

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

EMILTE PULCINELLI

TUMORES INTRARRAQUIANOS: ANÁLISE DOS RESULTADOS DO
TRATAMENTO CIRÚRGICO EM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE HOSPITAL
PÚBLICO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde, pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, da
Universidade de Brasília.

Orientador: Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta

BRASÍLIA

2019

TUMORES INTRARRAQUIANOS: ANÁLISE DOS RESULTADOS DO
TRATAMENTO CIRÚRGICO EM SERVIÇO ESPECIALIZADO DE HOSPITAL
PÚBLICO

Dissertação apresentada como requisito parcial para a
obtenção do Título de Mestre em Ciências da Saúde pelo
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Aprovado em 18 de março de 2019

BANCA EXAMINADORA

Dr. Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta – (presidente)
Universidade de Brasília

Dr. Riccardo Pratesi
Universidade de Brasília

Dr. Ronaldo Sérgio Santana Pereira
Secretaria de Saúde do Distrito Federal de Brasília

Dra. Lenora Gandolfi
Universidade de Brasília

Dedico este trabalho aos meus pais, Emilte e Vera, à minha avó Helena, ao meu irmão Evandroe à minha filha Vera Helena, inspirando-a em seu futuro.

AGRADECIMENTOS

À Alexandre Magno Dias Silvino, com quem contrai sérios laços de amizade e admiração.

Existem muitas hipóteses em ciência que estão erradas. Isso é perfeitamente aceitável, elas são a abertura para achar as que estão certas". (Carl Sagan)

RESUMO

INTRODUÇÃO: Cerca de 15% dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC) são intrarraquianos. A maioria deles necessita de tratamento cirúrgico. **OBJETIVO GERAL:** Avaliar os resultados do tratamento cirúrgico para os pacientes com tumor intrarraquiano primário. **MÉTODO:** Trata-se de estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de tumor intrarraquiano primário, sendo eles extradural, intradural-extramedular ou intramedular, admitidos e operados no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal, no período de janeiro de 2012 á junho de 2018. Os dados foram obtidos do prontuário eletrônico TrakCare, e, analisados, tipo histológico do tumor, sua localização topografica na coluna vertebral e os resultados da cirurgia com a Escala de Frankel. Foram usados os testes da Anova de Friedman e Teste de Fisher. **RESULTADOS:** Foram 84 pacientes, sendo 48 mulheres (57,14%). Na avaliação após a cirurgia, observou-se que 85,7% melhoraram ou tiveram seus escores mantidos; ocorreu piora em 6%. Esses resultados foram significativos somente nos tumores intradurais-extramedulares. Na análise dos tumores mais frequentes, obteve-e melhora em 94% dos meningiomas, 93,8% dos schwannomas e 71,7% dos ependimomas. **CONCLUSÃO:** Concluimos que a cirurgia para a exeresse dos tumores intrarraquianos tem benefícios, sendo estes mais evidentes nos tumores intradural-extramedular. Portadores de meningiomas, schwannomas e ependimomas tem melhora importante com o tratamento cirurgico.

Palavras-chave: Tumor intrarraquiano, spine tumor

ABSTRACT

INTRODUCTION: About 15% of primary tumors of the central nervous system (CNS) are intrarraquian. Most of them require surgical treatment. **GENERAL OBJECTIVE:** To evaluate the results of surgical treatment for patients with primary intraraphic tumor. **METHODS:** This is a retrospective study of patients diagnosed with primary intrararterial tumor, extradural, intradural-extramedullary or intramedullary, admitted and operated at the Base Hospital Institute of the Federal District from January 2012 to June 2018. The data were obtained from the TrakCare electronic medical record and, analyzed, histological type of the tumor, its topographic location in the vertebral column and the results of the surgery with the Frankel Scale. Friedman's Anova tests and Fisher's test were used. **RESULTS:** There were 84 patients, of whom 48 were women (57.14%). In the assessment after surgery, it was observed that 85.7% improved or had their scores maintained; worsening by 6%. These results were significant only in intradural-extramedullary tumors. In the analysis of the most frequent tumors, it obtained and improved in 94% of meningiomas, 93.8% of schwannomas and 71.7% of ependymomas. **CONCLUSION:** We conclude that surgery for the exeresis of intrarectal tumors has benefits, which are more evident in the intradural-extramedullary tumors. Carriers of meningiomas, schwannomas and ependymomas have significant improvement with surgical treatment.

