houve casos de meningiomas malignos entre os portadores de neurofibromatose, e só um dos 29 pacientes (4,04%) com meningiomas atípicos da amostra tinha neurofibromatose. Tabela 67, a distribuição dos subtipos histológicos entre os portadores de neurofibromatose esta registrada na Tabela 68.

**Tabela 67** – Ocorrência de neurofibromatose segundo os tipos/ graus histológicos do tumor

Graus histológicos do tumor	Neurofibromatose				Total <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Sim		Não				
	n/38	%	n/679	%	n/17	%	
Meningiomas benignos: Grau I	37	97,4	637	93,8	674	94,0	p <sup>(2)</sup> = 0,721
Meningiomas atypicos (ATy): Grau II	1	2,6	29	4,3	30	4,2	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Meningiomas malignos (ANA): Grau III	-	-	13	1,9	13	1,8	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Meningiomas sarcomatosos (SAR): Grau IV	-	-	-	-	-	-	-

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Para 83 pacientes não se dispõe desta informação.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

**Tabela 68** – Ocorrência de neurofibromatose segundo o subtipo histológico dos meningiomas clássicos

Formas de tumor do meningiomas Benignos <sup>(3)</sup>	Neurofibromatose				TOTAL		Valor de p
	Sim		Não		n/675	%	
	n/37	%	n/638	%			
<b>Meningiomas benignos: Grau I</b>							
• Meningoteliomatoso	20		438		458		p <sup>(1)</sup> = 0,065
• Fibromatoso	7		98		105		p <sup>(1)</sup> = 0,562
• Psamomatoso	7		53		60		p <sup>(2)</sup> = 0,038*
• Transicional	0	-	31		31		p <sup>(2)</sup> = 0,405
• Angiomatoso	3		13		16		p <sup>(2)</sup> = 0,052
• Microcísticos	0	-	4		4		p <sup>(2)</sup> = 1,000
• Metaplasia xantomatosa	0	-	1		1		p <sup>(2)</sup> = 1,000

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

#### 6.7.4 Extensão da remoção

Embora todos os pacientes com neurofibromatose tenham sido operados em um único tempo cirúrgico, remoção total foi atingida em 69,2% desses pacientes, cerca de 10% menos do que no total de pacientes que tiveram 79,70% de remoção total (Tabela 69).

**Tabela 69** - Distribuição da neurofibromatose segundo as variáveis: localização regional, lado da localização e remoção segundo Simpson

Variáveis	Neurofibromatose				Total <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Sim		Não		n/Total	%	
	n/Total	%	n/Total	%			
<b>• Localização regional</b>							
Base	22/39	56,4	451/761	59,3	473/800	59,1	p <sup>(1)</sup> = 0,724
Convexidade	6/39	15,4	128/761	16,8	134/800	16,7	p <sup>(1)</sup> = 0,815
Crânio cervical	2/39	5,1	18/761	2,4	20/800	2,5	p <sup>(2)</sup> = 0,254
Foice do cérebro	1/39	2,6	44/761	5,8	45/800	5,6	p <sup>(2)</sup> = 0,719
Nervo óptico	-	-	7/761	0,9	7/800	0,9	p <sup>(2)</sup> = 1,000
parassagital	2/39	5,1	43/761	5,6	45/800	5,6	p <sup>(2)</sup> = 1,000
pineal	-	-	3/761	0,4	3/800	0,4	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Espinhal	5/39	12,8	59/761	7,7	64/800	8,0	p <sup>(2)</sup> = 0,230
Ventricular	1/39	2,6	8/761	1,0	9/800	1,1	p <sup>(2)</sup> = 0,364
<b>• Lado da localização <sup>(3)</sup></b>							
Direito	4/39	10,3	66/758	8,7	70/797	8,8	p <sup>(2)</sup> = 0,769
Esquerdo	15/39	38,5	325/758	42,9	340/797	42,7	p <sup>(1)</sup> = 0,587
Mediano	6/39	15,4	75/758	9,9	81/797	10,2	p <sup>(2)</sup> = 0,273
Bilateral	14/39	35,9	292/758	38,5	306/797	38,4	p <sup>(1)</sup> = 0,742
<b>• Extensão da Remoção <sup>(4)</sup></b>							
Grau 1	10/31	32,3	387/632	61,2	397/663	59,9	p <sup>(1)</sup> = 0,001*
Grau 2	12/31	38,7	132/632	20,9	144/663	21,7	p <sup>(1)</sup> = 0,019*
Grau 3	-	-	6/632	0,9	6/663	0,9	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Grau 4	8/31	25,8	103/632	16,3	111/663	16,7	p <sup>(1)</sup> = 0,166
Grau 5	1/31	3,2	4/632	0,6	5/663	0,7	p <sup>(2)</sup> = 0,214

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): para 3 pacientes não se dispõe desta informação.

(4): para 137 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.7.5 Recidiva X Neurofibromatose

Recidiva de meningiomas foi observada em 38,5% dos casos de pacientes com neurofibromatose. Já os pacientes sem neurofibromatose recidivaram em apenas 15,7% dos casos (Tabela 70).

**Tabela 70** – Avaliação da neurofibromatose segundo as variáveis: recidiva, meningiomas múltiplos, tipo de crescimento do tumor e número de recidivas

Variáveis	Neurofibromatose				Total <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Sim		Não		n/ Total	%	
	n/ Total	%	n/ Total	%	n/ Total	%	
• <b>Recidiva</b> <sup>(2)</sup>	15/39	38,5	119/760	15,7	134/799	16,8	p <sup>(2)</sup> <0,001* p <sup>(3)</sup> <0,001*
• <b>Meningiomas múltiplos</b>	29/39	74,4	23/761	3,0	52/800	6,5	
• <b>Tipo do crescimento do tumor</b> <sup>(2)</sup>							
Globoide	36/39	92,3	641/760	84,3	677/799	84,7	p <sup>(2)</sup> = 0,177
Em placa	2/39	5,1	52/760	6,8	54/799	6,8	p <sup>(3)</sup> =1,000
Intraóssea	-	-	18/760	2,4	18/799	2,2	p <sup>(3)</sup> = 1,000
Globoide e em placa	-	-	7/760	0,9	7/799	0,9	p <sup>(3)</sup> = 1,000
Globoide e intraóssea	1/39	2,6	32/760	4,2	33/799	4,1	p <sup>(3)</sup> = 1,000
Em placa e intraóssea	-	-	10/760	1,3	10/799	1,3	p <sup>(3)</sup> = 1,000
• <b>Número de recidivas</b>							
Uma	8/12	66,7	74/115	64,3	82/127	64,6	p <sup>(3)</sup> = 1,000
Duas	1/12	8,3	31/115	26,9	32/127	25,2	p <sup>(3)</sup> = 0,293
Três	2/12	16,7	5/115	4,3	7/127	5,5	p <sup>(3)</sup> = 0,132
Quatro	1/12	8,3	4/115	3,5	5/127	3,9	p <sup>(3)</sup> = 0,396
Cinco	-	-	1/115	0,9	1/127	0,8	p <sup>(3)</sup> = 1,000

(\*): Associação significativa ao nível de 5,0%.

(\*\*): Não foi possível determinar devido a ocorrência de frequências muito baixas.

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Para um paciente não se dispõe desta informação.

### 6.7.6 Meningiomas múltiplos e neurofibromatose

Dos 39 pacientes com neurofibromatose, 74,4% eram múltiplos e 25,6% não. Esta série tinha 52 (6,5%) pacientes com meningiomas múltiplos. Dos múltiplos, 29 pacientes (55,8%) eram portadores de neurofibromatose e 23 (44,2%) não (Tabela 70).

### 6.7.7 Tipo de crescimento do tumor

A grande maioria dos meningiomas com neurofibromatose, 36 casos (92,3%), apresentou a forma globóide de crescimento; em dois pacientes o tumor cresceu em placa (5,1%) e em um paciente (2,6%) o crescimento era globóide com componente intraósseo (Tabela 70).

### 6.7.8 Número de recidivas

Dos pacientes com neurofibromatose 27 (69,2%) não apresentaram recidiva; 8 (20,5%) recidivaram uma vez; 1 (2,56%) recidivou duas vezes; 2 (5,1%), três vezes; e um caso recidivou 4 vezes. (Tabela 70).

Parece ter havido uma proporção maior de recidiva múltiplas entre os pacientes com neurofibromatose.

### 6.7.9 Consistência dos meningiomas e neurofibromatose

A consistência dos tumores não diferiu significativamente entre os pacientes com neurofibromatose e os sem neurofibromatose. Porém, houve predomínio da consistência dura, entre os pacientes com neurofibromatose (10,8% contra 4,4%).

A consistência normal foi menos freqüente entre os pacientes com neurofibromatose (67,6% contra 72,2%) (Tabela 71).

**Tabela 71** – Avaliação da neurofibromatose segundo a consistência do tumor

Consistência do tumor <sup>0</sup>	Neurofibromatose				Total <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Sim		Não		n/Total	%	
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
<b>Normal</b>	<b>25</b>	<b>67,6</b>	<b>499</b>	<b>72,2</b>	<b>524</b>	<b>72</b>	p <sup>(2)</sup> = 0,580
Cístico	-	-	6	0,9	6	0,8	
Mole	1	2,7	40	5,8	41	5,6	
Duro	4	10,8	31	4,5	35	4,8	
Calcificado	-	-	7	1,0	7	1,0	
Misto sem calcificação	2	5,4	25	3,6	27	3,7	
Intraóssea	-	-	10	1,4	10	1,4	
Muito mole	1	2,7	22	3,2	23	3,2	
Muito duro	2	5,4	14	2,0	16	2,2	
Misto com calcificação	2	5,4	27	3,9	39	5,4	

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): Para \*\*\* pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.7.10 Presença de cápsula e neurofibromatose

A cápsula esteve ausente em 16,2% dos meningiomas associados à neurofibromatose e em 26,1% dos pacientes sem neurofibromatose (Tabela 72).

### 6.7.11 Presença de calcificações e neurofibromatose

Pacientes com neurofibromatose apresentaram calcificações em seus meningiomas na mesma proporção que os que não apresentaram a doença (8,3% contra 8,2% dos casos) (Tabela 72).

### 6.7.12 Vascularização dos meningiomas e neurofibromatose

A vascularização dos meningiomas associados a neurofibromatose foi considerada normal em 89,2% dos casos, contra 73,8% dos meningiomas que ocorreram sem associação à doença. Estes últimos tiveram vascularização alta em 23,3% contra 5,4% dos meningiomas associados à neurofibromatose. A vascularização foi pobre em um pequeno número de casos: 5,4% nos tumores associados à neurofibromatose tipo 2 contra 2,9% nos sem associação à doença (Tabela 72).

**Tabela 72** – Avaliação da neurofibromatose segundo a presença de cápsula, vascularização e calcificação

Variáveis	Neurofibromatose				Total <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Sim		Não		n/Total	%	
	n/Total	%	n/Total	%	n/Total	%	
• Cápsula <sup>(3)</sup>	31/37	83,8	510/690	73,9	541/727	74,4	p <sup>(1)</sup> = 0,180
• Vascularização <sup>(3)</sup>							
Pobre	2/37	5,4	20/690	2,9	22/727	3,0	p <sup>(2)</sup> = 0,310
Média ou normal	33/37	89,2	509/690	73,8	542/727	74,6	p <sup>(1)</sup> = 0,036*
Alta	2/37	5,4	161/690	23,3	663/727	22,4	p <sup>(1)</sup> = 0,011*
• Calcificação <sup>(3)</sup>	3/36	8,3	57/691	8,2	60/727	8,3	p <sup>(2)</sup> = 1,000

(1): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(2): Através do teste Exato de Fisher.

(3): para 73 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.7.13 Localização e neurofibromatose

Estavam localizados na base do crânio, 56,4% dos pacientes com neurofibromatose e 60,2% dos tumores de pacientes que não apresentavam a doença (Tabela 69).

Só um meningioma espinhal era de paciente com neurofibromatose (2,56%).

Os meningiomas associados à neurofibromatose foram duas vezes mais frequentes na região crânio-cervical do que naqueles pacientes que não portavam a doença (5,1% contra 2,2%; 2 casos contra 18 casos).

Também na órbita, os meningiomas associados à neurofibromatose foram mais frequentes (66,7%, 2 casos contra 33,3%, 1 caso). Este **n** é no entanto muito pequeno.

As localizações dos meningiomas em pacientes portadores de neurofibromatose por ordem decrescente de frequência foram: o ângulo ponto-cerebelar em 11 casos (28,2%); a convexidade, com 4 casos (10,3%); o forame magno e a coluna torácica, com 3 casos (7,7%) cada uma; a órbita, a região parassagital, o tentório, o forame jugular e os ventrículos com 2 casos (5,1%) cada; e com 1 caso (2,6%) cada uma, o cavum de Meckel, a foice do cérebro, a coluna lombar, a asa do esfenoide, a região têmporo basal e o tubérculo selar (Tabela 73).

**Tabela 73** – Distribuição dos meningiomas associados à neurofibromatose segundo a localização específica

Tipo da localização	Neurofibromatose				Grupo total	
	Sim		Não		n/800	%
	n/39	%	n/761	%		
Fossa anterior	-	-	9	1,2	9	1,1
Fossa média	-	-	17	2,2	17	2,1
Fossa posterior	-	-	3	0,8	6	0,7
Fossa anterior e média	-	-	1	0,1	1	0,1
Fossa média e anterior	-	-	2	0,3	2	0,2
Fossa média e posterior	-	-	7	0,7	5	0,6
Fossa posterior e média	-	-	2	0,3	2	0,2
Fossa anterior, média e posterior	-	-	2	0,3	2	0,2
Bainha do nervo óptico	-	-	8	1,0	8	1,0
Clinoide anterior	-	-	10	1,3	10	1,2
Cervical	1	2,6	12	1,6	13	1,6
Clivus	-	-	9	1,2	9	1,1
Cavum de Meckel	1	2,6	5	0,7	6	0,7
Convexidade	4	10,3	100	13,1	104	13,0
Ângulo ponto cerebelar	11	28,2	106	13,9	117	14,6
Cérvico torácico	-	-	1	0,1	1	0,1
Force do cérebro	1	2,6	44	5,8	45	5,6
Forame jugular	2	5,1	8	1,0	10	1,2
Forame maginal	3	7,7	13	1,7	16	2,0
Lombar	1	2,6	1	0,1	2	0,2
Olfatório	-	-	18	2,4	18	2,2
Órbita	2	5,1	1	0,1	3	0,4
Apex do osso petroso	-	-	1	0,1	1	0,1
Fossa posterior	-	-	5	0,7	5	0,6
Pineal	-	-	3	0,4	3	0,4
Parassagital	2	5,1	45	5,9	47	5,9
Plano esfenoidal	-	-	17	2,2	17	2,1
Petroclival	-	-	50	6,6	50	6,3
Seio cavernoso	-	-	10	1,3	10	1,2
Sela túrcica	-	-	5	0,7	5	0,6
Seios venosos	-	-	11	1,5	11	1,4
Asa do esfenoide	1	2,6	90	11,8	91	11,4
Temporo-basal	1	2,6	12	1,6	13	1,6
Tentório	2	5,1	42	5,5	44	5,5
Torácico	3	7,7	45	5,9	48	6,0
Tórcula	1	2,6	2	0,3	3	0,4
Tubérculo selar	1	2,6	34	4,5	35	4,4
Ventrículo	2	5,1	9	1,2	11	1,4

#### 6.7.14 Intervalo entre as recidivas

O tempo médio entre as recidivas foi de 51,7 meses. Tendeu a cair com a sucessão das recidivas, sendo de 42,5 meses entre a 1ª e a 2ª recidivas e de 28,50 meses entre a 2ª e a 3ª. Entretanto, foi de 8 anos (96 meses) entre a 3ª e 4ª recidivas (Tabela 65).

#### 6.7.15 Alterações ósseas e neurofibromatose

Também não houve diferença significativa em relação à presença de alterações ósseas entre os pacientes com neurofibromatose (82,9%) e os sem neurofibromatose (75,4%). (Tabela 74).

**Tabela 74** – Avaliação da neurofibromatose segundo a alteração óssea

Alteração óssea <sup>(3)</sup>	Neurofibromatose				Grupo total <sup>(1)</sup>		Valor de p
	Sim n = 35		Não n = 690		n = 725		
		%		%		%	
Nenhuma	29	82,9	520	75,4	549	75,7	p <sup>(1)</sup> = 0,313
Hiperostose	3	8,6	68	9,9	71	9,8	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Exostose	-	-	16	2,3	16	2,2	p <sup>(2)</sup> = 1,000
Infiltração óssea	2	5,7	68	9,9	70	9,7	p <sup>(2)</sup> = 1,566
Destruição óssea	1	2,9	18	2,6	19	2,6	p <sup>(2)</sup> = 0,614

(1): Através do teste Exato de Fisher.

(2): Através do teste Qui-quadrado de Pearson.

(3): Para 75 pacientes não se dispõe desta informação.

A alteração mais freqüente nos dois grupos foi hiperostose, apresentada por 8,6% (3 casos) dos pacientes com neurofibromatose contra 9,9% (68 casos) nos pacientes sem neurofibromatose.

## 6.8 Estudo de meningiomas múltiplos

### 6.8.1 Distribuição por gênero de meningiomas múltiplos

Da tabela 75, percebe-se que a frequência do gênero feminino é maior entre os pacientes com meningiomas múltiplos, sem neurofibromatose (MUT) (91,3%) menor entre os pacientes portadores de neurofibromatose com meningiomas múltiplos (MNF) (62,1%) e intermediária entre os pacientes sem meningiomas múltiplos (NMT) (74,6%).

**Tabela 75** – Distribuição dos pacientes segundo o gênero e a multiplicidade de meningiomas

Gênero	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Feminino	21	91,3	18	62,1	558	74,6	597	74,6
Masculino	2	8,7	11	37,9	190	25,4	203	25,4
TOTAL	23	100,0	29	100,0	748	100,0	800	100,0

1 – Para 68 pacientes não se dispõe desta informação.  
 $\chi^2 = 5,794$  P = 0,055

### 6.8.2 Grau histológico e multiplicidade de meningiomas

Não houve meningiomas atípicos entre os meningiomas múltiplos e apenas um caso de meningiomas malignos (Tabela 76).

**Tabela 76** - Distribuição dos pacientes segundo os graus histológicos do tumor e a multiplicidade de meningiomas

Graus histológicos do tumor	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Meningiomas benignos: Grau I	19	95,0	29	100,0	627	93,9	675	94,1
Meningiomas atypicos (ATy): Grau II	-	-	-	-	29	4,3	29	4,0
Meningiomas malignos (ANA): Grau III	1	5,0	-	-	12	1,8	13	1,8
TOTAL	20	100,0	29	100,0	668	100,0	717	100,0

Para 151 pacientes não se dispõe desta informação

Entre os pacientes com meningiomas múltiplos (MUT e MNF) não houve meningiomas angiomatosos. Os raros casos de meningiomas microcísticos (4 casos) também não estavam entre os meningiomas múltiplos, nem era múltiplo o meningioma com metaplasia xantomatosa.

Havia um único caso (3,4%) de meningioma angiomatoso entre os meningiomas múltiplos em pacientes portadores de neurofibromatose e dois casos (10,5%) de meningiomas transicionais em pacientes sem estígma de neurofibromatose. Não havia meningiomas transicionais entre os do grupo MNF, nem meningiomas angiomatoso entre os do grupo MUT (Tabela 77).