Keywords: Intrarraquian tumor, spine tumor.

Lista de Figuras

Figura 1 - Referente á Equação de Gompertz, que descreve a variação da população tumoral em função do tempo.

Figura 2- Exponencial de Langfitt, extrapolada para o espaço intrarraquiano, evidenciando comportamento da pressão intrarraquiana em função do aumento do volume tumoral. Fonte: La Agenda del Anestesiólogo, disponível em: <https://bit.ly/2tmV7pX>.

Figura 3 - Imagem de ressonância magnética de coluna cervical no plano sagital, que mostra lesão intrarraquiana, extradural com importante efeito de massa sobre a medula espinhal.

Figura 4-Imagem de ressonância magnética de coluna cervical no plano sagital, mostrando lesão intrarraquiana, extradural com importante efeito de massa sobre a medular espinhal.

Figura 5 -Imagem de ressonância magnética de coluna cervical no plano axial, que evidencia lesão intrarraquiana, extradural com importante efeito de massa sobre a medular espinhal, com deslocamento da mesma para a esquerda.

Figura 6 – Imagem do transoperatório de tumor intrarraquiano, extradural, que evidencia a lesão tumoral fora do espaço raquiano, sobre as lâminas transversas.

Figura 7 - Imagem evidenciando lesão intrarraquiana, extradural após a remoção das lâminas transversas, Sendo possível observar volumosa lesão extradural comprimindo a duramater e o seu conteúdo.

Figura 8- Evidenciando dura-mater e seu conteúdo, assim como as raízes mistas, descomprimidas após a exereses de linfoma.

Figura 9 - Meningioma transicional com enovelados e lóbulos de células de padrão transicional. HE, 100 x.

Figura 10 - Meningioma psamomatoso com corpúsculos lamelados eosinofílicos ou discretamente basofílicos de permeio. HE, 200x.

Figura 11 - Imagem intraoperatório de meningioma cervical, evidenciando a lesão neoplásica deslocando a medula lateralmente para a esquerda e as raízes posteriores sobre o tumor; a lesão tumoral, é bem distinta e separada da medula, não havendo invasão do tecido nervoso.

Figura 12 - Meningioma de forame mágno, corte sagital, antes da cirurgia.

Figura 13 - Meningioma de forame mágno, corte axial, antes da cirurgia.

Figura 14 - Imagem pós-operatória da paciente com meningioma de forame magno das figuras 10 e 11, após exeresse completa da lesão neoplásica.

Figura 15 - Paciente da figura 14, no pós-operatório recente, evidenciando ausência de déficit motor, após exérese completa da lesão.

Figura 16 – Schwannoma- neoplasia fusocelular arranjada em fascículos ou enovelados, composta predominantemente por Antoni A. HE, 100x.

Figura 17 – Schwannoma- neoplasia fusocelular com arranjos do tipo Verocay. HE, 100x.

Figura 18 - Imagem de ressonância magnética de coluna lombar nas ponderações de T2, sem contraste, no plano sagital, evidenciando lesão neoplásica em região torácica, intra-dural extramedular, bilobulada, compatível com schwannoma.

Figura 19 - Imagem de ressonância magnética de coluna lombar com contraste, em corte sagital, evidenciando lesão intrarraquiana compatível com schwannoma.

Figura 20 - Imagem de ressonância magnética de coluna lombar, com contraste, em corte axial, evidenciando lesão intrarraquiana compatível com schwannoma.

Figura 21 - Imagem de trans-operatória de paciente do exame das figuras 17 e 18, evidenciando exegese de lesão compatível com scwanoma na região torácica.

Figura 22 - Disposição perivascular das células, formando pseudorosetas perivasculares. HE, 100X.

Figura 23 - Detalhe de pseudoroseta perivascular. HE, 200X.

Figura 24 - Imagem de ressonância magnética de transição toraco-lombar, no plano sagital, sem contraste, evidenciando extensa lesão intrarraquiana, compatível com epêndimoma, a qual se estende desde a região torácica até à região lombar baixa.

Figura 25 - Imagem de ressonância magnética de transição toraco-lombar, no plano sagital com contraste, evidenciando lesão intrarraquiana captante de contraste, compatível com epêndimoma.

Figura 26- Imagem de ressonância magnética de transição toraco-lombar, no plano axial, com contraste, evidenciando lesão intrarraquiana captante de contraste, compatível com epêndimoma.

Figura 27 - Fotografia transoperatória de epêndimoma de *filumterminale*, evidenciando laminotomia lombar nos níveis envolvidos.

Figura 28 - Fotografia evidenciando aspecto da dura-máter repleta de tumor compatível com epêndimoma em seu interior.

Figura 29: Aspecto tumoral após a abertura da dura com tumoração enegrecida, friável e sangrante, distinta da cauda equina.

Figura 30 - Aspecto da dura-máter e cauda equina após a completa ressecção tumoral do caso apresentado na figura 29.

Figura 31 - Neoplasia de celularidade baixa composta por astrócitos regulares, com núcleos uniformes. HE, 200X.

Figura 32 - Presença de fibras de Rosenthal com inclusões proteicas eosinofílicas no interior dos prolongamentos astrocitários. HE 200x.

Figura 33 - Imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando lesão intramedular cervical alta, com extensão para o bulbo, em corte sagital, compatível com astrocitoma intramedular.

Figura 34 - Imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando lesão intramedular cervical alta, com extensão para o bulbo, em corte sagital, compatível com astrocitoma intramedular.

Figura 35 - Imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando lesão cervical intramedular cervical com extensão para o bulbo, em corte axial, compatível com astrocitoma intramedular.

Figura 36 - Imagem evidenciando transoperatório do paciente das imagens das figuras 34 e 35, evidenciando a medula cervical infiltrada pela lesão tumoral, que após análise histopatológica, mostrou tratar-se de glioma grau II OMS.

Figura 37 - imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando a lesão intramedular que, após análise histopatológica, mostrou tratar-se epêndimoma intramedular.

Figura 38 - evidenciando imagens de ressonância magnética de coluna cervical pós-operatória do paciente da figura 37, evidenciando exérese completa do epêndimoma intramedular cervical.

Figura 39 - As comparações das forças motoras, nos tumores intrarraquianos em geral, antes e após a cirurgia mostram melhora significativa com o procedimento (Anova de Friedman ($\chi^2=16,03$, $df=1$, $p<0,001$)).

Figura 40 - As comparações das forças motoras, nos tumores intrarraquianos extradurais, pré e pós-operatória mostram que não houve melhora estatisticamente significativa com o procedimento - Anova de Friedman ($\chi^2=3,57$, $df=1$, $p>0,05$).

Figura 41 - Avaliações das forças motoras, nos tumores intrarraquianos intradural-extramedulares, pré e pós-operatório mostram que houve melhora estatisticamente significativa com a cirurgia - Anova de Friedman ($\chi^2=11,84$, $df=1$, $p<0,001$).

Figura 42 - Avaliações da força motora, nos tumores intrarraquianos intramedulares, pré e pós-cirurgia, mostram que não houve melhora estatisticamente significativa com o procedimento - Anova de Friedman ($\chi^2=1,29$, $df=1$, $p>0,05$).

Lista de Tabelas

Tabela 1. Frequência dos tipos histológicos dos tumores intrarraquianos.