**Tabela 77** - Distribuição dos pacientes segundo o subtipo histológico dos meningiomas benignos e a multiplicidade de meningiomas

Formas de tumor do meningiomas benignos	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Meningiomas benignos: Grau I</b>								
• Meningoteliomatoso	12	63,2	14	48,3	432	68,9	458	67,8
• Fibromatoso	3	15,8	7	24,1	95	15,2	105	15,6
• Psamomatoso	2	10,5	7	24,1	51	8,1	60	8,9
• Transicional	2	10,5	-	-	29	4,6	31	4,6
• Angiomatoso	-	-	1	3,4	15	2,4	16	2,4
• Microcísticos	-	-	-	-	4	0,6	4	0,6
• Metaplasia xantomatosa	-	-	-	-	1	0,2	1	0,1
TOTAL	19	100,0	29	100,0	627	100,0	675	100,0

### 6.8.3 Multiplicidade de meningiomas e número de tempos cirúrgicos da primeira remoção

Só um paciente, com meningioma múltiplo, sem neurofibromatose associada, necessitou de dois tempos cirúrgicos para a remoção de seus tumores (Tabela 78).

**Tabela 78** – Distribuição dos pacientes segundo o número de tempos cirúrgicos da primeira remoção e a multiplicidade de meningiomas

Número de cirurgias	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Uma	22	95,6	29	100,0	697	96,4	748	96,5
Duas	1	4,4	-	-	24	3,3	25	3,2
Três	-	-	-	-	1	0,1	1	0,1
Quatro	-	-	-	-	1	0,1	1	0,1
TOTAL	23	100,0	29	100,0	723	100,0	775	100,0

1 – Para 93 pacientes não se dispõe desta informação.

#### 6.8.4 Completude da primeira remoção e multiplicidade de meningiomas

Maiores índices de remoção parcial (31,0%) foram atingidos em meningiomas múltiplos associados à neurofibromatose (MNF). A remoção total foi mais frequente (82,6%) entre os meningiomas múltiplos, sem neurofibromatose (MUT). (Tabela 79).

**Tabela 79** – Distribuição dos pacientes segundo a completude da primeira remoção e a multiplicidade de meningiomas

Forma da extensão da primeira remoção	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Parcial	4	17,4	9	31,0	148	20,1	161	20,4
Total	19	82,6	20	69,0	589	79,9	628	79,6
TOTAL	23	100,0	29	100,0	737	93,4	789	100,0

1 – Para 79 pacientes não se dispõe desta informação.

$\chi^2 = 2,194$  P = 0,334

### 6.8.5 Multiplicidade de meningiomas e recidiva tumoral

As recidivas foram mais freqüentes entre meningiomas múltiplos do que nos nódulos solitários. Foram mais de duas vezes mais freqüentes (41,4%) entre os meningiomas múltiplos de pacientes portadores de neurofibromatose do que no grupo controle, sem meningiomas múltiplos (15,5%). O grupo de meningiomas múltiplos em pacientes sem neurofibromatose apresentou recidiva em 26,1% dos casos (Tabela 80).

**Tabela 80** – Distribuição dos pacientes segundo a primeira recidiva e a multiplicidade de meningiomas

Recidiva	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	6	26,1	12	41,4	116	15,5	134	16,8
Não	17	73,9	17	58,6	631	84,5	665	83,2
TOTAL	23	100,0	29	100,0	747	100,0	799	100,0

### 6.8.6 Ocorrência de neurofibromatose e multiplicidade de meningiomas

Foram 23 os casos de meningiomas múltiplos na ausência de neurofibromatose, 29 casos de meningiomas múltiplos em pacientes portadores de neurofibromatose e 10 casos (1,3%) de pacientes portadores de neurofibromatose que só apresentaram meningiomas solitários (Tabela 81).

**Tabela 81** – Distribuição dos pacientes segundo a ocorrência de neurofibromatose e a multiplicidade de meningiomas

Ocorrência de neurofibromatose	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	-	-	29	100,0	10	1,3	39	4,9
Não	23	100,0	-	-	738	98,7	761	95,1
TOTAL	23	100,0	29	100,0	748	100,0	800	100,0

Para 68 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.8.7 Número de recidivas e multiplicidade de meningiomas

A frequência de recidivas em relação à multiplicidade de meningiomas está expressa na tabela 82.

**Tabela 82** – Distribuição dos pacientes segundo o número de recidivas e a multiplicidade de meningiomas

Número de recorrência	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Uma	3	60,0	6	60,0	73	65,2	82	64,6
Duas	1	20,0	1	10,0	30	26,8	32	25,2
Três	-	-	2	20,0	5	4,5	7	5,5
Quatro	1	20,0	1	10,0	3	2,7	5	3,9
Cinco	-	-	-	-	1	0,9	1	0,8
TOTAL <sup>1</sup>	5	100,0	10	100,0	112	100,0	127	100,0

### 6.8.8 Infiltração de tecidos subjacentes e multiplicidade de meningiomas

Os meningiomas múltiplos (MUT) infiltraram a dura-máter mais frequentemente (68,2% dos casos), que os do grupo controle (NMT). Os meningiomas múltiplos em pacientes portadores de neurofibromatose apresentaram a menor frequência de infiltração dural (31,0%) entre os grupos (Tabela 83).

**Tabela 83** – Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração dural e a multiplicidade de meningiomas

Infiltração dural	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	15	68,2	9	31,0	376	51,2	400,0	50,9
Não	7	31,8	20	69,0	359	48,8	386	49,1
TOTAL <sup>1</sup>	22	100,0	29	100,0	735	100,0	786	100,0

<sup>1</sup> – Para 82 pacientes não se dispõe desta informação.  
 $\chi^2 = 7,228$  P = 0,027\*

Os casos de infiltração óssea se comportaram com uma frequência semelhante nos grupos MNF e MNT com 31,0% para os MNF e 32,7% para os NMT. No grupo MUT a frequência de infiltração óssea foi um pouco mais elevada: 45,4% (Tabela 84).

**Tabela 84** – Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração óssea e a multiplicidade de meningiomas

Infiltração óssea	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	10	45,4	9	31,0	241	32,7	260	33,0
Não	12	54,6	20	69,0	495	67,3	527	67,0
TOTAL <sup>1</sup>	22	100,0	29	100,0	736	100,0	787	100,0

1 – Para 81 pacientes não se dispõe desta informação.

$\chi^2 = 1,614$  P = 0,446

Não existiram casos de infiltração muscular entre os pacientes portadores de neurofibromatose com meningiomas múltiplos. Embora apenas dois pacientes (8,7%) do grupo de meningiomas múltiplos na ausência de neurofibromatose tenham infiltrado o tecido muscular subjacente, esta frequência é quase quatro vezes maior do que no grupo sem meningiomas múltiplos (2,3%). (Tabela 85).

**Tabela 85** – Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração muscular e a multiplicidade de meningiomas

Infiltração muscular	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	2	8,7	-	-	17	2,3	19	2,4
Não	21	91,3	29	100,0	728	97,7	778	97,6
TOTAL <sup>1</sup>	23	100,0	29	100,0	745	100,0	797	100,0

1 – Para 71 pacientes não se dispõe desta informação.

Os meningiomas múltiplos não causaram infiltração cerebral (Tabela 86).

**Tabela 86** – Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de infiltração cerebral e a multiplicidade de meningiomas

Infiltração cerebral	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	-	-	-	-	24	3,2	24	3,0
Não	23	100,0	29	100,0	723	96,8	775	97,0
TOTAL <sup>1</sup>	23	100,0	29	100,0	747	100,0	799	100,0

1 – Para 69 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.8.9 Consistência e multiplicidade de meningiomas

Os dados sobre consistência e multiplicidade de meningiomas estão resumidos na tabela 87.

**Tabela 87** – Distribuição dos pacientes segundo a consistência do tumor e a multiplicidade de meningiomas

Consistência do tumor	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Cístico	-	-	-	-	6	0,9	6	0,8
Mole	1	5,0	-	-	40	5,9	41	5,6
Normal	15	75,0	18	64,3	491	72,2	524	72,0
Duro	-	-	3	10,7	32	4,7	35	4,8
Calcificado	-	-	-	-	7	1,0	7	1,0
Misto sem calcificação	2	10,0	2	7,1	23	3,4	27	3,7
Intraóssea	-	-	-	-	10	1,5	10	1,4
Muito mole	1	5,0	1	3,6	21	3,1	23	3,2
Muito duro	1	5,0	2	7,1	13	1,9	16	2,2
Misto com calcificação	-	-	2	7,1	37	5,4	39	5,4
TOTAL <sup>1</sup>	20	100,0	28	100,0	680	100,0	728	100,0

1 – Para 140 pacientes não se dispõe desta informação.

Pode-se perceber que consistências mais duras e a presença de calcificações são mais frequentes entre os meningiomas múltiplos.

### 6.8.10 Presença de cápsulas em meningiomas múltiplos

Os dados sobre a presença de cápsula nos três grupos estão resumidos na tabela 88.

Meningiomas múltiplos costumam ter cápsula com menor frequência (65,0%) do que os meningiomas singulares (74,2%), quando na ausência de neurofibromatose. Se a neurofibromatose está associada à multiplicidade de meningiomas, esta situação se inverte e, nesta série, em 85,7% dos casos eles apresentaram cápsula. (Tabela 88). Essas diferenças não foram, no entanto, estatisticamente significantes ( $\chi^2=2,821$ ;  $p=0,244$ )

**Tabela 88** – Distribuição dos pacientes segundo a presença ou não de cápsula e a multiplicidade de meningiomas

Presença ou não de cápsula	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	13	65,0	24	85,7	504	74,2	541	74,4
Não	7	35,0	4	14,3	175	25,8	186	25,6
TOTAL <sup>1</sup>	20	100,0	28	100,0	679	100,0	727	100,0

<sup>1</sup> – Para 141 pacientes não se dispõe desta informação.  
 $\chi^2 = 2,821$  P = 0,244

### 6.8.11 Vascularização em meningiomas múltiplos

A vascularização mostrou-se pobre com mais frequência em meningiomas múltiplos (MUT= 5,0%; MNF= 7,1%) do que nos meningiomas solitários (NMT= 2,8%).

Vascularização alta foi menos frequente no grupo de meningiomas múltiplos com neurofibromatose (3,6%), do que nos múltiplos não associados à neurofibromatose (15,0%); e, nesses dois grupos, vascularização mais abundante foi menos frequente que no grupo de meningiomas solitários (Tabela 89).

**Tabela 89** – Distribuição dos pacientes segundo a vascularização e a multiplicidade de meningiomas

Vascularização	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Pobre	1	5,0	2	7,1	19	2,8	22	3,0
Média ou normal	16	80,0	25	89,3	501	73,8	542	74,6
Alta	3	15,0	1	3,6	159	23,4	163	22,4
TOTAL <sup>1</sup>	20	100,0	28	100,0	679	100,0	727	100,0

<sup>1</sup> – Para 141 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.8.12 Calcificação em meningiomas múltiplos

Nesta série, os meningiomas múltiplos não apresentaram calcificação quando na ausência de neurofibromatose. Aqueles que ocorreram em associação à neurofibromatose apresentaram calcificação em 11,1% dos casos. Os solitários apresentaram calcificação em 8,4% dos casos (Tabela 90).

**Tabela 90** - Distribuição dos pacientes segundo a presença de calcificação e a multiplicidade de meningiomas

Presença de calcificação	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Sim	-	-	3	11,1	57	8,4	60	8,2
Não	20	100,0	24	88,9	623	91,6	667	91,8
TOTAL <sup>1</sup>	20	100,0	27	100,0	680	100,0	727	100,0

1 – Para 141 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.8.13 Alterações ósseas e multiplicidade de meningiomas

Hiperostose foi mais freqüente entre os meningiomas múltiplos: 20% em MUT; 11% em MNF; e 9,1% em NMT).

Exostose e destruição óssea não foram apresentadas pelos meningiomas múltiplos associados à neurofibromatose. Essas alterações foram, no entanto cerca de duas vezes mais freqüentes entre os meningiomas múltiplos apresentados por pacientes sem estigma de neurofibromatose que nos que apresentaram meningiomas solitários: 5,0% contra 2,1% para exostose; e 5,0% contra 2,6% para destruição óssea.

Infiltração óssea foi apresentada pelos meningiomas dos três grupos: 5% em MUT; 7,4% em MNF e 9,9% em NMT. Esses dados estão resumidos na tabela 91.

**Tabela 91** – Distribuição dos pacientes segundo a alteração óssea e a multiplicidade de meningiomas

Alteração óssea	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Nenhuma	13	65,0	22	81,5	515	76,0	550	75,9
Hiperostose	4	20,0	3	11,1	64	9,1	71	9,8
Exostose	1	5,0	-	-	14	2,1	15	2,1
Infiltração óssea	1	5,0	2	7,4	67	9,9	70	9,7
Destruição óssea	1	5,0	-	-	18	2,6	19	2,6
TOTAL <sup>1</sup>	20	100,0	27	100,0	678	100,0	725	100,0

1 – Para 143 pacientes não se dispõe desta informação.

#### 6.8.14 Extensão da remoção segundo simpson e multiplicidade de meningiomas

O grau 1 de remoção de Simpson foi mais difícil de ser atingido nos meningiomas múltiplos associados a neurofibromatose (34,8%), mais fácil nos meningiomas solitários (61,2%), e possível em metade dos meningiomas múltiplos não associados à neurofibromatose (Tabela 92).

Naqueles múltiplos associados à neurofibromatose a remoção total (Simpson 1, 2 e 3) foi um pouco menos freqüente que nos outros dois grupos; foi atingida curiosamente com uma freqüência um pouco maior nos meningiomas múltiplos sem associação a neurofibromatose que inclusive só tiveram remoção total, Simpson 1 e 2, do que nos meningiomas solitários. A tabela 92 expõe esses percentuais.

**Tabela 92** – Distribuição dos pacientes segundo a remoção segundo Simpson e a multiplicidade de meningiomas

Remoção	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Grau 1: Remoção total com ressecção da dura e do osso anormais, infiltrados	11	50,0	8	34,8	378	61,2	397	59,9
Grau 2: Remoção total com coagulação da inserção dural	8	36,4	9	39,1	127	20,6	144	21,7
Grau 3: Remoção total sem coagulação da inserção dural	-	-	-	-	6	1,0	6	0,9
Grau 4: Remoção subtotal	3	13,6	6	26,1	102	16,5	111	16,7
Grau 5: Simples descompressão	-	-	-	-	5	0,8	5	0,7
TOTAL <sup>1</sup>	22	100,0	23	100,0	618	100,0	663	100,0

1 – Para 205 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.8.15 Localização regional e meningiomas múltiplos

Os meningiomas múltiplos seguiram a mesma distribuição nos diversos compartimentos do sistema nervoso central que os meningiomas não múltiplos, sendo mais freqüentes na região intracraniana, seguida da região espinhal e crânio encefálica.

Entretanto, chamou a atenção uma maior frequência dos meningiomas múltiplos associados à neurofibromatose nas regiões espinhal e crânio espinhal. (Tabela 93).

**Tabela 93** - Distribuição dos pacientes segundo a localização regional e a multiplicidade de meningiomas

Localização regional	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Intracraniano	21	91,3	23	79,3	672	89,8	716	89,5
Espinal	1	4,3	4	13,8	59	7,9	64	8,0
Crânio espinhal	1	4,3	2	6,9	17	2,3	20	2,5
TOTAL <sup>1</sup>	23	100,0	29	100,0	748	100,0	800	100,0

1 – Para 68 pacientes não se dispõe desta informação.

### 6.8.16 Localização específica dos meningiomas múltiplos

Destacamos as altas freqüências relativas quando comparados às dos outros grupos, dos meningiomas múltiplos associado a neurofibromatose no ângulo-ponto-cerebelar (34,5%), no forame magno (10,3%), na órbita (6,9%), e na coluna torácica (10,3%), além da tórula (3,4%) e ventrículo (3,4%).

Já os meningiomas múltiplos em pacientes que não apresentavam neurofibromatose foram mais frequentes na convexidade (17,4%), na foice do cérebro (8,7%) e na asa esfenóide (17,4%), nos seios venosos (8,7%) e nas fossas anterior (8,7%) e anterior e média (4,4%), bainha do nervo óptico (4,4%) e clinóide anterior (4,4%) (Tabela 94).

**Tabela 94** – Distribuição dos pacientes segundo a localização específica e a multiplicidade de meningiomas

Tipo da localização	Multiplicidade de meningiomas						TOTAL	
	MUT		MNF		NMT			
	n	%	n	%	n	%	n	%
Fossa anterior	2	8,7	-	-	7	0,9	9	1,1
Fossa média	-	-	-	-	17	2,3	17	2,1
Fossa posterior	-	-	-	-	11	1,4	11	1,4
Fossa média e anterior	1	4,4	-	-	2	0,2	3	0,3
Fossa média e posterior	-	-	-	-	7	1,0	7	0,8
Fossa anterior, média e posterior	-	-	-	-	2	0,3	2	0,2
Bainha do nervo óptico	1	4,4	-	-	7	0,9	8	1,0
Clinóide anterior	1	4,4	-	-	9	1,2	10	1,3
Cervical	-	-	1	3,4	12	1,6	13	1,6
Clívus	-	-	-	-	9	1,2	9	1,1
Cavum de Meckel	-	-	-	-	6	0,8	6	0,7
Convexidade	4	17,4	3	10,3	97	13,0	104	13,0
Ângulo ponto cerebelar	-	-	10	34,5	107	14,3	117	14,6
Cérvico torácico	-	-	-	-	1	0,1	1	0,1
Foice do cérebro	2	8,7	1	3,4	42	5,6	45	5,6
Forame jugular	-	-	1	3,4	9	1,2	10	1,3
Forame magno	1	4,4	3	10,3	12	1,6	16	2,0
Lombar	-	-	-	-	2	0,3	2	0,3
Olfatório	-	-	-	-	18	2,4	18	2,3
Órbita	-	-	2	6,9	1	0,1	3	0,4
Ápex do osso petroso	-	-	-	-	1	0,1	1	0,1
Pineal	-	-	-	-	3	0,4	3	0,4
Parassagital	1	4,4	-	-	46	6,2	47	5,9
Plano esfenoidal	1	4,4	-	-	16	2,1	17	2,1
Petroclival	1	4,4	-	-	49	6,6	50	6,3
Seio cavernoso	-	-	-	-	10	1,3	10	1,3
Sela túrcica	-	-	-	-	5	0,7	5	0,6
Seios venosos	2	8,7	-	-	9	1,2	11	1,4
Asa do esfenóide	4	17,4	-	-	87	11,6	91	11,4
Têmporo basal	-	-	1	3,4	12	1,6	13	1,6
Tentório	1	4,4	1	3,4	42	5,6	44	5,5
Torácico	1	4,4	3	10,3	44	5,9	48	6,0
Tórcula	-	-	1	3,4	2	0,3	3	0,4
Tubérculo selar	-	-	1	3,4	34	4,5	35	4,4
Ventrículo	-	-	1	3,4	10	1,3	11	1,4
TOTAL <sup>1</sup>	23	100,0	29	100,0	748	100,0	800	100,0

1 – Para 68 pacientes não se dispõe desta informação.

#### 6.8.17 Idade e multiplicidade de meningiomas

A idade dos pacientes no grupo de meningiomas múltiplos sem associação à neurofibromatose variou de 20 a 80 anos, com idade média de 50,26 anos ( $\pm$  13,88; coeficiente de variação de 27,62).

No grupo de meningiomas múltiplos associados à neurofibromatose a idade à remoção cirúrgica variou de 11 a 61 anos com média de 29,31 anos ( $\pm$  13,00; coeficiente de variação de 44,36 anos).



Já no grupo de meningiomas solitários o intervalo de idade foi de 7 a 85 anos, com idade média de 54,15 anos ( $\pm$  13,23; coeficiente de variação de 24,43 anos).

A idade média dos pacientes foi, portanto bem menor no grupo de pacientes com meningiomas múltiplos portadores de neurofibromatose.

Estas informações estão resumidas na tabela 95.

#### 6.8.18 Intervalo entre as recidivas

O intervalo entre a 1ª cirurgia e a 1ª recidiva foi bem menor nos meningiomas múltiplos e ainda menor naqueles pacientes portadores de neurofibromatose do que nos nódulos solitários. (Tabela 95).



**Tabela 95** – Estatística das variáveis idade (em anos), tempo entre a primeira cirurgia e a primeira recidiva, tempo entre as recidivas, tempo de seguimento (em meses)

Variáveis	Estatística	Multiplicidade de meningiomas		
		MUT	MNF	NMT
Idade	Valor mínimo	20	11	7
	Valor máximo	80	61	85
	Média	50,26	29,31	54,15
	Desvio padrão	13,88	13,00	13,23
	Coefficiente de variação	27,62	44,36	24,43
Tempo entre a 1ª cirurgia e 1ª recidiva	Valor mínimo	26,00	6,00	4,00
	Valor máximo	57,00	60,00	276,00
	Média	39,67	27,43	71,91
	Desvio padrão	15,82	22,80	56,79
	Coefficiente de variação	39,89	83,11	78,97
Tempo entre a 1ª e a 2ª recidiva	Valor mínimo	40,00	11,00	1,00
	Valor máximo	40,00	87,00	192,00
	Média	40,00	42,50	43,73
	Desvio padrão	-	37,46	42,00
	Coefficiente de variação	-	88,13	96,04
Tempo entre a 2ª e a 3ª recidiva	Valor mínimo	-	9,00	13,00
	Valor máximo	-	48,00	96,00
	Média	-	28,50	38,57
	Desvio padrão	-	27,58	29,32
	Coefficiente de variação	-	96,76	76,01
Tempo entre a 3ª e a 4ª recidiva	Valor mínimo	-	8,00	12,00
	Valor máximo	-	8,00	12,00
	Média	-	8,00	12,00
	Desvio padrão	-	-	0,00
	Coefficiente de variação	-	-	0,00
Tempo de seguimento (em meses)	Valor mínimo	1,00	8,00	1,00
	Valor máximo	146,00	132,00	336,00
	Média	43,39	51,76	63,82
	Desvio padrão	33,96	38,56	50,77
	Coefficiente de variação	78,28	74,51	79,55

Enquanto o tempo entre as recidivas tendeu a diminuir entre os meningiomas solitários, esta redução não foi constante nos casos de recidiva de meningiomas múltiplos, que ora apresentaram aumento, ora diminuição no tempo entre as recidivas.

## 7 DISCUSSÃO

Devido à extensão do estudo e à riqueza de dados, selecionamos alguns pontos que julgamos mais importante salientar para a discussão neste momento. Demais aspectos não contemplados nesta discussão serão abordados em publicações específicas, posteriormente.

### 7.1 Idade Média

A idade dos pacientes com meningioma variou de 7 a 85 anos, com média de 53,46 anos ( $\pm 13,89$ ); teve mediana de 54 anos.

Esta série continha 17 casos de meningiomas em pacientes até 20 anos de idade, o que estar de acordo com os dados encontrados na literatura que motram ser a frequência de meningiomas menor nas duas primeiras décadas de vida.

### 7.2 Distribuição dos Meningiomas entre os gêneros por faixa etária

O predomínio do gênero feminino nesta série foi de 74%, o que resulta numa taxa feminino: masculino de 2,8:1, para todo o grupo de pacientes. Nas séries de Cushing e Eisenhard (1938), Jellingher & Slowik (1975), Skullerud & Löken (1974) e Adegbite *et al.*, (1983), a distribuição entre os gêneros esteve entre 1,5 a 3,2:1. Isto indica que mulheres desenvolvem mais meningiomas que homens.

Os meningiomas se distribuem diferentemente entre os gêneros dependendo da faixa etária. Em pacientes antes dos 20 anos nesta série, 52,9% eram do gênero feminino; entre os acima de 70 anos de idade, 80,8% eram do gênero feminino; na faixa etária de 21 a 70 anos, eram do gênero feminino 62%. Para o grupo de pacientes até 20 anos esta taxa é de 1,1: 1, e nos maiores de 70 anos, de 4,2:1.

Este aumento do predomínio do gênero feminino com o aumento da idade implica dizer que, com o passar dos anos, as mulheres têm maior propensão a desenvolver meningiomas que os homens, numa proporção 4 vezes maior a partir da 8ª década de vida.

Todas as séries descritas têm relatado este predomínio do gênero feminino em abrigar meningiomas. As variações de 1,5 a 3,2 devem ser oriundas da composição etária das séries.

Alguns autores têm reclamado uma influência hormonal sobre os meningiomas, como uma forma de explicar essas diferenças, bem como o aumento da taxa de crescimento dos meningiomas em pacientes durante a gestação.



Foi identificado um maior número de receptores de progesterona em meningiomas benignos. Meningiomas anaplásicos e atípicos geralmente não expressam receptores de progesterona (PERRY *et al.*, 2007).

A frequência de meningiomas aumenta tanto no gênero feminino quanto no masculino, com o aumento da idade, da 2<sup>a</sup> à 6<sup>a</sup> décadas de vida. Este aumento cresce numa proporção aproximada entre os gêneros, sendo que este aumento é mais frequente no gênero masculino nas primeiras décadas, da 2<sup>a</sup> à 5<sup>a</sup>, e no gênero feminino nas últimas décadas de vida, 3<sup>a</sup> à 6<sup>a</sup>.

### 7.3 Frequência de recidiva

Foi verificada uma frequência de recidiva de 16,9%. Os limites de confiança para uma estimativa intervalar de recidivas em uma população similar à desta amostra, situam-se entre 14,2% e 19,5%.

Os autores têm relatado uma frequência de recidiva de 13 a 20% em suas séries. (HOESSLY; OLIVECRONA, 1955; SIMPSON, 1957; JELLINGER; SLOWIK, 1975; ADEGBITE *et al.*, 1983; Jääkellaine *et al.*, 1986; MIRIMANOFF *et al.*, 1985; BAIRD; GALLAGHER, 1989).

Simpson (1957), observou uma frequência de recidiva de 16%, para toda sua série, e de 19%, excluídos os casos tratados nos últimos 5 anos.

### 7.4 Idade média e recidiva

Os pacientes que apresentaram recidivas de seus meningiomas tinham idade menor, 45,87 ( $\pm$  12,47), do que os que não apresentaram recidiva 54,59 ( $\pm$  13,84), e esta diferença foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

### 7.5 Recidiva e faixa etária

Em relação à faixa etária, o percentual de recidiva sofreu redução com o avançar da idade. Para as duas primeiras faixas etárias, até 20 anos e de 21 a 65 anos, os percentuais de recidiva foram 23,5% e 20,4%, enquanto que para a faixa etária de 66 a 85 anos, este percentual foi de 3,0%. A associação entre faixa etária e a ocorrência de recidiva foi estatisticamente significativa. ( $\chi^2 = 28,521$ ;  $p < 0,001$ ), quando se considerou os pacientes dos dois grupos mais jovens em relação ao grupo de pacientes idosos.



## 7.6 Recidiva por década

As recidivas foram mais frequentes nas 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup>, 4<sup>a</sup> e 5<sup>a</sup> décadas, com 25,0%, 31,6%, 32,2% e 22,4%, das recidivas nestas faixas etárias, respectivamente. A associação entre faixa etária e recidiva foi fortemente significativa ( $p < 0,001$ )

Deen *et al.*, (1982), relataram 39% de recidiva em pacientes menores de 21 anos de idade.

Nakamura *et al.*, (2003), observaram uma moderada relação entre idade e taxa de crescimento em meningiomas incidentais, sendo as taxas de crescimento anuais mais altas e o tempo de duplicação do tumor menor em pacientes jovens.

## 7.7 Recidiva e Gênero

Os meningiomas foram mais frequentes no gênero feminino, 74,5% dos pacientes. Recidiva foi, no entanto, mais frequente entre os pacientes do gênero masculino, 22,1% contra 15,1%. Houve associação estatisticamente significante entre gênero e recidiva ( $p = 0,022$ ).

Alguns autores observaram um predomínio de recidiva do gênero masculino (BECK; WINDT, 1988; BECK; WINDT, 1988; BAIRD; GALLAGHER, 1989; KAJIWARA *et al.*, 1989; AYERBE *et al.*, 1999).

Entretanto, nas séries de Ayerbe *et al.*, (1998), Baird & Gallagher (1989), esta diferença não foi estatisticamente significante.

Beck & Windt (1988) e Kajiwara *et al.*, (1989), observaram diferença estatisticamente significante entre os gêneros.

### 7.8 Recidiva e gênero por faixa etária

Em relação à faixa etária, o percentual de recidiva sofreu redução com o avançar da idade.

As recidivas predominaram no gênero feminino em pacientes até 20 anos (33,3% contra 12,5%). Na faixa etária de 21 a 65 anos, as recidivas predominaram no gênero masculino (26,2% contra 18,3%). Já nos pacientes acima de 65 anos, os percentuais de recidiva se situaram em torno de 3%, em ambos os gêneros. A associação entre gênero, faixa etária e recidiva foi altamente significativa ( $p < 0,001$ ).

### 7.9 Recidiva e extensão da remoção

Os pacientes apresentaram recidiva de seus meningiomas quando a remoção foi total em 11,5% dos casos. Quando a remoção foi parcial, 32,7% dos meningiomas recidivaram. A associação entre extensão da remoção total ou parcial e a recidiva foi altamente significativa ( $p < 0,001$ ).

As recidivas aumentaram à medida em que cresceram os graus de ressecção de Simpson. Meningiomas que sofreram grau 1 de remoção recidivaram com uma frequência de 7,6%; os que receberam remoção grau 2, recidivaram em 9,8% dos casos; os que foram contemplados com remoção grau 3 de Simpson, recidivaram em 16,7%; os que receberam ressecção subtotal, grau 4 de Simpson, recidivaram em 21,6% dos casos; e os que receberam simples descompressão, grau 5, apresentaram recidiva em 20% dos casos.

Simpson encontrou percentuais de recidiva, após 10 anos de remoção dos meningiomas de 9%, após ressecção grau 1, de 19%, após ressecção grau 2; de 29% após grau 3; e 40%, após grau 4.

Entretanto, considerando os graus de remoção de Simpson separadamente, a associação com recidiva só foi significativa para os que foram removidos totalmente e tiveram a dura e o osso infiltrados ressecados, (grau 1), ( $p = 0,002$ ) e para os que receberam ressecção subtotal, (grau 4), ( $p < 0,001$ ).

Quando, no entanto, os graus de Simpson foram agrupados, graus 1 e 2, tiveram índices de recidiva de 8,3% e graus 3 a 5, de 21,5%, e a associação com recidiva foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

### 7.10 Localização dos meningiomas

Os meningiomas em pacientes até 20 anos se localizaram preferencialmente na base do crânio, com 83,2% dos meningiomas nesta localização, 11,8% na convexidade e 5,9% no canal espinhal dorsal. São um pouco mais frequentes em localização intracraniana (94,1% contra 91,6%) e algo menos frequentes em localização espinhal, que nos pacientes acima de 20 anos (5,9% contra 8,4%).

Curiosamente, nesta série não existiram meningiomas ventriculares entre meningiomas de pacientes menores de 20 anos, que é considerada uma localização, preferencial para estes meningiomas nesta faixa etária (MENDIRATTA *et al.*, 1968; DEEN *et al.*, 1982; BLACK, 1993; LAKHDAR *et al.*, 2010).

É possível que as características do Serviço, que era especializado em cirurgias de base de crânio e, principalmente, de pacientes adultos, seja responsável pela alta frequência de meningiomas nesta localização.

Além disso, a representação de meningiomas do ângulo-ponto-cerebelar nesta série, neste grupo de pacientes, (29,4%), pode ser explicada em parte por esta particularidade do serviço, e também pela elevada associação nos pacientes desta série com neurofibromatose tipo 2: a doença estava presente em 58,8% dos pacientes.

### 7.11 Recidiva e localização

O lado da localização dos tumores, sua localização regional e as localizações específicas não tiveram associação estatisticamente significativa com recidiva.

### 7.12 Fatores preditivos de recidiva

Têm sido muitas as tentativas de definir as características de malignidade desses tumores. Sua tendência a recidivar parece ter outros determinantes que não a malignidade, como entendida para outros grupos de tumores, haja vista que invasão cerebral não é uma característica definidora de comportamento agressivo em meningiomas e esteve associada aos casos de recidiva na mesma proporção que esteve associada aos casos que não sofreram recidiva, cerca de 16%.

Esta observação neste grupo de tumores nos leva a indagar se recidivar ou voltar a crescer em meningiomas é uma característica que tem menos a ver com malignidade do que com alguma reação a algum estímulo ou a alguma propensão que têm essas células de crescer



e crescer e crescer uma vez que se tenham tornado tumorais, como que a dar resposta a esses estímulos intrínseco ou, o que parece mais provável, extrínsecos a elas. Isto considerando uma possível relação desses tumores com trauma e as diferentes velocidades de crescimento que assumem em determinadas situações, como, por exemplo, durante a gestação.

O que os graus de ressecção de Simpson nos estão dizendo, indiretamente, quando nos mostram a diferença entre as frequências de recidiva nos diversos graus de ressecção, é que este tumor não para de crescer e que ele crescerá mais rápido ou se tornará “visível”, quanto mais células residuais existirem após a sua ressecção; que as células meningoteliais tumorais se comportam a crescer e se reproduzir sempre; quanto mais células tenham ficado mais elas crescem e maior será a frequência de recidiva entre os pacientes.

Entretanto, extensão de remoção não é uma característica do tumor. Esta é uma característica externa ao tumor, extrínseca a ele.

Os resultados ora obtidos nos permitem dizer que as características macroscópicas acessíveis a qualquer cirurgião sem necessidade de recursos especiais tecnológicos, somadas às características clínicas do paciente, incluindo doenças associadas com a neurofibromatose tipo 2, têm valor preditivo, juntamente com o grau histológico dos tumores, e podem, portanto, fornecer algumas informações, de caráter prognóstico, sobre o comportamento dessas neoplasias.

### 7.13 Características macroscópicas do tumor e recidiva

#### 7.13.1 Presença de Cápsula

Cerca de 21,4% dos pacientes não apresentavam cápsula em seus meningiomas.

A ausência de cápsula foi um pouco mais frequente entre os pacientes até 20 anos, 28,6%, do que nos pacientes acima de 20, 25,5%; nos acima de 70, sua frequência foi ainda menor 20,7%.

Meningiomas não encapsulados foram menos frequentes em meningiomas múltiplos, 22,8% do que em nódulos solitários, 25,8%.

Pacientes portadores de neurofibromatose tinham meningiomas não encapsulados em 16,2% dos casos, numa proporção bem menor que os pacientes sem o estigma da doença, 26,1%.

Percebe-se, analisando-se a presença de cápsula nas faixas etárias, que ela se torna mais frequente com o avançar da idade. Isto nos leva a interrogar se a presença de cápsula seria, portanto, uma reação tempo dependente.

Os pacientes com neurofibromatose têm cápsula com maior frequência (83,8%) que os sem neurofibromatose (73,9%), apesar de neurofibromatose ser mais frequente entre os mais jovens (até 20 anos) e a presença de cápsula ser menos frequente nesta faixa etária. Talvez, se analisássemos os pacientes sem neurofibromatose quanto à presença ou não de cápsula, sua ausência fosse ainda mais frequente neste grupo etário.

A cápsula seria, na realidade, nestes tumores, uma ocorrência reativa, de fibrose, e portanto tempo dependente.

Entretanto, algum fato leva à formação esta cápsula com mais frequência nos pacientes com neurofibromatose.

Quando analisamos a presença de cápsula em meningiomas múltiplos vemos uma clara diferença entre presença de cápsula quando está associada a neurofibromatose (85,7%) sem a associação a neurofibromatose (65%).

Como entretanto, o mais comum nos meningiomas é ter cápsula, talvez o melhor questionamento seja: o que levaria esses tumores a não desenvolvê-la?

#### 7.13.2 Presença de cápsula e recidiva

Analisando a associação entre presença de cápsula e recidiva, vemos uma diferença estatisticamente significativa: apenas 8% dos pacientes que apresentaram meningiomas encapsulados apresentaram recidiva; no grupo de pacientes cujos tumores não apresentaram cápsula, 21% dos pacientes apresentaram recidiva. ( $p < 0,001$ ).

#### 7.12.3 Tipos de crescimento do tumor

A forma globóide de crescimento dos meningiomas foi menos frequente nas duas primeiras décadas de vida, quando 28,6% dos meningiomas apresentaram crescimento em placa, intraósseo, ou associações diversas destas formas de crescimento, inclusive com a forma globóide.

A partir dos 21 anos, só 18,5% dos pacientes deixaram de apresentar a forma globóide pura de crescimento.

Pacientes com 70 ou mais anos deixaram de apresentar a forma globóide pura de crescimento em 14,1% dos casos, percentual que se aproxima ao encontrado para toda a amostra, que foi de 15,8%.



Embora meningiomas múltiplos tenham se apresentado não globóides numa frequência maior que os não múltiplos, (20,4% contra 18,6%), esses percentuais foram muito próximos. O mesmo ocorreu com os meningiomas associados a neurofibromatose: não eram globóides em 16,2% dos casos, nos pacientes com neurofibromatose tipo 2, contra 18,8%, quando não associados à doença.

Meningiomas atípicos apresentaram crescimento não globóide em 32% dos casos, malignos em 10% e benignos em 18,6%.

#### 7.13.4 Tipo de crescimento e recidiva

O tipo de crescimento globóide esteve associado significativamente a uma menor frequência de recidiva, 8,5% contra 25,5% de outros tipos de crescimento, que compreendiam os em placa, intraósseos e as associações entre os três tipos de crescimento. ( $p < 0,001$ ).

#### 7.13.5 Presença de calcificação

Nesta série 8,2% dos pacientes apresentaram calcificação que foi mais frequente no grupo a partir de 70 anos, 9,8%, e menos frequente nos pacientes até 20 anos, 7,1%; os maiores de 20 anos tinham calcificação em 8,3% dos casos.

Meningiomas múltiplos apresentam calcificação em 6,4% dos casos; os nódulos solitários apresentam calcificação em cerca de 8,4%.

Não houve diferença na ocorrência de calcificação entre os meningiomas que apresentavam neurofibromatose tipo 2 e os que não apresentavam, ambos os grupos de paciente apresentaram calcificação em cerca de 8,2% dos meningiomas.

Quando os meningiomas eram múltiplos e o paciente era portador de neurofibromatose tipo 2, a ocorrência de calcificação foi mais frequente, 11,1%.

Houve diferença entre a ocorrência de calcificação nos tipos histológicos: meningiomas malignos apresentaram calcificação em menor frequência, 4,0%, que os benignos, 8,4% e atípicos, 10%.



#### 7.13.6 Presença de calcificação e recidiva

Quando a calcificação esteve presente, 6,7% dos meningiomas recidivaram e quando ausente, 11,7% apresentaram recidiva. Entretanto a presença de calcificação não teve associação estatisticamente significante com recidiva.

Há relatos, no entanto, de diminuição da taxa de crescimento de meningiomas, associado à presença de calcificação nos tumores (NAKASU *et al.*, 2005).

#### 7.13.7 Alterações ósseas

A maioria dos meningiomas não esteve associada a alterações ósseas, 63,2%; em pacientes até 20 anos, 64,3%; em maiores de 20 anos, 75,8%; maiores de 70 anos 75,8%; meningiomas múltiplos, 74,5%; não múltiplos 75,8%; em associação a neurofibromatose, 82,9%; não associados à NF tipo 2, 75,4%.

Alterações ósseas foram ainda menos frequentes em meningiomas solitários associados a NF tipo 2, 87,5%; mas sua frequência foi também alta quando a multiplicidade esteve associada a neurofibromatose, 81,5%.

Meningiomas benignos não apresentaram alterações ósseas em 76,1% dos casos, atípicos em 60% e malignos em 70%.