Tabela 2 – Características e forma de apresentação clínica e exame físico dos 85 pacientes com tumores intrarraquianos.

Tabela 3 – Localização e topografia dos tumores intrarraquianos nos segmentos da coluna vertebral.

Tabela 4 – As complicações dos pacientes operados de tumor intrarraquianos no serviço de neurocirurgia.

Tabela 5 – Características dos pacientes portadores de meningioma, schwannoma e ependimoma.

Tabela 6 – Características clínicas e localização dos meningiomas.

Tabela 7 – Características clínicas e localização dos schwannomas.

Tabela 8 – Características clínicas e localização dos ependimomas.

Lista de Quadros

Quadro 1 – Classificação de Frankel para quantificar a lesão medular.

Quadro 2 – Impressões diagnósticas do radiologista e do cirurgião em relação ao diagnóstico histopatológico dos 18 casos de meningioma.

Quadro 3 – Graduação motora Frankel pré e pós-operatório nos casos de meningioma.

Quadro 4 – Impressões diagnósticas do radiologista e do cirurgião em relação ao diagnóstico histopatológico dos 16 casos de schwannoma.

Quadro 5 – Graduação motora Frankel pré e pós-operatório nos casos de schwannoma.

Quadro 6 – Impressões diagnósticas do radiologista e do cirurgião em relação ao diagnóstico histopatológico dos ependimomas.

Quadro 7 – Graduação motora Frankel pré e pós-operatório nos casos de ependimoma.

Lista de Abreviaturas

ED - Extra-dural.

HE - hematoxilina-eosina.

IDEM - Intradural-extramedular.

IHBDF - Instituto Hospital de Base do Distrito Federal.

IHQ - imuno-histoquímica.

IM - Intramedular.

ITU - Infecção do trato urinário.

OMS - Organização Mundial de Saúde.

RNM - Ressonância magnética.

SESDF - Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

SNC - Sistema Nervoso Central.

SRPA - Sala de recuperação pós-anestésica.

SUS - Sistema Único de Saúde.

TC - Tomografia computadorizada.

UNC - Unidade de Neurocirurgia.

UTI - Unidade de Terapia Intensiva.

Sumário

1 - Introdução	16
2 - Objetivos	58
3 - Método	59
4 - Resultados	62
5 - Discussão	80
6 - Conclusão	87
7 - Referências	88
8 - Anexos	103

1. INTRODUÇÃO

Cerca de 15% dos tumores primários do sistema nervoso central (SNC) são intrarraquianos (1-4). São classificados em tumores extradurais (ED) (25%), intradurais-extramedulares (IDEM) (70%) e intramedulares (IM) (2-4%) (3-5). São exemplos de tumores extradurais os tumores ósseos e os angioliipomas; intradurais-extramedular os schwannomas, meningiomas e os ependimomas (3); tumores intramedulares seriam os ependimomas e astrocitomas, entre outros de menor importância e frequência (3).

Os tumores intrarraquianos secundários também podem ser subdivididos da mesma forma, no entanto, as metástases para o compartimento extradural são bem mais comuns do que para os outros dois compartimentos, tendo como fonte dessas os tumores primários: carcinoma, linfoma e mieloma (3-6).

O resultado no tratamento destes pacientes tem melhorado consideravelmente nos últimos anos. Isso deve-se à melhora nos meios de diagnóstico por imagem com o advento e aperfeiçoamento da tomografia computadorizada (TC) e, principalmente, da ressonância magnética (RNM), o que proporciona um diagnóstico e programação cirúrgica mais seguros e precoces(7). Por esse motivo, a ressonância magnética foi o exame de eleição adotado nos principais serviços de neurocirurgia, como o do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF). Outros fatores de impacto no bom prognóstico foram os avanços e melhorias das técnicas e equipamentos cirúrgicos, tais como a utilização de microscópio cirúrgico, aspiração ultrassônica, ultrassonografia transoperatória, uso de monitorização com potencial evocado e eletroneuromiografia transoperatória(8-10).