Alterações blásticas foram mais frequentes entre os pacientes até 20 anos: 35,7% contra cerca de 20% nas demais faixas etárias.

Alterações líticas não ocorreram em paciente até 20 anos. Foram observadas em 2,2% de todos os pacientes, em 3,3% dos acima de 70 anos, 2,7% dos acima de 21 anos.

As alterações ósseas blásticas tiveram frequências semelhantes entre os meningiomas múltiplos e solitários, 23,4 e 21,5, respectivamente.

Em relação à associação dos meningiomas a neurofibromatose tipo 2, 14,3% apresentaram alterações blásticas; nos meningiomas não associados a NF tipo 2, a frequência de alterações blásticas foi de 22%.

As alterações líticas tiveram frequências semelhantes considerando associação a neurofibromatose e a multiplicidade de meningiomas, em torno de 2,5%.

Alterações líticas foram mais frequentes entre os meningiomas atípicos (12%) e malignos (10%) do que nos meningiomas benignos (2,4%).



### 7.13.8 Alterações ósseas e recidiva

Quando os pacientes foram agrupados em grupo dos que não apresentavam alterações ósseas, dos que apresentaram alterações blásticas e o dos que apresentaram associação líticos, a recidiva esteve presente em 10,2% dos pacientes sem alterações ósseas, 13,5% dos que apresentaram alterações blásticas e em 21,1% dos que apresentaram alterações líticas. Entretanto, não foi verificada associação estatisticamente significativa entre recidiva e alterações ósseas.

Hiperostose foi descrita a 1ª vez por Brissand & Lereboullet, em 1903. É encontrada em 25% a 49% dos meningiomas, com a convexidade e a asa do esfenoide sendo mais afetadas (BIKMAZ *et al.*, 2007).

Meningiomas da asa do esfenoide envolvem osso frequentemente, mas esta invasão não significa malignidade, as lesões são histologicamente benignas. Hiperostose associada a meningiomas da asa do esfenoide é na verdade invasão óssea e devem, portanto, ser totalmente removidas a fim de diminuir a taxa de recidiva (BIKMAZ *et al.*, 2007).

### 7.13.9 Consistência

Consistência normal foi observada em cerca de 60% dos pacientes, mais mole em cerca de 5,5%, e mais dura em cerca de 18%. Esteve entre 65 e 75% em todos os grupos estudados, exceto entre os meningiomas malignos, que apresentaram consistência normal em cerca de 40% dos casos consistência, mais dura em 50% e mais mole em 10%.

Consistência mais dura foi observada também em cerca de 36% dos pacientes até 20 anos. Nas demais faixas etárias ela ficou entre 20 e 26%.

Quando em presença de multiplicidade ou em associação a neurofibromatose, consistência mais dura foi observada em cerca de 30% dos pacientes. Quando as duas condições estavam associadas sua frequência foi de aproximadamente 35%.

Consistência mais mole foi vista em cerca de 6,5% a 7,0% dos casos nas diversas faixas etárias. Sua frequência foi cerca de duas vezes maior nos meningiomas atípicos (12%) e malignos (10%) do que nos meningiomas benignos.



#### 7.13.10 Consistência do tumor e recidiva

A consistência do tumor não apresentou associação significativa com recidiva, mesmo quando os 9 subtipos de consistência foram agrupados em três categorias: normal, mole e duro.

Recidiva foi apresentada em cerca de 10% dos casos dos tumores com consistência normal e mole e em 14% dos casos onde os tumores tinham consistência dura, para além do normal.

#### 7.13.11 Vascularização

A vascularização foi considerada média ou normal em 62,4% dos meningiomas, alta em 18,9% e pobre em 2,5%. Não houve vascularização pobre entre os pacientes até 20 anos, onde ela foi alta em 7,1% dos casos e normal em 92,9% dos casos. Nas demais faixas etárias a vascularização foi normal em 74 a 76% dos casos.

Meningiomas múltiplos ou meningiomas associados a neurofibromatose tiveram vascularização considerada normal ou média em maior frequência, 85,4% e 89,2%, respectivamente.

Vascularização pobre e alta tiveram frequências aproximadas no grupo de meningiomas múltiplos, 6,3 e 8,3, respectivamente; e iguais no grupo de pacientes portadores de neurofibromatose: 5,4%.

A frequência de meningiomas com vascularização normal tendeu a decrescer à medida e que aumentava o grau histológico: entre os benignos foi de 74,6%; entre os atípicos, 68%; e entre os malignos, 60%.

O inverso aconteceu com as frequências dos tumores ricamente vascularizados: foi de 22,5% para os meningiomas benignos, de 28% nos atípicos e de 30% nos malignos. Os tumores onde a vascularização foi considerada pobre apresentaram a mesma tendência: a frequência foi de 2,9% entre os benignos; de 4% entre os atípicos e de 10% entre os malignos.

#### 7.13.12 Vascularização e recidiva

A vascularização pobre esteve mais associada a recidiva, 18,2%, do que a média 11,3% e a normal 10,4%. Entretanto, vascularização não teve significado estatístico para recidiva.



De La Monte *et al.*, (1986) observaram associação entre recidiva e hipervascularização, quando esta foi analisada do ponto de vista histológico. Jellinger & Slowik (1975), observaram que alta vascularização, também à histologia, não apresentou valor prognóstico em relação à recidiva.

#### 7.13.13 Invasividade

Infiltração da dura-máter foi observada em 46,9 dos meningiomas. Não variou muito entre as faixas etárias: 47,1% entre os menores de 20 anos; 48,4 % entre os maiores de 70 e em torno de 51% nos maiores de 20 anos.

Meningiomas múltiplos apresentaram invasão dural na mesma frequência que os menores de 20 anos.

Os meningiomas em portadores de neurofibromatose infiltraram menos a dura-máter: 38,5%. Quando houve associação entre multiplicidade de meningioma e ocorrência de neurofibromatose, os meningiomas apresentaram infiltração dural em uma porcentagem ainda menor de casos 31%.

Infiltração dural, óssea, muscular e cerebral tiveram a sua frequência aumentada proporcionalmente ao aumento dos graus de malignidade dos meningiomas.

A infiltração dural foi vista em 50,9% dos meningiomas benignos, 64,3% dos atípicos e 69,2% dos malignos.

Infiltração óssea em 32,9%, 42,9% e 53,8% dos benignos, atípicos e malignos, respectivamente.

A frequência de infiltração muscular nos meningiomas benignos, atípicos e malignos foi de 1,9%, 13,8% e 14,3%, respectivamente.

Infiltração cerebral teve frequência de 3,1% entre os meningiomas benignos, 6,9% entre os atípicos e 7,1% entre os malignos.

A associação de invasividade com recidiva só foi significativa para dura ( $p = 0,017$ ), 19,5% dos pacientes com infiltração dural recidivaram, contra 13,2% dos sem infiltração dural; osso ( $p < 0,001$ ), 23,5% dos que tinham infiltração óssea recidivaram, contra 12,9%; e músculo ( $p < 0,001$ ) e 57,9% dos com infiltração muscular recidivaram, contra 15,8% dos que não apresentaram este tipo de infiltração.

No grupo dos meningiomas sem infiltração cerebral, 16,8% recidivaram contra 16,7% dos que apresentaram o cérebro invadido pelo tumor.



O osso foi invadido em 30,5% dos meningiomas. Esse percentual foi maior entre os meningiomas de pacientes até 20 anos, 41,2%; e menor entre os de 70 anos, 27,1%. Meningiomas de pacientes maiores de 20 anos invadiram osso em cerca de 33% dos casos.

Meningiomas múltiplos apresentaram infiltração óssea em 37,3% dos casos e meningiomas em portadores de neurofibromatose tipo 2, em 28,2% dos casos.

Infiltração óssea foi menos freqüente em pacientes com neurofibromatose e tumores solitários, 20% .

Em pacientes com meningiomas múltiplos sem neurofibromatose a freqüência de infiltração óssea tendeu a crescer, 45,5%.

A freqüência de infiltração muscular foi de 2,2 entre todos os meningiomas, e mais do dobro entre os até 20 anos, 5,9%; foi bem menor entre os acima de 70 anos, 1%.

Pacientes com meningiomas múltiplos apresentaram infiltração muscular em 3,8% dos casos, contra 2,3% nos não múltiplos.

Os percentuais entre os pacientes portadores de neurofibromatose foram aproximados para infiltração muscular aos dos pacientes sem neurofibromatose (2,6% contra 2,4%).

Pacientes, no entanto, que apresentaram meningiomas múltiplos na ausência de neurofibromatose mostraram infiltração óssea em 8,7% dos casos e os que apresentaram neurofibromatose e nódulos solitários, em 10% dos casos.

Infiltração cerebral foi baixa em todos os grupos estudados, exceto entre nos meningiomas atípicos (6,9%) e malignos (7,1%).

Esteve ausente nos pacientes com neurofibromatose e com meningiomas múltiplos e nos pacientes até 20 anos.

Nas demais faixas etárias, apresentou freqüências em torno de 3%.

#### 7.13.14 Invasividade tumoral e recidiva

Invasão óssea e muscular tiveram associação fortemente significante com recidiva ( $p < 0,001$ ).

Associação entre invasão dural e recidiva se verificou a nível de 5% com  $p = 0,017$ .

Quando a invasão dural foi observada 19,5% dos pacientes recidivaram contra 13,2%; quando a invasão óssea foi verificada, 23,5% dos tumores recidivaram e 12,9% não apresentaram recidiva; nos casos em que houve invasão muscular 57,9% dos meningiomas recidivaram contra 15,8% dos casos que não apresentaram invasão o tecido mole adjacente.



Invasão cerebral foi observada em 16,7% dos casos dos meningiomas recidivados e em 16,8% dos não recidivados, e a sua associação com recidiva não foi estatisticamente significativa.

Russel & Rubinstein (1977) afirmaram que meningiomas que invadiam o cérebro e/ou metastizavam eram provalmente malignos. Entretanto isto não se verificou verdadeiro na série ora apresentada.

#### 7.14 Distribuição dos tipos histológicos

A frequência de meningiomas clássico nesta série foi de 94,2%, de atípicos 3,8% e de anaplásicos 2%. Estes resultados estão de acordo com estudos epidemiológicos de base populacional que apontaram a incidência de meningiomas atípicos entre 1,5 a 7% e dos meningiomas malignos entre 1 e 2,8% (ROHRINGER *et al.*, 1989; HUG *et al.*, 2000). Além disso, outras séries demonstraram resultados semelhantes (ADEGBITE, 1983; AYERBE *et al.*, 1999).

##### 7.14.1 Distribuição dos subtipos histológicos

Nesta série, o predomínio de meningiomas meningoteliais foi de 65%, seguido pelos subtipos fibromatoso, psamatoso, transicional e angioblástico, com 15,8%, 10,4%, 4,3% e 3%, respectivamente.

Distribuição semelhante para os subtipos de meningiomas benignos foi encontrada em outras séries (SKULERUD; LÖÖKEN, 1974; JELLINGER; SLOWIK, 1975; ADEGBITE *et al.*, 1983; BAIRD; GALLAGHER, 1989).

É conhecido o predomínio dos meningiomas psamatosos em mulheres idosas (NAMER *et al.*, 1987). Nesta série, este aumento do subtipo psamatoso entre os pacientes maiores de 70 anos foi de quase 1/3; 9,7% nos pacientes menores de 70 anos para 15,1% nos maiores de 70 anos.

Os meningiomas espinhais foram 3 vezes mais frequentes neste grupo de pacientes na coluna torácica e lombar; no canal espinhal cervical a proporção foi semelhante: 1,5% de meningiomas nesta localização em pacientes abaixo dos 70 anos, contra 1,8% nos pacientes a partir do 70 anos.



#### 7.14.2 Distribuição do tipo/graus histológico nos gêneros

Em relação ao gênero, 74,9% dos meningiomas benignos foram encontrados no gênero feminino. Quanto aos atípicos, a distribuição foi quase igual entre os gêneros, 53,3% tendo sido encontrada no gênero feminino.

Já a distribuição dos meningiomas malignos inverte o predomínio entre os gêneros, tendo sido encontrado no gênero feminino apenas 31,3% dos meningiomas malignos.

Questiona-se o que leva os meningiomas malignos a predominarem no gênero masculino, ou, dito de outra forma, o que protege as pacientes do gênero feminino contra a expressão das características de malignidade dos meningiomas.

#### 7.14.3 Subtipos histológicos e idade

Este aumento proporcional dos psamomatosos no grupo etário acima de 70 anos, se faz quase que exclusivamente graças a uma pequena diminuição dos meningoteliais nesta faixa etária, de 66,2% para 61,6% nos até 70 anos.

Os psamomatosos são também duas vezes e meia mais frequentes nos pacientes até 20 anos (25% contra 10%); os transicionais são 3 vezes mais frequentes neste grupo etário (12,5% contra 4,2%).

Meningiomas microcísticos também são mais frequentes entre os pacientes menores de 20 anos. Nesta série, foram aproximadamente 15 vezes mais frequentes, (6,3% contra 0,4%).

Esses aumentos proporcionais se fizeram a custa de uma diminuição dos meningiomas meningoteliais em pacientes até 20 anos (56,2%), que nos pacientes acima de 20 anos representaram 65,9% dos meningiomas benignos.

Dentre os pacientes até 20 anos, não houve meningiomas angiomatosos; já nas demais faixas etárias eles estiveram presentes em 3,1% dos pacientes.

#### 7.14.4 Subtipos histológicos e recidiva

Dentre os meningiomas benignos, 94% dos casos, os subtipos histológicos mais frequentes foram o meningoteliomatoso, o fibromatoso e o psamomatoso. As recidivas foram, entretanto, mais frequentes entre os subtipos angiomatoso (25,0%), transicional (22,6%) e meningoteliomatoso (17,7%); e menos frequentes entre os psamomatosos (6,7%) e os



fibromatosos (5,7%). Para 5 casos de microcísticos e um caso com metaplasia xantomatosa não se verificaram casos de recidiva.

Excluindo-se as duas formas com menores frequências, comprova-se associação significativa entre os subtipos histológicos de meningiomas benignos e a ocorrência de recidiva.

Admite-se que a subdivisão dos meningiomas benignos em subtipos não parece ter valor prognóstico (DIETMAN, 1990). Entretanto, Hasselblat *et al.*, (2004), argumenta que meningiomas angiomatosos teriam valor prognóstico correspondente ao dos meningiomas benignos, grau I.

Permanece a interrogação se o fato dos meningiomas atípicos se distribuírem igualmente entre os gêneros seria o reflexo de características trazidas pelos meningiomas atípicos, menos maligno, ou alguma coisa no gênero feminino refrearia sua expressão.

#### 7.14.5 Recidiva e tipo / grau histológico

A recidiva foi mais frequente à medida em que crescia o grau histológico dos tumores. Meningiomas benignos apresentaram recidiva em 15,1% dos casos, atípicos em 51,7% e malignos em 71,4% e essa diferença foi estatisticamente significativa.

Houve também associação estatisticamente significativa entre recidiva e os subtipos dos meningiomas benignos. As recidivas foram mais frequentes entre os subtipos angiomatoso (25,0%), transicional (22,6%) e meningotelomatoso (17,7%).

Têm sido demonstradas alterações citogenéticas sucessivas com a progressão dos graus de malignidade dos meningiomas (WEBER *et al.*, 1997); já outros autores questionam este escalonamento (AL-MEFTY *et al.*, 2004).

#### 7.14.6 Recidiva e malignidade

Interessante notar que recidiva em meningioma não é igual a malignidade. Muitos meningiomas não relacionados à neurofibromatose têm características mais malignas, mas recidivam menos que os associados à neurofibromatose, sendo verdadeiro o inverso; muitos meningiomas em portadores de neurofibromatose recidivam, mas não têm características de malignidade.



#### 7.14.7 Neurofibromatose, meningiomas múltiplos e tipo histológico

Meningiomas clássicos/benignos são mais frequentes entre os portadores de neurofibromatose (97,4% contra 93,8%). Só houve um caso (2,6%) de meningioma atípico entre os casos de neurofibromatose e não houve entre eles meningiomas malignos. Este caso de meningioma atípico não era múltiplo.

Meningiomas benignos são igualmente encontrados em meningiomas múltiplos e solitários. Só havia entre os múltiplos um meningioma maligno, cujo paciente não era portador de neurofibromatose, e tinha mais de 20 anos.

#### 7.14.8 Multiplicidade de meningiomas

Em pacientes acima de 20 anos até os 70 anos, 1,8% dos meningiomas múltiplos não estavam associados a neurofibromatose e 2,1% nos pacientes acima de 70 anos apresentaram meningiomas múltiplos. Não havia casos da doença nesta faixa etária.

Nesta série 6,5% dos pacientes apresentaram meningiomas múltiplos, destes 2,9% ocorreram sem associação a neurofibromatose.

A ocorrência de multiplicidade de meningiomas pode, portanto, verificar-se como um evento independente de neurofibromatose.

Sua ocorrência, no entanto na ausência da neurofibromatose tipo 2, é ainda mais rara.

Em pacientes maiores de 20 anos, multiplicidade de meningiomas esteve presente em 5,4% dos pacientes, enquanto que nos pacientes até 20 anos, meningiomas múltiplos ocorreram em 58,8% dos casos. Portanto, mais da metade dos meningiomas em pacientes pediátricos ou até 20 anos podem ser múltiplos e quase sempre estão associados a neurofibromatose; nesta série todos os casos de multiplicidade de meningiomas em pacientes até 20 anos estavam associados à ocorrência de neurofibromatose.

#### 7.14.9 Recidiva e neurofibromatose

Pacientes portadores de meningiomas que expressam a neurofibromatose tipo 2 têm recidivas mais frequentes. São também mais jovens. Nesta série eles representaram 4,9% dos pacientes.

Entre os pacientes com neurofibromatose 38,5% apresentaram recidiva, contra 15,7% dos que não apresentaram a doença.



A associação entre ocorrência de neurofibromatose e recidiva foi estatisticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

#### 7.14.10 Recidiva e multiplicidade de meningiomas

A ocorrência de meningiomas múltiplos teve associação fortemente significativa com recidiva ( $p < 0,001$ ). Cerca de 34,6% dos meningiomas múltiplos recidivaram, contra 15,5% dos nódulos solitários.



## 8. CONCLUSÕES

- ❖ Os meningiomas são mais freqüentes da 5<sup>a</sup> à 7<sup>a</sup> décadas de vida e apresentam pico de freqüência na 6<sup>a</sup> década;
- ❖ Os meningiomas são mais freqüentes no gênero feminino a partir dos 30 anos de idade; nas três primeiras décadas de vida a distribuição entre os gêneros é semelhante;
- ❖ A freqüência dos meningiomas é maior, em ambos os gênero masculino, da 5<sup>a</sup> à 7<sup>a</sup> décadas;
- ❖ Os meningiomas se distribuem entre os gênero feminino e masculino a uma taxa de 2,8:1; nas duas primeiras décadas de vida a uma taxa de 1,1:1; e, a partir da 8<sup>a</sup> década, na freqüência de 4:1;
- ❖ Os meningiomas são condição rara em pacientes nas duas primeiras décadas de vida;
- ❖ Os meningiomas são mais frequentes no gênero feminino a partir da 4<sup>a</sup> década de vida;
- ❖ Neurofibromatose se associa a meningioma em 4,9% dos casos;
- ❖ Cerca de 94% dos meningiomas são benignos, 3,8%, atípicos; e 2,0%, malignos;
- ❖ Os subtipos mais frequentes de meningiomas benignos são o meningotelomatoso, com 65% dos casos, o fibromatoso, com cerca de 16% dos casos e o psamomatoso, com cerca de 10% dos casos;
- ❖ Meningiomas angiomasos são raros e representam cerca de 3,0% dos meningiomas benignos;
- ❖ Invasão cerebral não é/ou uma característica de valor preditivo em relação à recidiva de meningiomas;
- ❖ Alteração óssea não tem valor preditivo para recidiva;
- ❖ Vascularização não é característica de valor preditivo para recidiva de meningiomas;
- ❖ Invasão óssea e ou invasão muscular têm valor preditivo em relação à recidiva;
- ❖ Meningiomas apresentam recidiva em 16,9% dos casos;
- ❖ Invasão dural é fator de valor prognóstico em relação a recidiva;
- ❖ Meningiomas não encapsulados apresentam maior probabilidade de recidivar;
- ❖ Meningiomas globóides apresentam menor probabilidade de recidivar;
- ❖ Consistência tumoral não tem valor prognóstico para recidiva de meningiomas.