Apesar de tais avanços, a abordagem terapêutica destes tumores permanece um desafio, devido ao agravamento neurológico pós-operatório citado em até 64% dos pacientes (5, 11, 12-14).

Nos dias atuais, parece estar bem estabelecido que a exérese completa, sem tratamento complementar com quimo e/ou radioterapia, é o tratamento padrão para a maioria dos tumores benignos, porém ainda há alguns centros que divergem dessa opinião (14-22).

Encontramos diversas publicações que citam como fatores preditivos de bom prognóstico, o status neurológico pré-operatório, seguidos de localização e histologia

tumoral, tamanho da lesão, presença de plano de clivagem, grau de ressecção tumoral, idade, comorbidades, alterações hormonais, hidroeletrólíticas e genéticas associadas, e a expertise do cirurgião (11, 13, 15, 23-31).

A Equação de Gompertz aponta para a tendência de uma curva de crescimento das células tumorais em função do tempo. Seu modelo matemático, representado no gráfico abaixo, Figura 1, demonstra uma curva de crescimento de função logística sigmóide das células tumores(32-35).

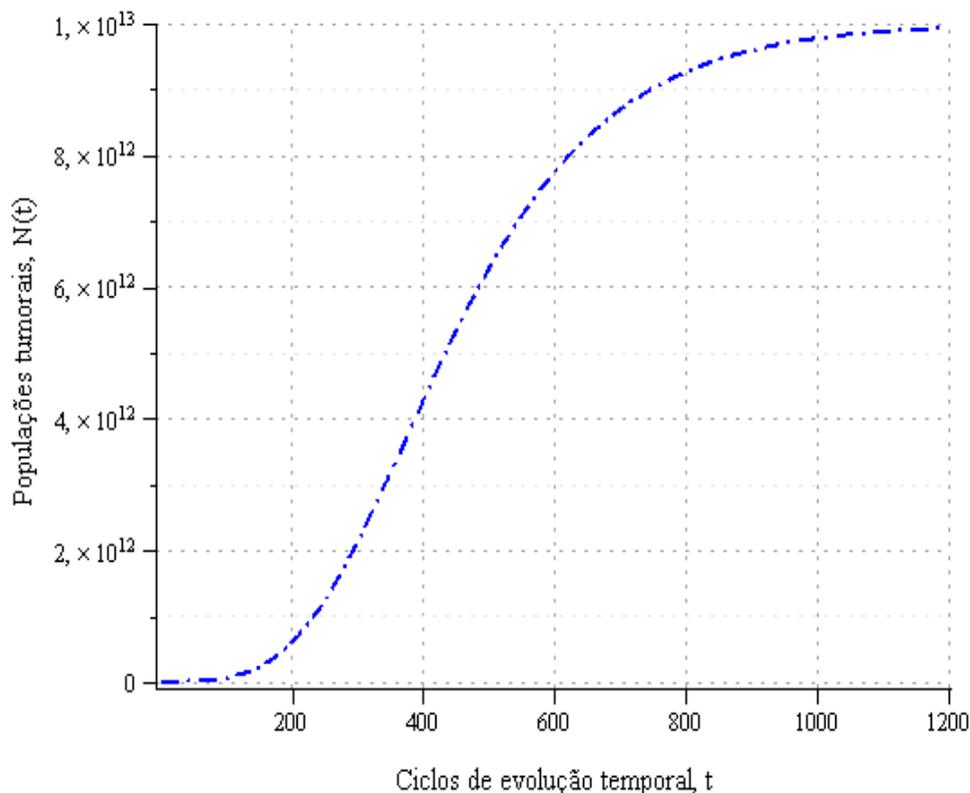


Figura 1 - Referente á Equação de Gompertz, que descreve a variação da população tumoral em função do tempo

É possível extrapolar a necessidade de exereses da massa tumoral, na tentativa de poupar os tecidos vizinhos dos efeitos deletérios de seu crescimento ou mesmo da invasão pelas células tumorais.