- ❖ Presença de calcificação não tem valor prognóstico para recidiva de meningiomas;
- ❖ Localização não é fator preditivo de recidiva em meningiomas embora algumas localizações como tórula, órbita, região parassagital, foice do cérebro e localizações específicas da base do crânio, principalmente da fossa anterior, apresentem maiores frequências de recidiva que outras localizações;
- ❖ Meningiomas múltiplos se associam a elevados índices de recidiva, 34%;
- ❖ Meningiomas tratados cirurgicamente com ressecção grau I de Simpson apresentam 7,6% de recidiva, grau II, 9,8%, grau III 16,7%, grau IV 21,6 % e grau V 20,0%;
- ❖ Meningiomas totalmente ressecados apresentam 11,5% de recidiva;
- ❖ Meningiomas ressecados parcialmente apresentam 32,7% de recidiva;
- ❖ A extensão da remoção é um fator de valor no prognóstico de meningiomas; quando parcial, associa-se fortemente a recidiva;
- ❖ A extensão da remoção de Simpson grau 1 pode ser atingida em cerca de 60% dos casos, mesmo em localizações da base do crânio;
- ❖ Meningiomas nas duas primeiras décadas de vida apresentam altos índices de recidiva, cerca de 23%;
- ❖ A idade média dos pacientes com meningiomas é de 53 anos;
- ❖ A idade média dos pacientes de apresentarem recidiva é de 46 anos, menor do que os que não apresentam recidiva, que é de 54 anos;
- ❖ Pacientes com neurofibromatose apresentam altos índices de recidiva, cerca de 38%;
- ❖ Meningiomas múltiplos apresentam recidiva em cerca de 34% dos casos;
- ❖ Meningiomas benignos apresentam uma alta taxa de recidiva, cerca de 15,1%;
- ❖ As frequências de recidiva aumentam com o aumento do grau histológico dos meningiomas;
- ❖ Meningiomas atípicos apresentam recidiva em 51,7% dos casos;
- ❖ Meningiomas malignos apresentam recidiva em 71,4% dos casos;
- ❖ As frequências de recidiva são diretamente proporcionais aos graus de ressecção dos meningiomas;
- ❖ Os subtipos histológicos meningotelomatoso, angiomatoso e transicional estão associados a índices maiores de recidivas, e têm valor prognóstico;
- ❖ O intervalo entre as recidivas tende a diminuir com a sucessão de recidivas;
- ❖ Calcificação não é fator preditivo de recidiva;



- ❖ Meningiomas múltiplos se associam fortemente a neurofibromatose em cerca de 74% dos casos;
- ❖ Meningiomas múltiplos podem ocorrer na ausência de neurofibromatose em 3% dos casos;
- ❖ Meningiomas são frequentes no ângulo ponto cerebelar, onde representam o diagnóstico diferencial de neurinomas do acústico;
- ❖ Meningiomas múltiplos são raros, na maioria das vezes sua ocorrência está associada à ocorrência de neurofibromatose. Sua frequência é de 6,5% dos casos de meningiomas;
- ❖ Os meningiomas espinhais são encontrados mais frequentemente na população idosa.

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS<sup>♦1</sup>**

ABE, T. et al. Cerebral edema in intracranial meningiomas: evidence for local and diffuse patterns and factors associated with its occurrence. **Surgery Neurology**, New York, v.42, n.6, p.471-475, 1994.

ABE, T. et al. Dorsum sellae meningioma. mimicking pituitary macroadenoma: Case Report. **Surgery Neurology**, New York, v.51, n.5, p.543-547, 1999.

ABRAMOVICH, C. M.; PRAYSON, R. A. Histopathologic features and MIB-1 labeling indices in recurrent and nonrecurrent meningiomas. **Archives of Pathology & Laboratory Medicine**, United States, v.123, n.9, p.793-800, 1999.

ABTAHI, H. Multiple meningiomas. **Advancet Neurosurgery**, United States, v.2, n.1, p.48-50, 1975.

ACREL, O. **Chirurgiska Händelser**. Stockholm: H Fought; 1775.

ADEGBITE, A.B. et al. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. **Journal Neurosurgery**, Chicago, v.58, n.1, p.51-56, 1983.

ADLAKHA, A. et al. Meningioma metastatic to the lung. **Mayo Clinic Proceedings**, United States, v.74, n.11, p.1129-33, 1999.

AGRAWAL, D.; MAHAPATRA, A.K. Multiple intracranial meningiomas do not imply neurofibromatosis. **Neurology**, Índia, v.53, n.2, p.255-258, 2005.

ALGUACIL-GARCIA, A.; PETTIGREW, N.M.; SIMA, A.A. Secretory meningioma. A distinct subtype of meningioma. **Am J Surg Pathol**, v.10, p.102-111, 1986.

AL-MEFTY, O. Clinoidal meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.73, p.840-849, 1990.

AL MEFTY, O. et al. Malignant progression in meningioma: documentation of a series and analysis of cytogenetic findings. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.101, n.2, p.210-218, 2004.

---

<sup>♦</sup> Referências da tese formatada conforme norma ABNT NBR 6023:2002



AL-ANAZI, A.R. et al. Extrasosseous endolymphatic sac low-grade adenocarcinoma mimicking posterior fossa meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.95, n.5, p.893-896, 2001.

AL-RODHAN, N.R.F.; LAWS, E.R. Meningioma: Historical study of the tumor and its surgical management. **Neurosurgery**, United States, v.26, n.5, p.832-847, 1990.

AMATYA, V.J. et al. Immunohistochemical Study of Ki-67 (MIB-1), p53 Protein, p21<sup>WAF1</sup>, and p27<sup>KIP1</sup> Expression in Benign, Atypical, and Anaplastic Meningiomas. **Hum. Pathol.** v. 32: 970-975, 2001.

ANFIMOW, J.; BLUMENAU, L. Ein fall multipler geschwulste in der schadkehohle. **Neurology**, Zentralbl, v.8, p.585-587, 1989.

AOYAGI, T.; KYUNO, K. Über die endothelialen Zellzapfen in der Dura mater cerebri und ihre Lokalisation in derselben, nebst ihrer Beziehung zur Geschwulstbildung in der Dura mater. **Neurologia**, United States, v.11, n.1, p.1-12, 1912.

ARDEHALI, M. R. Relative incidence of spinal canal tumors. **Clinical Neurology Neurosurgery**, Amsterdam, v.92, n.3, p.237-243, 1990.

AYERBE, J. et al. Risk Factor Predicting Recurrence in Patients Operated on for Intracranial Meningioma. A Multivariate Analysis. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.141, n.1, p.921-932, 1999.

BAENA, R.R. et al. Primary Solitary Intracranial Melanoma: Case Report and Review of the Literature. **Surgery Neurology**, v.38, p.26-37, 1992.

BAILEY, P.; BUCY, P.C. The origin and nature of meningeal tumors. **American Journal Cancer**, v.15, p. 15-54, 1931.

BAIRD, M.; GALLAGHER, P.J. Recurrent intracranial and spinal meningiomas: clinical and histological features. **Clinical Neuropathology**, Germany, v.8, n.1, p. 41-44, 1989.

BARRESI, V. et al. Sstr2A immunohistochemical expression in human meningiomas: Is there a correlation with the histological grade. Proliferation or microvessel density? **Oncology Reports**, v.20, p.485-492, 2008.

BARNETT, G.H.; CHOU, S.M.; BAY, J.W. Posttraumatic intracranial meningioma: a case report and review of the literature. **Neurosurgery**, United States, v.18, n.1, p.75-78, 1986.

BEJJANI, G. K. et al. Primary dural leiomyosarcoma in a patient infected with human immunodeficiency virus: case report. **Neurosurgery**, United States, v.44, m.1, p.199-202, 1999.

BEKS, J.W.F.; DE WINDT, H.L. The recurrence of supratentorial meningiomas after surgery. **Acta Neurochirurgica**, Vienna, v.95, p. 3-5, 1988.

BALANCE, C.A. **Some points in the surgery of the brain and its membranis**. London: Macmillan e Co.; 1907, 405pp.

BENNETT, R. Base of the skull attended by epithelial cancer. **Trans. path. Soc. Lond.**, 1857-58, 9, 358-360.

BICKERST, A.F.F; SMALL J.M.; GUEST I.A. The relapsing course of certain meningiomas in relation to pregnancy and menstruation. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, Bethesda, v. 21, p. 89-91, 1958.

BIKMAZ, K.; MRAK, R.; AL-MEFTY, O. Management of bone-invasive, hyperostotic sphenoid wing meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.107, n.5, p.905-12, 2007.

BINGAMAN, K. D.; ALLEYNE JR., C. H.; OLSON, J. J. Intracranial extraskeletal mesenchymal chondrosarcoma: case report. **Neurosurgery**. United States, v. 46, p.207-212, 2000.

BIZZOZERO, G.; BOZZOLO, C. Studj sui tumori primitive della dera madre. **Riv. Clin. Bologna**, 1874, 2<sup>nd</sup> ser., 4, 233-267.

BLACK, P.M.C.L. Meningiomas. **Neurosurgery**, United States, v.32, p.643-657, 1993.

BLACK, P.; CARROLL, R.; ZHANG, J. The molecular biology of hormone and growth factor receptors in Meningiomas. **Acta Neurochir**, Wien, v.65, p.50-53, 1996.

BOFIN, P.J. Meningioma: a review of histological types with reference to recurrence. **J. Irisch Med. Assoc.** p.128-130, 1966.

BÖKER, D-K.; MEURER, H.; GULLOTTA, F. Recurring intracranial meningiomas: evaluation of some factors predisposing for tumor recurrence. **Journal Neurosurgery Science**, v.29, p.11-17, 1985.

BOLJESIKOVA, E. et al. Radiation induced meningioma with a long latency period: a case report. **Pediatric Radiology**, Germany, v.31, n.9, p.607-9, 2001.

BOLJESIKOVA, E.; CHORVATH, M. Radiation-induced meningiomas. **Neoplasmy**, v.48. n.6, p.442-4, 2001.

BOROVICH, B.; DORON, Y. Recurrence of intracranial meningiomas: the role played by regional multicentricity. **Journal Neurosurgery**, Charlottesville, v. 64, p. 58-63, 1986.

BOROVICH, B. et al. The incidence of multiple meningiomas-Do solitary meningiomas exist? **Acta Neurochirurgica**, Vienna, v.90, p.15-22, 1988.

BOUCHAR, D. Tumeurs de L'arachnoide. **Bull. Soc. Anat.** Paris, v.9, p.21-34, 1824.

BOYLAN, S.E.; MCCUNIFF, A.J. Recurrent Meningioma. **Cancer**, v.61, p.1447-1452, 1988.

BREEN P, et al. Radiotherapy for nonfunctional pituitary adenoma: analysis of long-term tumor control. **Journal Neurosurgery**, v.89, n.6, p.933-938, 1998.

BRIGTH, R. Reports of medical cases . . . symptoms and . . . morbid anatomy. London, Longman etc., 1831. Vol II, part i, Diseases of the brain and nervous system, 342- 347, Cases CLXIII.

BRUNORI, A. et al. Solitary fibrous tumor of the meninges: two new cases and review of the literature. **Surgery Neurology**, v.51, p.636-640, 1999.

BUHL, R. et al. Secretory Meningiomas: Clinical and Immunohistochemical Observations. **Neurosurgery**, United States, v.48, n. 2, p.297-301, 2001.

BUSHE, K.A. et al. Eleven times recurrences of a parasagittal falxmeningioma: case report. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.107, p.65-69, 1990.

BUTTI, G. et al. Multiple intracranials. **Neurochirurgie**, v.25, p.78-83, 1979.



CAFFO, M. et al. CD68 and CR3/43 Immunohistochemical Expression in Secretory Meningiomas. **Neurosurgery**, v.5, n.3, 2005.

CAHILL, D.W. et al. Estrogen and progesterone receptors in meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.60, p.985-993, 1984.

CAMBRIA, S.; FONCIN, J.F.; DAUM, S. Le pronostic des méningiomes en fonction du problème de la récurrence: étude de 98 cas à localisation intra-crânienne. **Ann. Chir.** v.20, p.1020-1028, 1966.

CANNELLA, D. M.; PREZYNA, A. P.; KAPP, J. P. Primary intracranial plasma-cell granuloma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 69, p.785-788, 1988.

CAPPABIANCA, P. et al. Trigeminal neuralgia and contralateral mass. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.86, n.1, p.171-2, 1997.

CAPPABIANCA, P. et al. Pituitary macroadenoma and diaphragma sellae meningioma: differential diagnosis on MRI. **Neuroradiology**, v. 41, p.22-26, 1999.

CARNEIRO, S. S. et al. Solitary fibrous tumor of the meninges: a lesion distinct from fibrous meningioma. A clinicopathologic and immunohistochemical study. **American Journal Clinic Pathology**, v.106, p.217-224, 1996.

CELLI, P. et al. Histologically benign recurrent meningioma metastasizing to the parotid gland: case report and review of the literature. **Neurosurgery**, v.31, p. 1113-1116, 1992.

CHAMBERLAIN, M.; GLANTZ, M. Cerebrospinal fluid-disseminated meningioma. **Cancer**, v.103, p. 1427-30, 2005.

CHAN, R.C.; THOMPSON, G.B. Morbidity, mortality, and quality of life following surgery for intracranial meningiomas: a retrospective study in 257 cases. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.60, p. 52-60, 1984.

CHANG, J.H. et al. Complications after gamma knife radiosurgery for benign meningiomas. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, Bethesda, v.74, n.2, p.226-30, 2003.



CHEN, W.Y.K.; LIU, H.C. Atypical (anaplastic) meningioma: relationship between histologic features and recurrence - a clinico-pathologic study. **Clinical Neuropathology**, v. 9, p.74-81, 1990.

CHOU, S.M.; MILES, J.M. The Pathology of Meningiomas. In: AL-MEFTY, O. editor. **Meningiomas**. New York: Raven Press; 1991; p.37-57.

CHRISTENSEN, D. ; LAURSEN, H.; KLINKEN, L. Prediction of recurrence in meningiomas after surgical treatment: a quantitative approach. **Acta Neuropathology**. Vienna, v.61, p.130-134, 1983.

CLARKE, D. B. et al. Meningeal melanocytoma: report of a case and a historical comparison. **Journal of Neurosurgery**, v.88, p.116-121, 1998.

CLELAND, J. Description of two tumours adherent to the deep surface of the dura-mater. **Glasg. Med. J.**, v.11, p.148-159, 1864.

COCCO, P.; HEINEMAN, E.; DOSEMECI, M. occupational risk factors for cancer of the central nervous system (CNS) among US woenen. **Am J Ind Med**, v.36, p.70-74, 1999.

CORNIL, A.V.; RANVIER, L. A. Manuel d'histologie pathologique. Paris, Germer-Bailliere, 1881-84. 2 vols., 756 pp., 922 pp.

CROMPTON, M.R.; GAUTIER-SMITH, P.C. The prediction of recurrence in meningiomas. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, Bethesda, v.33, p.80-87, 1970.

CRUVEILHIER, J. Anatomie pathologique du corps humain, vol. 1. Paris: J-B Baillière, 1829-1835.

CRUVEILHIER, J. **Traite d'anatomie pathologique generale**. Paris: J. B. Bailliere; 1856.

CUDLIP, SA. et al. Posterior Fossa Meningiomas: Surgical Experience in 52 Cases. **Acta Neurochir**, v.140, p.1007-1012, 1998.

CUSHING, H. WEED, L.H. Studies on the cerebrospinal fluid and its pathway. Calcareous and osseous deposits in the arachnoidea. **Johns Hopkins Hosp Bull**, v. 26, p. 267-372, 1915.



CUSHING, H. The purpose and technical steps of a subtemporal decompression. **Surgical diagnosis and treatment by American authors**. EUA: Lea & Febiger; 1920.

CUSHING, H. The meningiomas (dural endotheliomas): their source, and favoured seats of origin. **Brain**, v.45, p. 282-316, 1922.

\_\_\_\_\_ The meningiomas arising from the olfactory groove and their removal by the aid of electro-surgery. **Lancet**, p.1329-1339, 1927.

\_\_\_\_\_ Experiences with orbito-ethmoidal osteomata having intracranial complications, with the report of four cases. **Surgery Gynec. Obstet.**, 1927, 44, 721-742.

CUSHING, H.; BAILEY, P. **Tumors arising from the blood-vessels of the brain. Angiomatous malformations and hemangioblastomas**. Springfield, Ill., Charles C Thomas, 1928, 219 pp.

CUSHING, H.; EISENHARDT, L. Meningiomas arising from the tuberculum sellae with the syndrome of primary optic atrophy and bitemporal field defects combined with a normal sella turcica in a middle-aged person. **Arch. Ophthal.**, Chicago, v.1, n.1, p.168-205, 1929.

CUSHING, H.; EISENHARDT, L. **Meningiomas: Their classification, regional behavior, life history, and results**. Springfield, Illinois: Charles C. Thomas; 1938.

CUSTER, B. et al. Hormonal exposures and the risk of intracranial meningioma in women: a population-based case-control study. **BMC Cancer**, v.6, p.152, 2006.

DEEN, H.G.; SCHEITHAUER, B.W.; EBERSOLD, M.J. Clinical and pathological study of meningiomas of the first two decades of life. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.56, p.317-322, 1982.

DE LA MONTE, S.M. et al. Histopathologic features predicting recurrence of meningiomas following subtotal resection. **Am J Surg Pathol**, v.10, p. 836-843, 1986.

DESHAIES, E.M. et al. A carcinoid tumor mimicking an isolated intracranial meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.101, p. 858-860, 2004.

DEUTSCH, M.; ROSENSTEIN, M.; FIGURE, J.H. Meningioma after radiotherapy for Hodgkins disease. **Am J Clin Oncol**, v.22, n.4, p.361-363, 1999.



DURANTE, F. Extirpazione di un tumore endocranico. **Arch. Soc. ital. Chir**, v.2, p.252-255, 1885.

ELLI, P. et al. Histologically benign recurrent meningioma metastasizing to the parotid gland: case report and review of the literature. **Neurosurgery**, v.31, p.1113-1116, 1992.

ENGERT, F. Ueber Geschwülste der Dura mater. **Virchows Arch**, v.160, p.19-32, 1900.

ESPINOSA, A.B. et al. Array-based comparative genomic hybridization of mapped BAC DNA clones to screen for chromosome 14 copy number abnormalities in meningioma. **European Journal of Human Genetics**, v.16, p.1450-1458, 2008.

ESSICK, C.R. Formation of macrophages by the cells lining the subarachnoid cavity in response to the stimulus of particulate matter. **Carnegie Inst Contrib**, v.9, p.377-388, 1920.

FEWINGS, P.E.; BATTERSBY, R.D.E.; TIMPERLEY W.R. Long-term follow up of progesterone receptor status in benign meningioma: a prognostic indicator of recurrence? **J. Neurosurg**. v.92, p.401-405, 2000.

FICK, J. Die "endothelialen" Psammome der Meningen sind als Epitheliome zur Gruppe der undifferenzierten Carcinome gehörend aufzufassen. **Mh. Prakt. Derm**, v.48, p.104-115. 1909.

FIGUEIROA, B. et al. Case report: extracranial metastatic meningioma. **Br J Radiol**, v.72, p. 513-6, 1999.

FOREMAN, N.K. et al. Intracranial large vessel vasculopathy and anaplastic meningioma 19 years after cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. **Med Pediatr Oncol**, v.24, n.4, p. 265-268, 1995.

FULKERSON, D.H.; HORNER, T.G.; HATTAB, E.M. Histologically benign intraventricular meningioma with concurrent pulmonary metastasis: case report and review of the literature. **Clin Neurol Neurosurg**, v.110, n.4, p. 416-9, 2008.

GAETANI, P. et al. Isolated cerebellar involvement in Rosai-Dorfman disease: case report. **Neurosurgery**, v.46, p.479-481, 2000.



GAY, E. et al. Intraoperative and Postoperative Gamma Detection of Somatostatin Receptors in Bone-Invasive Meningiomas. **Neurosurgery**, v.57, n.1, p.107-113, 2005.

GHIM, T.T. et al. Childhood intracranial meningiomas after high-dose irradiation. **Cancer**, v.71, n.12, p.4091-5, 1993.

GLOBUS, J.H. The meningiomas. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., 1935, 16, 210-265; also: Arch. Neurol. Psychiat., Chicago, 1937, 38, 667-712.

GOLGI, C. Sulla struttura e sullo sviluppo degli psammomi. **Morgagni**, Napoli, v.11, p.874-886, 1969.

GRUBER, T. et al. Multiple meningiomas arising during long-term therapy with the progesterone agonist megestrol acetate. **Journal Neurosurgery**, v.100, p.328-331, 2004.

GULLOTTA, F.; WULLENWEBER, R. Zur frage der malignen entartung bei meningeom und meningeom-rezidiv. **Acta Neurochir**, Vienna, v.18, p.15-27, 1968.

GUIDETTI, B.; GIUFFRE, R.; VALENTE, V. Italian contribution to the origin of neurosurgery. **Surg Neurol**. v.20, p. 335-346.

GUPTA, P. K. et al. Recurrences in meningioma after surgery. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.100, p.104-107, 1989.

HAN, J. H. et al. Gamma knife radiosurgery for skull base meningiomas: Long-term radiologic and clinical outcome. **Int J Radiation oncology Biol. Phys**, v.72, n.5, p. 1324-1332, 2008.

HANSEMANN, D. Uber "Endothelioma." Dtsch. med. Wschr., 1896, 22, 52-53.

HARADA, T. et al. Molecular genetic investigation of the neurofibromatosis type 2 tumor suppressor gene in sporadic meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.84, p.847-851, 1996.

HARTMANN, U. Parasagittale Meningiome und Falxmeningiome. Med. Diss. Koln 1974.



HASHIMOTO, H. et al. Intracranial Castleman's disease of solitary form. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.90, p.563-566, 1999.

HASSELBLATT, M.; NOLTE, K.W.; PAULUS, W. Angiomatous meningioma: a clinico-pathologic study of 38 cases. **Am J Surg Pathol**, v.28, p. 390-393, 2004.

HASSELBLATT, M. et al. Juvenile psammomatoid ossifying fibroma of the neuricranium. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.102, p.1151-1154, 2005.

HILDEBRANDT, U. et al. Primäres intrakranielles Plasmazellgranulom: Bericht über zwei Fälle. **Zentralbl Pathol**, v.138, p.307-311, 1992.

HSIANG, J. et al. Atypical monoclonal plasma cell hyperplasia: its identity and treatment. Case report. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.85, p.697-700, 1996.

HOESSLY, G.F.; OLIVECRONA, H. Reporto n 280 cases of verified parasagittal meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.12, p. 614-626, 1955.

HORRAX, G. Meningiomas of the brain. **Arch Neurol Psychiatry**, v.41, p.140-157, 1939.

HUANG, P.P.; ZAGZAG, D.; BENJAMIM, V. Intracranial Schwannoma Presenting As a Subfrontal Tumor: Case Report. **Neurosurgery**, v.40, p.194-197, 1997.

INOUE, H. et al. Clinical pathology of malignant meningiomas. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.73, p.179-191, 1984.

JÄÄSKELÄINEN, J. et al. The growth rate of intracranial meningiomas and its relation to histology: an analysis of 43 Patients. **Surgery Neurology**, v.24, p.165-172, 1985.

JÄÄSKELÄINEN, J. et al. Hormone treatment of meningiomas: lack of reponse to medroxyprogesterone acetate (MPA). A pilot study of five cases. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.80, p.35-41, 1986.

JELLINGER, K.; SLOWIK, F. Histological subtypes and prognostic problems in meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.208, p.279-298, 1975.

JOO, Y. et al. Differential diagnosis of extra-axial intracranial tumours by dynamic spin-echo MRI. **Neuroradiology**, v.37, p.522-525, 1995.



JUNG, HW. et al. Long-term outcome and growth rate of subtotally resected petroclival meningiomas: experience with 38 Cases. **Neurosurgery**. v.46, p.567-575, 2000.

KAKINUMA, K. et al. Proliferative potential of recurrent intracranial meningiomas as evaluated by labelling indices of BUdR and Ki-67, and tumour doubling time. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.140, p.26-32, 1998.

KAJIWARA, K. et al. Silver colloid staining technique for analysis of glioma malignancy. **J. Neurosurg**. v.73, p.113-117, 1990.

KAPLAN, S.; NOVIKOV, I.; MODAN, B. Nutritional factors in the etiology of brain tumors: potential role of nitrosamines, fat and cholesterol. **Am J Epidemiol**, v.146, p.832-841, 1997.

KARASICK, J.; MULLAN, S. A survey of metastatic meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.39, p. 206-12, 1974.

KASLIWAL, M.K. et al. Posterior third ventricular meningioma masquerading a pineal tumour. **Journal Neurooncology**, v.78, n.1, p. 103-104, 2006.

KATTNER, K.A. et al. Rosai-Dorfman Disease Mimicking Parasagittal Meningioma: Case Presentation and Review of Literature. **Surgery Neurology**, v.53, p. 452-57, 2000.

KAWAMATA, T. et al. Central nervous system metastasis from gallbladder carcinoma mimicking a meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.91, p.1059, 1999.

KEEN, W.W. Three successful cases of cerebral surgery; including (1) the removal of a large intracranial fibroma; (2) exsection of damaged brain tissue and (3) exsection of the cerebral centre for the left hand; with remarks on the general technique of such operations. **Amer J Med Sci**, v.96, p.329-357, 1888.

KELSEY, C.R.; MARKS, L.B. Somnolence syndrome after focal radiation therapy to the pineal region: case report and review of the literature. **Journal Neurooncology**, v.78, n.2, p.153-156, 2006.

KEPES, J.J. **Meningiomas: Biology, Pathology, and Differential Diagnosis**, 1982.

KEPES, J.I. Observations on the formation of psammoma bodies and pseudopsammoma bodies in meningiomas. **J Neuropathol Exp Neurol**, v.20, p. 255-262, 1961.



KERNOHAN, J.W.; SAYRE, G.P. Tumors of the Central Nervous System. **Atlas of Tumor Pathology**. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1952, p 141.

KIM, A. W.; TROBE, J. D. Syndrome simulating pseudotumor cerebri caused by partial transverse venous sinus obstruction in metastatic prostate cancer. **Am. J. Ophthalmol**, v.129, p.254-256, 2000.

KIM, M.; PROVIAS, J.; BERNSTEIN, M. Rosai-Dorfman disease mimicking multiple meningioma: case report. **Neurosurgery**, v.36, p.1185-1187, 1995.

KITAI, R. et al. Meningeal sinus histiocytosis mimicking lymphoplasmacyte-rich meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.84, p.1051-1054, 1996.

KLEIHUES, P.; BURGER, P.C.; SCHEITHAUER, B.W. The new WHO classification of brain tumours. **Brain Pathol**, v.3, p. 255-268, 1993.

KLEIHUES, P. et al. The WHO classification of tumors of the nervous system. **J Neuropathol Exp Neurol**, v. 61, p.215-225, 2002.

KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, B.K.; LILLEHEI, K.O. Radiation-induced meningiomas with 63-years latency period. Case report. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.82, n.3, p.487-488, 1995.

KLEKAMP, J., SAMII, M. Surgical results of spinal meningiomas. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.65, p.77-81, 1996.

KLEKAMP, J.; SAMII, M. Surgical results for spinal meningiomas. **Surgery Neurology**, v. 52, p.552-562, 1999.

KONSTANTINIDOU, A.E. et al. Hormone receptors in non-malignant meningiomas correlate with apoptosis, cell proliferation and recurrence-free survival. **Histopathology**, v.43, p.280-290, 2003.

KRIEG, P.; SCHERER, G. cloning of SV40 genomes from human brain tumors. **Virology**, v.138, p. 336-340, 1984.

KUJAT, C. et al. Seltene intrakranielle Plasmozytommanifestationen. Fallberichte und Literaturübersicht bei diffusem Plasmozytom, bei primär solitär extramedullärem Plasmozytom und bei primär solitär ossärem Plasmozytom. **Radiologie**, v.36, p.914-920, 1996.

LAKHDAR, F. et al. Intracranial meningioma in children: different from adult forms? A series of 21 cases. **Neurochirurgie**, v.56, n.4, p.309-14, 2010.

LEARMONTH, J. R. On leptomeningiomas (endotheliomas) of the spinal cord. **Brit. J. Surg.**, v.14, p.397-471, 1927.

LEBERT, H. **Physiologie pathologique ou recherches cliniques, experimentales et microscopiques sur L'inflammation, la tuberculisation, lès tumeurs, la formation de cal, etc.** Paris, J. B. Bailliere, 1845.

LEBERT, H. **Traite pratique des maladies cancreuses et dès affections curables confondues avec lè cancer.** Paris, J. B. Bailliere, 1851, 892pp.

LEBRUN, C. et al. Solitary meningeal plasmacytomas. **Ann. Oncol.**, v. 8, p.791-795, 1997.

LEVY JR, W. J.; BAY, J.; DOHN, D. Spinal cord meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.57, p.804-812, 1982.

LEWIS, A.I. et al. Dural cavernous angiomas outside the middle cranial fossa: a report of two cases. **Neurosurgery**, v.35, p.498-504, 1994.

LONGSTRETH, W.T. Jr. et al. More than 5 full-mouth radiographic series increases intracranial meningioma risk. **Cancer**, v.100, n.5, p.1026-34, 2004.

LOUIS, A. Mémoire sur les tumeurs fingueuses de la dure-mére. **Mem Accad Roy Chir**, Paris, v.5, p.1-59, 1774.

LOUIS, D.N. et al. editors. **WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System.** Lyon: IARC Press; 2007.

MACEWEN, W. Intra-cranial lesions, illustratins some points in connexion with the localisation of cerebral affections and the advantags of antiseptic trephining (III. Tumor of dura mater). **Lancet**, v.3, p.581-582, 1879.

MACK, E.E.; WILSON, C.B. Meningiomas induced by high-dose cranial irradiation. **J Neurosurg**, v.79, n.1, p. 28-31, 1993.

MAES, L. et al. The hTERT-protein and Ki-67 labelling index in recurrent and non-recurrent meningiomas. **Cell Prolif.** v.38, n.1, p.3-12, 2005.

MAHMOOD, A.; QURESHI, N.H.; MALIK, G.M. Intracranial meningiomas: analysis of recurrence after surgical treatment. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.126, p. 53-58, 1994.

MAIER, H. et al. Metallothionein overexpression in human brain tumours. **Acta Neuropathol**, v. 94, p.599-604, 1997.

MÄNTYLÄ, R.; KINNUNEN, J.; BÖHLING, T. Intracranial plasmacytoma: a case report. **Neuroradiology**, v.38, p.646-649, 1996.

MARKS, S. M.; WHITWELL, H. L.; LYE R. H. Recurrence of meningiomas after operation. **Surgery Neurology**, v. 25, p. 436-440, 1986.

MAROON, J. C. et al. Recurrent sphenoidal meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.80, p. 202-208, 1994.

MARCONI, F.; PARENTI, G. Radiation-induced cerebral meningiomas. Case reports. **J Neurosurg Sci**, v.41, n.4, p.413-417, 1997.

MARTIN, A.J. et al. Spinal meningioma after treatment for Hodgkin disease. Case reports. **Journal Neurosurgery Science**, v.41, n.4, p.413-417, 1997.

MATHEW, P.; TODD, N.V. Intradural conus and cauda equina tumours: a retrospective review of presentation, diagnosis and early outcome. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, Bethesda, v.56, p.69-74, 1993.

MATHIESEN, T. et al. Recurrence of cranial base meningiomas. **Neurosurgery**, v.39, p.2-9, 1996.

MATYJA, E.; KROH, H.; BOJARSKI, P. Intracranial meningiomas following irradiation therapy for brain tumors. **Folia Neuropathol**, v.32, n.4, p.253-254, 1994.



MAWRIN, C. et al. A male in his late 60s with recurrent extracerebral tumor. **Brain Pathol**, v.14, n.4, p.457-9, 2004.

MAY, G.; FISCHER, H.; ZANG, K. SV40-related T-antigen expression in human Meningiomas with normal and G-22-monosomic karyotype. **J Gen Virol**, v.43, p.697-700, 1979.

MAY, P.L. et al. The prediction of recurrence in meningiomas. A flow cytometric study of paraffin-embedded archival material. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.71, p.347-351, 1989.

McCARTHY, B.J. et al. Factors associated with survival in patients with meningioma. **J Neurosurg**, v.88, p.831-839, 1998.

MELAMED, S.H.; SAHAR, A.; BELLER, A. J. The recurrence of intracranial meningiomas. **Neurochirurgia**, Stuttgart, v.22, p. 47-51, 1979.

MEYER, L. Die Epithelsgranulationen der Arachnoidea. **Virchows Arch**, v.17, p. 209-227, 1859.

MILKER-ZABEL, S. et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with benign or atypical intracranial meningioma: long-term experience and prognostic factors. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v.61, n.3, p.809-16, 2005.

MILLER, D.C. Predicting recurrence of Intracranial Meningiomas A multivariate clinicopathologic model-interim report of the New York University Medical Center Meningioma Project. **Neurosurgery Clinics of North America**, v.5, p.193-200, 1994.

MIRIMANOFF, R.O. et al. Meningioma: analysis of recurrence and progression following neurosurgical resection. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.62, p. 18-24, 1985.

MIYASHITA, K. et al. Recurrent intracranial solitary fibrous tumor with cerebrospinal fluid dissemination. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.101, p. 1045-1048, 2004.

MODAN, B. et al. Radiation induced head and neck tumors. **Lancet**, v.1, p.277-279, 1974.

MODHA, A.; GUTIN, P.H. Diagnosis and Treatment of Atypical and Anaplastic meningiomas: A Review. **Neurosurgery**, v.57, n.3, 2005.



MUCCUTCHEON, I.E. The biology of meningiomas. **J Neuro Oncol**, v.29, p.209-216, 1996.

MÜLLER, K.M.; THEILE, A. Critical Commentary: to Coexistence of Plasma Cell Granulomas of Lung and Central Nervous Systems. **Pathol. Res. Pract.**, v.191, p.1047-1048, 1995.

NAGASHIMA, G. et al. Immunohistochemical Detection of Progesterone Receptors and the Correlation with Ki-67 Labelling Indices in Paraffin-embedded Sections of Meningiomas. **Neurosurgery**. v.37, p.478-483, 1995.

NAKASU, S. et al. Incidental meningiomas in autopsy atusy. **Surgery Neurology**, v. 27, p.319-322, 1987.

\_\_\_\_\_. Meningioma: proliferating potential and clinicoradiological Features. **Neurosurgery**, v.37, p.1049-1055, 1995.

\_\_\_\_\_. Preoperative identification of meningiomas that are highly likely to recur. **J. Neurosurg**. v.90, p.455-462, 1999.

\_\_\_\_\_. Growth Patter Changes of Menigiomas: Long-term Analysis'. **Neurosurgery**, v.56, n.5, 2005.

NAMER, I.J. et al. Spinal meningiomas. **Neurochirurgia**, Stuttg, v.30, p.11-15, 1987.

NAUMANN, M.; MEIXENSBERG, J. Factors influencing meningioma recurrence rate. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.107, p.108-111, 1990.

NISHIO, S. et al. Radation-induced brain tumours. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.140, n.8, p.763-70, 1998.

NOWAK, D.A. et al. Sollitary sarcoid granulomatosis mimicking, meningioma. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.93, p.897, 2000.

OBERLING, C. Les tumeurs des méninges. **Bull Assoc France Etude Cancer**, v.11, p.365-394, 1922.



OLIVECRONA, H. The parasagittal meningiomas. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.4, p.327-341, 1947.

OLMSTED, W.W.; MCGEE, T.P. Prognosis in Meningioma through Evaluation of Skull Bone Patterns. **Radiology**, v.123, p. 375-377, 1977.

ORAKDÖGEN, M. et al. Intra-Suprasellar Meningioma mimicking pituitary apoplexy. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.146, p. 511-515, 2004.

OURA, S. et al. Regression of a presumed meningioma with the antiestrogen agent mepitiostane. **J Neurosur**, v.93, p.132-135, 2000.

PAAKKO, E. et al. Late cranial MRI after cranial irradiation in survivors of childhood cancer. **Neuroradiology**, v.36, n.8, p.652-655, 1994.

PACCHIONI, A. Dissertatio epistolaris de glandulis conglobatis durae meningis humanae. Rome, 1705.

PAGET, J. Lectures on surgical pathology. Phila., Lindsay e Blakiston, 1854, 699pp.

PAILLAS, J.E. et al. Les récides des méningiomes sus-tentoriels (à propos de 15 observations). *Marseille Médical*. v.9, p.661-665, 1965.

PALMA, L. et al. Long-term prognosis for atypical and malignant meningiomas: a study of 71 surgical cases. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.86, p.793-800, 1997.

PAYANO, M. et al. Two cases of nondura-based clear cell meningioma of the cauda equina. **APMIS**, v.112, n.2, p.141-147, 2004.

PENFIELD, W.G. Osteogenetic dural endothelioma: the true nature of hemicraniosis. **Journal Neurology Psychopathology**, v.4, p.27-34, 1923.

PENFIELDS, W.G. Cranial and intracranial endotheliomata-Hemicraniosis. **Surg Gynecol Obstet**, v.36, p. 657-674, 1923.

PENFIELD, W.G. The encapsulated tumors of the nervous system. Meningeal fibroblastomata, perineurial fibroblastomata and neurofibromata of von Recklinghausen. **Surg. Gynec. Obstet.**, v.45, p.178-188, 1927.



PERRY, A. et al. Rhabdoid meningioma: an aggressive variant. **Am J Surg Pathol**, v.22, p. 1482-1490, 1998

\_\_\_\_\_. Aggressive Phenotypic and Genotypic Features in Pediatric and NF2-Associated Meningiomas: A Clinicopathologic study of 53 cases. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, v.60, n.10, p.994-1003, 2001

\_\_\_\_\_. Meningiomas. In: LOUIS, D.N. et al. editors. **WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System Lyon**. EUA: IARC Press; 2007.

PETRELLA, R. et al. Multiple meningiomas in a patient with constitutional ring chromosome 22. **Am. J. Med. Genet.** 1993; 47:184-186.

PHILLIPS, L.E. et al. History of head trauma and risk of intracranial meningioma: population-based case-control study. **Neurology**, v.58, n.12, p. 1849-52, 2002.

PIAERALLINI, A. et al. Pleomorphic xanthoastrocytoma with CT and MRI appearance of meningioma. **Neuroradiology**, v.41, p. 30-34, 1999.

PITTELLA, J.E.H. et al. Tumoral form of cerebral schistosomiasis mansoni. A report of four cases and a review of the literature. **Clin. Neurol. Neurosurgery**, v.98, p.15-20, 1996.