Os efeitos deletérios do aumento da pressão intrarraquiana são apontados pelos trabalhos de Langfitt(36-39). O gráfico da figura 2 mostra que, após esgotados os mecanismos de compensação, qualquer aumento da massa tumoral, acarreta um aumento exponencial da pressão com conseqüente falência das células nervosas.

Aqui lembramos ao leitor que tal mecanismo foi descrito para a cavidade intracraniana, no entanto como o espaço intrarraquiano é uma extensão direta do espaço intracraniano, podemos extrapolar que tal mecanismo também é aplicado às lesões que afetam esta cavidade.

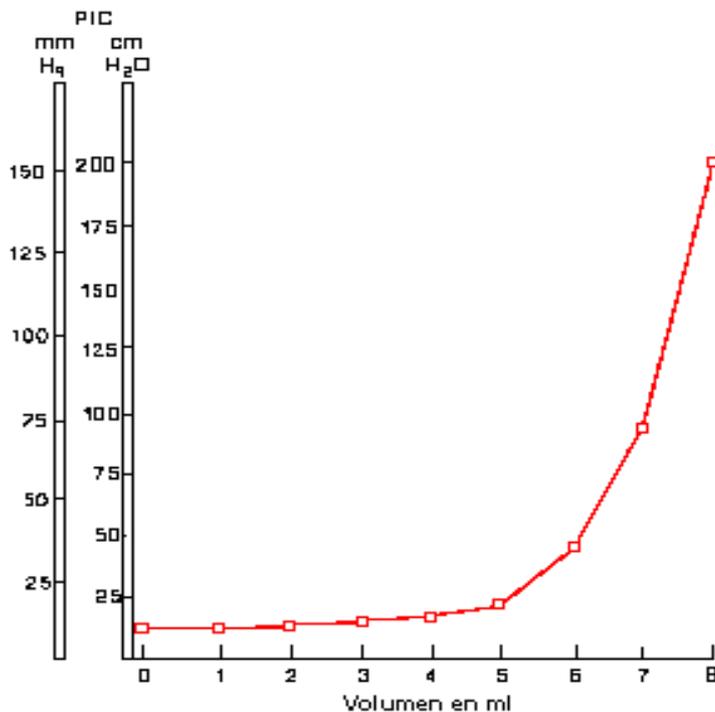


Figura 2- Exponencial de Langfitt, extrapolada para o espaço intrarraquiano, evidenciando comportamento da pressão intrarraquiana em função do aumento do volume tumoral. Fonte: La Agenda del Anestesiólogo, disponível em: <https://bit.ly/2tmV7pX>

Assim, com o intuito de melhor tratarmos estes pacientes, propiciando uma remoção tumoral completa sem, ou com o mínimo de déficit, maior autonomia em suas atividades habituais e laborais e menores índices de complicações neurológicas e/ou sistêmicas, vemos a necessidade de melhor entendermos sua epidemiologia, fisiopatologia, assim como identificar as comorbidades e alterações hormonais e hidroeletrólíticas associadas que possam influenciar neste resultado(11, 15, 20, 23, 27, 40, 41).

Considerando o exposto, a escala de Frankel (quadro 1) permite quantificar o déficit motor na lesão medular. Essa escala demonstra uma perda gradual da motricidade e da sensibilidade do paciente em cinco níveis (42-44).

Quadro 1 – Classificação de Frankel para quantificar a lesão medular

Classificação	Motricidade	Sensibilidade
A	Ausente	Ausente
B	Ausente	Presente
C	Presente, não útil	Presente
D	Presente, útil	Presente
E	Normal	Normal

Fonte: Escala de Frankel e colaboradores

De acordo com a proposta de Frankel, quanto maior o grau (ou seja, aproximando-se de E) melhor a sua condição de motricidade e sensibilidade, denotando uma função medular íntegra (42-44).