PLATE, K. H. et al. Proliferative potential of human brain tumours as assessed by nucleolar organizer regions (AgNORs) and Ki67-Immunoreactivity. **Acta Neurochirurgica**, United States, v.104, p.103-109, 1990.

PRESTON-MARTIN, S. et al. Case-control study of intracranial meningiomas in women in Los Angeles Country, California. **J. Natl. Cancer Inst**, v.65, p. 67-73, 1980.

\_\_\_\_\_. Risk factors for meningioma in men in Los Angeles Country. **J Natl. Cancer Inst**, v.70, p. 863-866, 1983.

\_\_\_\_\_. Tumors of the nervous system and pituitary gland associated with atomic bomb radiation exposure. **J Natl Cancer Inst**, v.94, n.20, p. 1555-1563, 2002.

PRYM, P. Über das Endotheliom der Dura. **Virchows Arch**, v.215, p. 212-216, 1914.



RAAF, J.; PARSONS, W. R.; ORE, P. Intracranial Meningiomas. **Arch Surg.** v.102, p.380-384, 1971.

RACLIN, J.R.; ROSENBLUM, M.L. Etiology and Biology of Meningiomas in Al-Mefty, O, (ed) Meningiomas. Cap. 3. Pp 27-35 Raven Press, 1991.

RAINEY, G. On the ganglionic character of the arachnoid membrane of the brain and spinal marrow. **Med. Chir. Trans,** v.29, p.85-102, 1846.

RAO, M. B.; ROUT, D.; RADHAKRISHNAN, V.V. Suprasellar meningioma subsequent to treatment for a pituitary adenoma: case report. **Surgery Neurology,** v.47, p.443-446, 1997.

RAWAT, B.; FRANCHETTO, A.A. Elavathil, J. Extracranial metastases of meningioma. **Neuroradiology,** v.71, p. 665-672, 1995.

REYES-MUGICA, M. et al. Fibroma of the meninges in a child: immunohistological and ultrastructural study. **Journal of Neurosurgery,** Charlottesville, v.76, p.143-147, 1992.

RIBBERT, M.W. Über das endotheliom der dura. **Virchows Arch,** v.200, p. 141-151, 1910.

RITTER, A. M. et al. Central nervous system leiomyosarcoma in patients with acquired immunodeficiency syndrome. **Journal of Neurosurgery,** Charlottesville, v.92, p.688-692, 2000.

ROBIN, C. Recherches anatomiques sur l'épithélioma des séreuses. **J Anat.** v.6, p. 239-288, 1869.

RODRIGUEZ Y BAENA, R. et al. Primary solitary intracranial melanoma: Case report and review of the literature. **Surgery Neurology,** v.38, p.26-37, 1992.

ROHRINGER, M. et al. Incidence and clinicopathological features of meningioma. **Journal of Neurosurgery,** Charlottesville, v. 71, p. 665-672, 1989.

ROMAN-GOLDSTEIN, S. M. et al. Atypical central nervous system lymphoma at the cranial base: report of four cases. **Neurosurgery,** v.43, p.613-616, 1998.



ROUSSY, G.; CORNIL, L. Les tumeurs meningées. **Ann. Anat. Path. Méd-Chir**, v.2, p.63-79, 1925.

ROUX, F.X. et al. Intraspinal meningiomas: review of 54 cases with discussion of poor prognosis factors and modern therapeutic management. **Surgery Neurology**, v.46, p.458-464, 1996.

RUBINSTEIN, L.J. Tumors of the central nervous system. **Atlas of Tumor Pathology**, 2<sup>nd</sup> Series. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1972.

RUBINSTEIN, A.B. et al. Radiation-induced cerebral meningioma: a recognizable entity. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.61, p. 966-971, 1984.

RUSSELL, D.S.; RUBINSTEIN, L.J. **Pathology of tumours of the nervous system**. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1977.

SADAMORI, N. et al. Incidence of intracranial meningiomas in Nagasaki atomic-bomb survivors. **Int J Câncer**, v.29, ; 67 (3): 318-22, 1996.

SADETZKI, S. et al. an iatrogenic epidemic of benign meningioma. **Am J Epidemiol**, v.51, n.3, p. 266-72, 2000.

SAINIO, M. et al. Neurofibromatosis 2 tumor suppressor protein colocalizes with ezrin and CD44 and associates with actin-containing cytoskeleton. **Journal of Cell Science**. v. 110, p. 2249-2260, 1997.

SALVATI, C. Metastatic meningioma. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 83, p. 169-72, 1981.

SALVATI, M. CERVONI, L. ARTICO, M. High-dose radiation-induced meningioma following acute lymphoblastic leukemia in children. **Childs Nerv Syst**, v.12, n.5, p. 266-269, 1996.

SALVATI, M. et al. High-dose radiation-induced meningiomas in elderly. **Neurosurgery Rev**. v.19, n.2, p.81-83, 1996.

\_\_\_\_\_.High-dose radiation-induced meningiomas. **Surgery Neurology**, v.47, n.5, p. 435-441, 1997.

SAMII, M.; TATAGIBA, M.; MONTEIRO, M. L. Meningiomas involving the parasellar region. **Acta Neurochir**, v.65, p.63-65, 1996.



- SANAI, N. et al. Risk profile associated with convexity meningioma resection in the modern neurosurgical era. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.112, n.5, p. 913-9, 2010.
- SANDHU, F. A.; SCHELLINGER, D.; MARTUZA, R.L. A vascular sarcoid mass mimicking a convexity meningioma. **Neuroradiology**, v.42, p. 195-198, 2000.
- SANTORO, A. et al. Atypical tentorial meningioma 30 years after radiotherapy for a pituitary adenoma. **Neurol Sci**, v. 22, n.6, p.463-467, 2002.
- SCHÄEFER, E. R. Recidivhäufigkeit bei Meningeomen: Verlaufsbeobachtungen über 20 Jahre. **Acta Neurochir**, v.13, n.2, p.186-95, 1965.
- SCHEITHAUER, B.W. Tumours of meninges: proposed modifications of the World Health Organization classification. **Acta Neuropathol**, v.80, p.343-54, 1990.
- SCHIFFER, J.; AVIDAN, D.; RAPP, A. Posttraumatic meningioma. **Neurosurgery**, v.17, p. 84-87, 1985.
- SCHMIDT, M. Ueber die pacchionischen granulationen u. ihr verhältniss zu den sarcomen u. psammomen der dura mater. **Virchows Arch**, v.170, p. 429-469, 1902.
- SCHRELL, U.M.H. et al. Hormonal dependency of cerebral meningiomas. Part 1: female sex steroid receptors and their significance as specific markers for adjuvant medical therapy. **J. Neurosurg.** v.73, p.743-749, 1990.
- SEVERSON, G. S. et al. Castleman's disease of the leptomeninges: report of three cases. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 69, p.283-286, 1988.
- SHEEHY, J. P.; CROCKARD, H. A. Multiple meningiomas: a long-term review. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.59, p.1-5, 1983.
- SHINTANI, T. et al. High incidence os meningioma among Hiroshima atomic bomb survivors. **Journal Radiat Res**, Tokyo, 1999; 40 (1): 49-57.
- SIDDIQUE, K. et al. Ganglioglioma Presenting as a Meningioma: Case Report and Review of the Literature. **Neurosurgery**, v. 50, n.5, 2002.



SIMPSON, D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. **Journal Neurology Neurosurgery Psychiatry**, Bethesda, v. 20, p. 22-39, 1957.

SINDOU, M. et al. Long-term follow-up of meningiomas of the cavernous sinus after surgical treatment alone. **J Neurosurg**, v.107, n.5, p. 937-44, 2007.

SHEEHY, J.P.; CROCKARD, H.A. Multiple meningiomas: a long term review. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.59, p. 1-5, 1983.

SKULLERUD, K.; LOKEN, A.C. The prognosis in Meningiomas. **Acta Neurochirurgica**, United States, v. 29, p. 337-344, 1974.

SPALLONE, A. Meningioma as a sequel of radiotherapy for pituitary adenoma. **Neurochirurgia**, v.25, n.2, p.68-72, 1982.

SPALLONE, A.; NERONI, M.; GIUFFRÈ, R. Multiple skull base meningioma: case report. **Surg. Neurol**, v. 51, p.274-280, 1999.

STANGL, A. et al. Clonality of multiple meningiomas. **J. Neurosurg.** 1997; 86:853-858.

STARKE, R.M. et al. Gamma knife radiosurgery of meningiomas involving the foramen magnum. **J Craniovertebr Junction Spine**, v.1, n.1, p. 23-8, 2010.

STEIN, M.E. et al. Case report: late aggressive meningioma following prophylactic cranial irradiation for acute lymphoblastic leukaemia. **Br J Radiol**, v.68, n.814, p. 1123-5, 1995.

STROJAN, P.; POPOVIC, M.; JEREB, B. Secondary intracranial meningiomas after high-dose cranial irradiation: report of five cases and review of the literature. **Int Radiat Oncol Biol Phys**, v.48, n.1, p. 65-73, 2000.

TAGLE, P. et al. Intracranial Metastasis or Meningioma? An Uncommon Clinical Diagnostic Dilemma. **Surg Neurol**, v.58, p.241-5, 2002.

TAKAHASHI, J.A. et al. Gene expression of fibroblast growth factors in human gliomas and meningiomas: demonstration of cellular source of basic fibroblast growth factor in RNA and peptide in tumor tissues. **Proc. Natl. Acad. Sci, USA**, v.87, p.5710-5714, 1990.



TAKAHASHI, J.U.N. et al. The Combination of Mitotic and Ki-67 Indices as a Useful Method for Predicting Short-Term Recurrence of Meningiomas. **Surgery Neurology**, v.61, p.149-156, 2004.

TAO, L.C. Pulmonary metastases from intracranial meningioma diagnosed by aspiration biopsy cytology. **Acta Cytol**, v.35, p.524-8, 1991.

TERZI, A. et al. The significance of immunohistochemical expression of Ki-67, p53, p21, and p16 in meningiomas tissue arrays. **Pathol Res Pract**, v. 204, n.5, p. 305-14, 2008.

TOBIAS, S. et al. Necrotizing Neurosarcoidosis of the Cranial Base resembling an en Plaque Sphenoid Wing Meningioma: Case Report?. **Neurosurgery**, v.51, n. 5, 2002.

TOMABECHI, M. et al. Lipoma involving the skull. Case report. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.76, p.312-314, 1992.

TSAI, MD. et al. Cerebral sparganosis diagnosed and treated with stereotactic techniques. Report of two cases. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.78, p.129-132, 1993.

TSUKAMOTO, H. et al. Meningioma developed 25 years after radiation therapy for Cushings disease. **Inter Med**, v. 31, n.5, p.629-32, 1992.

TYAGI, A.; CHAKRABARTY, A.; FRANKS, A. MIB1 proliferation index in meningiomas: does it predict recurrence? A clinicopathological study. **Br J Neurosurg**. v.18, n.4, p.357-361, 2004.

UEMATSU, Y. et al. Meningeal melanocytoma: magnetic resonance imaging characteristics and pathological features. Case report. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.76, p.705-709, 1992.

VAICYS, C. et al. Falcotentorial plasmacytoma. Case report. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v. 91, p.132-135, 1999.

VANKALAKUNTI, M. et al. MIB-1 immunolabeling: a valuable marker in prediction of benign recurring meningiomas. **Neuropathology**, v.27, n.5, p.407-12, 2007.

VERSTEGEN, M.J.T. et al. Mutiple meningiomas in a patient with Rubinstein-taybi Syndrome?. **Journal of Neurosurgery**, Charlottesville, v.102, p.167-168, 2005.

VIRCHOW, R. Zur Entwicklungsgeschichte des Krebses, U.S.W. **Virchows Arch**, v.1, p.94-203, 1847.

\_\_\_\_\_. Pigment und diffuse Melanose der Arachnoidea. **Virchows Arch**. v.16, p. 180-182, 1859.

\_\_\_\_\_. Die krankhaften geschwülste. **Dreissing vorlesungen, gehalten während des wintersemesters 1862-1863** an der Universität zu Berlin: A. Hirschwald; 1864.

VRIES, J. et al. Case report. Rapid dedifferentiating meningioma with repeated multifocal recurrences and pulmonary metastases. **Clinical Neurology and Neurosurgery**. 1994; 96:58-65.

VON BRAMAN, N. Uber Exstirpation von Hirntumorem. **Ann. Surg.**, v.16, p.378-384, 1892.

VON DEIMLING, A. et al. Evidence for subarachnoid spread in the development of multiple meningiomas. **Brain Pathology**, v.5, p.11-14, 1995.

WANG, X. et al. Microsurgical management of lateral ventricular meningiomas: a report of 51 cases. **Minim Invasive Neurosurg**, v.50, n.6, p. 346-9, 2007.

WATTS, C. Meningioma following irradiation. **Cancer**, v.38, n.5, p.1939-40, 1976.

WEBER, R. G. et al. Analysis of genomic alterations in benign, atypical, and anaplastic meningiomas: Toward a genetic model of meningioma progression. **Proc. Natl. Acad. Sci**. v.94, p. 14719-14724, 1997.

WEIL, R.J. Meningeal neurosarcoidosis mimicking convexity meningiomas. **J. Neurosurg**, v.94, 2001.

WHATMORE, W.J.; HITCHCOCK, E.R. Meningioma following trauma. **Br. J. Surg**. v.60, p. 496-498, 1973.

YAMASSAKI, F. et al. Recurrence of Meningiomas. **Cancer** , v.89, n.5, 2000.

YANG, S.Y. et al. Atypical and anaplastic meningiomas: prognostic implications of clinicopathological features. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**,v.79, n.5, p. 574-80, 2008.



ZENTNER, J. Anagnostopoulos, J., Gilsbach, J. Solitary intracranial extracerebral glioma. **Neurochirurgia**. v.31, p.101-103, 1988.

ZHU, J. et al. Analysis of meningiomas by methylation- and transcription-based clonality assays. **Cancer Res**, v.55, p.3865-3872, 1995.

ZÜLCH, K.J. Gibt es Beziehungen in den Befunden der experimentellen und spontanen neurogene. **Tumoren**. v.19, n.9, p.1503-1508, 1965.

ZÜLCH, K.J. Gehirntumor und Trauma. **Unfallk**. v.107, p.33-44, 1971.

ZÜLCH, K.J. **Histologic Classification of Tumours of the Central Nervous**. Geneva: World Health Organization;, 1979.

**ANEXO****ANEXO A****NORMATIZAÇÃO DA DEFESA E NORMAS DE APRESENTAÇÃO DA TESE**

Dissertação e Tese: regulamento da defesa e normas de apresentação. Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

**Universidade Federal de Pernambuco**  
**Centro de Ciências da Saúde**  
**Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde**  
Av. Prof. Moraes Rego s/n - Cidade Universitária - CEP: 50670-901 - Recife – PE

**DISSERTAÇÃO E TESE****REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA  
E NORMAS DE APRESENTAÇÃO****I REGULAMENTAÇÃO DA DEFESA**

O aluno do Programa da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciência do Comportamento/CCS/UFPE deve:

- 1 Apresentar a **dissertação em formato de artigos\***, dos quais pelo menos um artigo deve ser enviado para publicação em revista indexada no mínimo como Qualis Nacional A da CAPES. O formato de apresentação dos artigos segue as normas de “instruções aos autores” das Revistas que serão submetidos. A revisão da literatura pode ser apresentada sob a forma de artigo de revisão a ser submetido à publicação.
- 2 Apresentar a **tese em formato de artigos**, dos quais pelo menos dois artigos devem estar submetidos à publicação em revistas indexadas no mínimo como Qualis Nacional A da CAPES. O formato de apresentação dos artigos segue as normas de “instruções aos autores” das Revistas que são submetidos (apresentar comprovantes para a defesa de tese). A revisão da literatura pode ser apresentada sob a forma de artigo de revisão também submetido à publicação.



## II NORMAS DA APRESENTAÇÃO<sup>2</sup>

ESTRUTURA	ORDEM DOS ELEMENTOS
1 Pré-textuais Elementos que antecedem o texto com informações que ajudam na identificação e utilização do trabalho.	1.1 Capa 1.2 Lombada 1.3 Folha de rosto 1.4 Errata (opcional, se for o caso) 1.5 Folha de aprovação 1.6 Dedicatória(s) 1.7 Agradecimento(s) 1.8 Epígrafe (opcional) 1.9 Resumo na língua vernácula 1.10 Resumo em língua estrangeira 1.11 Lista de ilustrações 1.12 Lista de tabelas 1.13 Lista de abreviaturas e siglas 1.14 Lista de símbolos 1.15 Sumário
2 Textuais	2.1 Apresentação 2.2 Revisão da literatura (ou artigo de revisão) 2.3 Métodos 2.4 Resultados - Artigo (s) original (ais) 2.5 Considerações finais
3 Pós-textuais Elementos que complementam o trabalho	3.1 Referências 3.2 Apêndice (s) 3.3 Anexo (s)

### 1 Pré-textuais

#### 1.1 Capa

Proteção externa do trabalho e sobre a qual se imprimem as informações indispensáveis à sua identificação

##### **a) Anverso (frente)**

**Cor:** Verde escura;

**Consistência:** capa dura

**Formatação do texto:** letras douradas, escrito em maiúsculas, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado.

**Conteúdo do texto:** na parte alta deve ser colocado o nome do doutorando ou mestrando; na parte central deve ser colocado o título e o subtítulo (se houver) da Tese ou Dissertação; na parte inferior deve ser colocados o local (cidade) da instituição e ano da defesa.

##### **b) Contracapa**

**Anverso (Frente)**

**Cor:** branca;

<sup>1</sup>Adaptadas segundo as recomendações da ABNT NBR 14724, 2005

(NBR 14724: informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro, 2005).



**Formatação do texto:** letras pretas, escrito em maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado.

**Conteúdo do texto:** na parte alta deve ser colocado o nome do doutorando ou mestrando; na parte central deve ser colocado o título e o subtítulo (se houver) da Tese ou da Dissertação, sendo permitida ilustração; na parte inferior deve ser colocados o local (cidade) da instituição e ano da defesa.

**Observação:** As capas verdes e sólidas serão somente exigidas quando da entrega dos volumes definitivos, após aprovação das respectivas bancas examinadoras e das respectivas correções exigidas.

## 1.2 Lombada

Parte da capa do trabalho que reúne as margens internas das folhas, sejam elas costuradas, grampeadas, coladas ou mantidas juntas de outra maneira.

De baixo para cima da lombada devem estar escritos: o ano, o título da Tese ou da Dissertação, o nome utilizado pelo doutorando ou mestrando nos indexadores científicos.

## 1.3 Folha de Rosto

### Anverso (frente)

**Cor:** branca;

**Formatação do texto:** letras pretas, escrito em maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”.

**Conteúdo do texto:** os elementos devem figurar na seguinte ordem:

- a) nome do doutorando ou mestrando (na parte alta fonte “Times New Roman”, tamanho 16, alinhamento centralizado);
- b) título da Tese ou Dissertação. Se houver subtítulo, deve ser evidenciada a sua subordinação ao título principal, precedido de dois-pontos (na parte média superior, fonte “Times New Roman”, tamanho 16, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado);
- c) natureza, nome da instituição e objetivo, explícito pelo seguinte texto: “Tese ou Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, para obtenção do título de Doutor ou Mestre em Nutrição” (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, espaço simples entre linhas, devem ser alinhados do meio da mancha para a margem direita);
- d) o nome do orientador e se houver, do co-orientador (logo abaixo do item c, separados por dois espaços simples, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento à esquerda);
- e) local (cidade) da instituição (na parte inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- f) ano da defesa (logo abaixo do item e, sem espaço, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado).



## Verso

Descrever a ficha catalográfica, segundo as normas da Biblioteca Central da UFPE.

### 1.4 Errata

Esta folha deve conter o título (Errata), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento opcional que deve ser inserido logo após a folha de rosto, constituído pela referência do trabalho e pelo texto da errata e disposto da seguinte maneira:

#### EXEMPLO ERRATA

Folha	Linha	Onde se lê	Leia-se
32	3	publicação	publicação

### 1.5 Folha de Aprovação

Elemento obrigatório, colocado logo após a folha de rosto, escrito no anverso da folha (cor branca), não deve conter o título (folha de aprovação) nem o indicativo numérico, sendo descrito em letras pretas, maiúsculas e minúsculas, fonte “Times New Roman”, constituído pelos seguintes elementos:

- a) nome do doutorando ou mestrando (na parte alta fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- b) título da Tese ou Dissertação. Se houver subtítulo, deve ser evidenciada a sua subordinação ao título principal, precedido de dois-pontos (na parte média superior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, espaço duplo entre linhas, alinhamento centralizado);
- c) data de aprovação da Tese ou Dissertação, exemplo: Tese aprovada em: 27 de março de 2008 (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhado à esquerda);
- d) nome, titulação e assinatura de todos os componentes da banca examinadora e instituições a que pertencem (na parte média inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhado à esquerda);
- e) local (cidade) da instituição (na parte inferior, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado);
- f) ano da defesa (logo abaixo do item e, sem espaço, fonte “Times New Roman”, tamanho 14, alinhamento centralizado).

Observação: A data de aprovação e assinaturas dos membros componentes da banca examinadora será colocada após a aprovação do trabalho.

### 1.6 Dedicatória (s)

Elemento opcional, colocado após a folha de aprovação, onde o autor presta homenagem ou dedica seu trabalho. Esta folha não deve conter o título (dedicatória) nem o indicativo numérico.

### 1.7 Agradecimento (s)

Esta folha deve conter o título (Agradecimento ou Agradecimentos), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento opcional, colocado após a dedicatória, onde o autor faz agradecimentos dirigidos àqueles que contribuíram de maneira relevante à elaboração do trabalho.

### 1.8 Epígrafe

Elemento opcional, colocado após os agradecimentos. Folha onde o autor apresenta uma citação, seguida de indicação de autoria, relacionada com a matéria tratada no corpo do trabalho. Esta folha não deve conter o título (epígrafe) nem o indicativo numérico. Podem também constar epígrafes nas folhas de abertura das seções primárias.



**Observação:** o conjunto dos itens relacionados à dedicatória (s), agradecimento (s) e epígrafe deve conter no máximo cinco páginas.

### **1.9 Resumo na língua vernácula**

Esta folha deve conter o título (Resumo), sem indicativo numérico, centralizado, conforme a ABNT NBR 6024, sendo elemento obrigatório, escrito em português, em parágrafo único, de forma concisa e objetiva dos pontos relevantes, fornecendo a essência do estudo. O resumo deve conter no máximo 500 palavras, espaço simples entre linhas, seguido, logo abaixo, das palavras representativas do conteúdo do trabalho, isto é, palavras-chave e/ou descritores. Estes descritores devem ser integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde", elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Todas as palavras-chave necessitam serem separadas entre si e finalizadas por ponto.

### **1.10 Resumo na língua estrangeira - Abstract**

Esta folha deve conter o título (Abstract), sem indicativo numérico, centralizado, sendo elemento obrigatório, escrito em inglês, com as mesmas características do resumo na língua vernácula. O resumo deve conter no máximo 500 palavras, espaço simples entre linhas. Deve ser seguido das palavras representativas do conteúdo do trabalho, isto é, palavras-chave e/ou descritores, na língua.

### **1.11 Lista de ilustrações**

Elemento opcional, que deve ser elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com cada item designado por seu nome específico, acompanhado do respectivo número da página. Quando necessário, recomenda-se a elaboração de lista própria para cada tipo de ilustração (desenhos, esquemas, fluxogramas, fotografias, gráficos, mapas, organogramas, plantas, quadros, retratos e outros). Esta folha deve conter o título (Lista de ilustrações), sem indicativo numérico, centralizado.

### **1.12 Lista de tabelas**

Elemento opcional, elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com cada item designado por seu nome específico, devidamente numeradas, acompanhado do respectivo número da página. Esta folha deve conter o título (Lista de tabelas), sem indicativo numérico, centralizado.

### **1.13 Lista de abreviaturas e siglas**

Elemento opcional, que consiste na relação alfabética das abreviaturas e siglas utilizadas no texto, seguidas das palavras ou expressões correspondentes grafadas por extenso. Esta folha deve conter o título (Lista de abreviaturas e siglas), sem indicativo numérico, centralizado.

A abreviatura é a redução gráfica de um nome ou de uma seqüência de nomes, resultando em um outro único nome conciso com o mesmo significado.

É necessário que, antes da primeira aparição no texto de uma abreviação ou sigla, se coloque por extenso o nome ou seqüência de nomes que a originou, colocando o nome abreviado entre parênteses. Em seguida, deve-se usar sempre a sigla ou abreviação. Deve-se evitar, todavia, a utilização de siglas ou abreviaturas nos títulos.

### **1.14 Lista de símbolos**

Elemento opcional, que deve ser elaborado de acordo com a ordem apresentada no texto, com o devido significado. Esta folha deve conter o título (Lista de símbolos), sem indicativo numérico, centralizado.



## 1.15 Sumário

Esta folha deve conter o título (Sumário), sem indicativo numérico, centralizado e os elementos pré-textuais não devem figurar neste item.

O sumário é a enumeração das principais divisões, seções e outras partes do trabalho, na mesma ordem e grafia em que a matéria nele se sucede, deve ser localizado como o último elemento pré-textual, considerado elemento obrigatório, cujas partes são acompanhadas do(s) respectivo(s) número(s) da(s) página(s).

Exemplo:

**12 Aspectos Clínicos da Amebíase..... 45**

## 2. Textuais — Modelo de Tese ou Dissertação com Inclusão de Artigos

### 2.1 Apresentação

Texto preliminar no início do manuscrito que servirá de preparação aos estudos. Deve conter a caracterização e a relevância do problema (argumentos que estabelecem a legitimidade do estudo científico), a hipótese/pergunta condutora da pesquisa (proposição que visa a fornecer uma explicação verossímil para um conjunto de evidências e que deve estar submetida ao controle da experiência), os objetivos da tese ou da dissertação (finalidades que devem ser atingidas), os métodos adequados para testar as hipóteses. Os objetivos devem ser claramente descritos, com frases curtas e concisas, e as informações sobre os artigos, relacionando com os objetivos e referência ao periódico que será/foi submetido.

**Observação: neste item, havendo citação de autores no texto seguir as normas vigentes da ABNT NBR 10520 (Informação e documentação - Citações em documentos – Apresentação).**

### 2.2 Revisão da Literatura (estudo quantitativo) / Referencial Teórico (estudo qualitativo)

A revisão da literatura é um levantamento que focaliza os principais tópicos dos temas a serem abordados. Esta revisão deverá dar subsídios para as hipóteses levantadas pelo autor.

O referencial teórico ancora, explica ou compreende o objeto do estudo sendo construído a partir de uma teoria ou por construtos: “idéias e termos categoriais, princípios condutores, opiniões influentes ou conceitos essenciais adotados, em uma teoria ou área de estudo” (Carvalho, 2003, p.424)<sup>3</sup>. Desta forma esta construção deve articular ao objeto do estudo com alguma teoria ou alguns construtos vindos de uma revisão de literatura.

A revisão da literatura ou o referencial teórico pode ser um capítulo da dissertação ou da tese ou ser um artigo de revisão sobre o tema da tese, submetido ou publicado em revista indexada pelo doutorando ou mestrando, como autor principal. Neste caso, o artigo inserido deve seguir as normas da revista, onde foi publicado ou submetido. Se for o caso, a comprovação da submissão deverá ser incluída no item: anexos.

**Neste capítulo deve seguir as normas vigentes da ABNT: referências (Conjunto padronizado de elementos descritivos retirados de um documento, que permite sua identificação individual - NBR 6023) e apresentação de citações (Menção, no texto, de uma informação extraída de outra fonte -**

<sup>3</sup> CARVALHO, Vilma de. Sobre construtos epistemológicos nas ciências: uma contribuição para a enfermagem.

**Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 11, n. 4, 2003. Disponível em:

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-11692003000400003&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692003000400003&lng=pt&nrm=iso)>.

Acesso em: 18 Mar 2008.



**NBR 10520). Em caso do artigo de revisão ser submetido ou publicado, seguir as normas de instruções aos autores da revista.**

### **2.3 Métodos (estudo quantitativo) / Caminho Metodológico (estudo qualitativo)**

Detalhar o necessário para que o leitor possa reproduzir o estudo, criticar e analisar as soluções encontradas pelo mestrando ou doutorando frente aos problemas surgidos na execução do projeto. A análise dos dados deve ser escrita de modo a permitir a avaliação crítica das opções feitas.

Neste item, quando se tratar de estudo qualitativo a expressão “Métodos” pode ser substituída pelas expressões: “Caminho Metodológico”, “Percurso Metodológico”, entre outras.

### **2.4 Resultados — Artigos Originais**

Neste capítulo deverão ser colocados os artigos originais resultantes do trabalho de Tese ou de Dissertação, tendo como autor principal o aluno da Pós-Graduação. Estes trabalhos deverão ser submetidos ou publicados em revistas científicas indexadas (formatados de acordo com as normas do periódico que foi/será submetido pelo doutorando ou mestrando como autor principal). No caso do doutorando, a comprovação da submissão dos artigos deverá ser incluída no item: anexos.

### **2.5 Considerações Finais**

Neste capítulo deve-se expor as conseqüências das observações realizadas. É o momento de emitir eventuais generalizações. Não deve ser repetições dos resultados, mas sim uma boa síntese deles. Constitui-se de respostas às indagações feitas, isto é, às enunciadas na introdução e detalhadas nos objetivos. O autor deverá se posicionar frente ao problema estudado e poderá incluir recomendações, inclusive discutir novas hipóteses e conseqüentemente novos estudos e experimentos.

## **3. Pós-textuais**

### **3.1 Referências**

Conjunto padronizado de elementos descritivos, retirados de um documento, que permite sua identificação individual. Esta folha, elemento obrigatório, deve conter o título (Referências), sem indicativo numérico, centralizado. As referências são alinhadas à esquerda, devendo seguir as normas da ABNT NBR 6023, exceto as dos capítulos que foram enviados para publicação.

Neste item são citadas **apenas** as referências da introdução, dos métodos/procedimento metodológico e da revisão bibliográfica (quando não for um artigo que será submetido a uma Revista indexada). As referências dos artigos estão contempladas nos próprios artigos, conforme as normas de “instruções aos autores”.

### **3.2 Apêndice**

Textos ou documentos elaborados pelo autor da dissertação/tese com a finalidade de complementar sua argumentação, sem prejuízo da unidade nuclear do trabalho. Esta folha, elemento opcional, deve conter o título (**Apêndice**), sem indicativo numérico, centralizado.

O (s) apêndice (s) é identificado por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelos respectivos títulos. Excepcionalmente utilizam-se letras maiúsculas dobradas, na identificação dos apêndices, quando esgotadas as 23 letras do alfabeto.

Exemplo:

APÊNDICE A – Avaliação numérica de células inflamatórias totais aos quatro dias de evolução

APÊNDICE B – Avaliação de células musculares presentes nas caudas em regeneração



### 3.3 Anexos

Texto ou documento não elaborado pelo autor e que serve de fundamentação, comprovação ou ilustração. Esta folha, elemento opcional, deve conter o título (Anexo), sem indicativo numérico, centralizado.

O (s) anexo (s) são identificados por letras maiúsculas consecutivas, travessão e pelos respectivos títulos. Excepcionalmente utilizam-se letras maiúsculas dobradas, na identificação dos anexos, quando esgotadas as 23 letras do alfabeto.

Exemplo:

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO B – Documentação de encaminhamento do artigo ao periódico

## III REGRAS GERAIS DE FORMATAÇÃO

### 4. Formato

Os textos devem ser apresentados em papel branco, formato A4 (21 cm x 29,7 cm), digitados na frente das folhas, com exceção da folha de rosto cujo verso deve conter a ficha catalográfica, impressos em cor preta, podendo utilizar outras cores somente para as ilustrações.

O projeto gráfico é de responsabilidade do autor do trabalho.

Recomenda-se, para digitação, o texto na cor preta, sendo que as gravuras podem ser cores livres. A fonte Times New Roman, tamanho 12 para todo o texto, excetuando-se as citações de mais de três linhas, notas de rodapé, paginação e legendas das ilustrações e das tabelas que devem ser digitadas em tamanho menor e uniforme.

No caso de citações de outros autores, com mais de três linhas, um recuo de 4 cm da margem esquerda do texto deve ser observado.

O alinhamento para o texto é justificado.

### 5. Margem

As folhas devem apresentar margem esquerda e superior de 3 cm; direita e inferior de 2 cm.

### 6. Espacejamento

Todo o texto deve ser digitado ou datilografado com espaço 1,5, excetuando-se as citações de mais de três linhas, notas de rodapé, referências, legendas das ilustrações e das tabelas, ficha catalográfica, natureza do trabalho, objetivo, nome da instituição a que é submetida e área de concentração, que devem ser digitados ou datilografados em espaço simples. As referências, ao final do trabalho, devem ser separadas entre si por dois espaços simples.

Os títulos das seções devem começar na parte superior da mancha e ser separados do texto que os sucede por dois espaços 1,5, entrelinhas. Da mesma forma, os títulos das subseções devem ser separados do texto que os precede e que os sucede por dois espaços 1,5.

Na folha de rosto e na folha de aprovação, a natureza do trabalho, o objetivo, o nome da instituição a que é submetido e a área de concentração devem ser alinhados do meio da mancha para a margem direita.

### 7. Notas de rodapé

As notas devem ser digitadas ou datilografadas dentro das margens, ficando separadas do texto por um espaço simples de entrelinhas e por filete de 3 cm, a partir da margem esquerda.



## **8. Indicativos de seção**

O indicativo numérico de uma seção precede seu título, alinhado à esquerda, separado por um espaço de caractere.

## **9. Paginação**

Todas as folhas do trabalho, a partir da folha de rosto, devem ser contadas seqüencialmente, mas não numeradas.

A numeração é colocada, a partir da primeira folha da parte textual, em algarismos arábicos, no canto superior direito da folha, a 2 cm da borda superior, ficando o último algarismo a 2 cm da borda direita da folha. Havendo apêndice e anexo, as suas folhas devem ser numeradas de maneira contínua e sua paginação deve dar seguimento à do texto principal.

## **10. Numeração progressiva**

Para evidenciar a sistematização do conteúdo do trabalho, deve-se adotar a numeração progressiva para as seções do texto. Os títulos das seções primárias, por serem as principais divisões de um texto, devem iniciar em folha distinta. Destacam-se gradativamente os títulos das seções, utilizando-se os recursos de negrito, itálico ou grifo e redondo, caixa alta ou versal, e outro, no sumário e de forma idêntica, no texto.

**Recife, 05 de junho de 2009.**

**Coordenação da Comissão dos Coordenadores dos Programas de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde.**

## ANEXO B

**Institut für Pathologie**

DAP-IS-4371.99

Klinikum Kassel GmbH | Postfach 10 36 67 | 34112 Kassel  
Institut für Pathologie**Gesundheit**  
**Nordhessen**  
Klinikum Kassel**Institut für Pathologie**  
**Direktor****Prof. Dr.med. Dr.phil. Dr.h.c.**  
**Gerhard Franz Walter**

Prof. Dr. Everton Botelho Sougey  
Postgraduate Program in Neuropsychiatry  
and Behavioral Sciences  
Federal University of Pernambuco

**Brazil****Votum informativum**

**for the Doctoral Thesis of Márcia Lima de Azevedo Monteiro with the title**  
**“Comportamento biológico dos meningiomas, um estudo de 868 casos”**

Dear Prof. Botelho Sougey,

Mrs. Márcia Lima de Azevedo Monteiro who worked some years ago under my directorship in my former Institute of Neuropathology at Hannover Medical School in Germany has asked me to write an informative vote on her thesis with the title “Comportamento biológico dos meningiomas, um estudo de 868 casos”.

The 868 cases of meningioma which Mrs. Lima investigated were cases of my institute where the principal diagnoses were performed by specialists of neuropathology. Mrs. Lima re-investigated all cases in order to perform an epidemiological and statistical evaluation on this clinically utmost important tumor entity responsible for about 25% of all intracranial tumors.

In the presented study, Mrs.Lima evaluates the age and sex distribution, grading and typing including the within meningiomas striking variability of histological subtypes as well as and globoid, en plaque and intraosseous growth patterns.



Mrs. Lima gives special attention to parameters intraoperatively important for neurosurgeons such as encapsulation, vascularization, consistency including calcification, invasion of the neighboring bone and consecutive hyperostosis and invasivity, the latter playing a crucial role in malignant meningiomas of WHO grade III.

An extensive evaluation was done on the localization showing amongst other results the predilection of skull base meningiomas for the cerebellopontine angle where they are the decisive differential diagnosis to vestibular schwannomas. In this context, informations on the total or partial surgical removal and recurrences are provided.

Mrs. Lima pays also special attention to the 17 (i.e. 2%) patients younger than 20 years of age in whom all tumors appeared to be benign. However, in 4 of the 17 patients recurrences occurred, often after a long interval. The majority of these patients showed an association with NF2, therefore multiple meningiomas were regularly observed.

In patients older than 70 years of age, there was no increase of atypical or malignant meningiomas compared to younger patients. The statistically significant higher percentage of psammomatous meningiomas in this age group is due to the typical spinal psammomatous meningiomas occurring in elderly women. NF2 played no role in this age group. However, single cases with multiple meningiomas occur without association with NF2.

Mrs. Lima underlines the prognostic importance of the 3.8% atypical and the 2% malignant meningiomas in this series. It is interesting to read that only 7.7% of the malignant meningiomas invade the adjacent brain tissue.

The genetic susceptibility as typical for the association of often multiple meningiomas with neurofibromatosis type 2 (NF2) is statistically evaluated. 4.88% of patients in this series with a mean age of 31 years suffered from NF2. There was a female:male ratio of 3:1. About three third of the patients showed multiple meningiomas. However, Mrs. Lima gives evidence that multiplicity of meningiomas is not ipso facto pathognomonic for NF2.

An interesting evaluation on the number of recurrences and on the time of intervals between the primary diagnosis and the recurrence or multiple recurrences, respectively, terminates the interesting results of the presented study.



In summary, Mrs. Lima presents a clinically relevant and due to the large number of cases epidemiologically significant study on meningiomas. I recommend the doctoral committee to accept this study as doctoral thesis.

Kindest regards,

Sincerely,

Gerhard Franz Walter

## ANEXO C

**Institut für Pathologie**

DAP-IS-4371.99

Klinikum Kassel GmbH | Postfach 10 36 67 | 34112 Kassel  
Institut für Pathologie**Gesundheit**  
**Nordhessen**  
Klinikum Kassel**Institut für Pathologie**  
**Direktor****Prof. Dr.med. Dr.phil. Dr.h.c.**  
**Gerhard Franz Walter**Prof. Dr. Everton Botelho Sougey  
Postgraduate Program in Neuropsychiatry  
and Behavioral Sciences  
Federal University of Pernambuco**Brazil****Declaration****for the Doctoral Thesis of Márcia Lima de Azevedo Monteiro with the title**  
**“Comportamento biológico dos meningiomas, um estudo de 868 casos”**

Dear Prof. Botelho Sougey,

Mrs. Lima de Azevedo Monteiro who worked some years ago under my directorship in my former Institute of Neuropathology at Hannover Medical School in Germany is allowed to use the data on 868 cases of meningioma which Mrs. Lima investigated there without any restriction for publication.

Kindest regards,

Sincerely,

Gerhard Franz Walter