Neste estudo serão analisados os pacientes tratados que receberam o diagnóstico de lesão intrarraquiana neoplásica, baseados em exames de imagem e de anatomia patológica, operados no IHBDF. Esse é o hospital terciário da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SESDF), onde os pacientes com tais lesões são referenciados pelos demais hospitais e especialidades que compõe o Sistema Único de Saúde (SUS) no Distrito Federal.

1.1. Tumores extradurais

Trata-se de neoplasias primárias da coluna vertebral, localizadas dentro do canal raquiano, porém fora da dura-mater (1,5). Tais lesões representam cerca de 0,04% de todos os tumores, e, cerca de 10% dos tumores ósseos (45-48). Vale aqui

lembrar que embora não faça parte deste estudo, as metastases, são as lesões tumorais mais frequentemente encontradas neste local (48).

Em geral, há uma correlação entre a idade do paciente e a natureza benigna ou maligna da lesão; sendo que os tumores benignos são mais frequentes em pacientes abaixo dos 21 anos, enquanto que os tumores malignos são mais comumente encontrados em pacientes acima desta faixa etária (49, 50). Aqui também notamos uma forte relação da localização da lesão na vértebra, com a histopatologia da lesão, sendo as localizadas em sua porção anterior mais comumente de natureza maligna, enquanto as localizadas em seus elementos posteriores de provável natureza benigna (50, 51).

Classicamente a dor é a principal queixa desses pacientes, caracterizando-se por ser noturna, chegando muitas vezes a acordar o paciente. Segue-se à ela, o déficit neurológico que esta presente em cerca de 70% dos pacientes no momento do diagnóstico (49, 52).

Uma vez que os sinais e sintomas dos pacientes portadores de lesão neoplásica não são patognomônicos, à menor suspeita diagnóstica, devemos seguir com a investigação imagiológica com tomografia computadorizada e, principalmente, ressonância magnética da coluna vertebral (7, 47, 49). Ressaltamos aqui o papel da radiografia simples da coluna vertebral, pois apesar de seu limitado papel com baixa sensibilidade para o diagnóstico da lesão, são importantes para a avaliação da estabilidade da coluna vertebral quando realizada dinamicamente (47, 49, 50, 52).

Mais sensível e confiável que a radiografia simples da coluna vertebral, a tomografia computadorizada, permite uma melhor avaliação óssea em seus cortes com reconstrução nos diversos planos (sagital, coronal e axial), além de exercer importante papel no planejamento pré-operatório (47, 49).

A ressonância magnética é o exame de escolha para o diagnóstico e avaliação das lesões da coluna vertebral, pois incluem a visualização das partes moles, a capacidade de avaliar a extensão da compressão tumoral, e da infiltração do tecido nervoso pelo tumor (47, 49, 53) - Figuras 3, 4 e 5.

Os principais tumores benignos da coluna vertebral são osteocondroma, o osteoma osteóide, o osteoblastoma, o hemangioma, o cisto ósseo aneurismático, o tumor de células gigantes e o granuloma eosinofílico. Enquanto que os tumores malignos da coluna vertebral são geralmente infiltrativos e de crescimento rápido, sendo eles o

mieloma múltiplo, o plasmocitoma solitário, o osteossarcoma, o condrossarcoma, o sarcoma de Ewing, o cordoma e o linfoma. Ainda podemos encontrar em menor frequência os paragangliomas, hemangiopericitomas e angioliomas (46-48, 54).

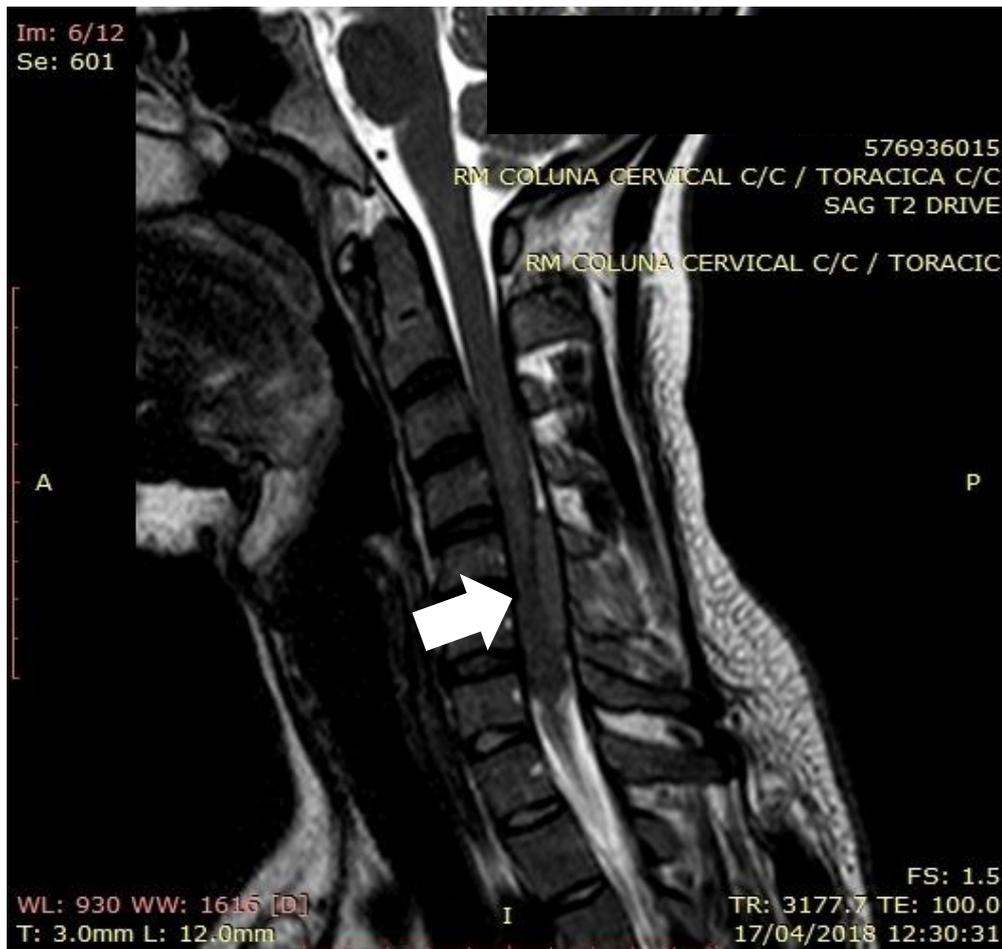


Figura 3 - Imagem de ressonância magnética de coluna cervical no plano sagital, que mostra lesão intrarraquiana, extradural com importante efeito de massa sobre a medula espinhal



Figura 4 - Imagem de ressonância magnética de coluna cervical no plano sagital, mostrando lesão intrarraquiana, extradural com importante efeito de massa sobre a medular espinhal



Figura 5 - Imagem de ressonância magnética de coluna cervical no plano axial, que evidencia lesão intrarraquiana, extradural com importante efeito de massa sobre a medular espinhal, com deslocamento da mesma para a esquerda

Uma vez feito o diagnóstico de uma lesão intrarraquiana extradural, é consenso que a mesma deva ser abordada, no intuito de prevenir e tratar as instabilidades e descomprimir os elementos neurais na presença de déficit neurológico, podendo propiciar a cura (50, 55, 56) - Figuras 6, 7 e 8. No entanto, há condições onde a cura não é alcançada sendo a cirurgia um tratamento a ser complementado com o tratamento adjuvante (56). Vale lembrar que esses pacientes são propensos a desenvolver instabilidades na coluna vertebral, sendo comum a utilização de sistemas de fixação com artrodese (50, 55, 56).

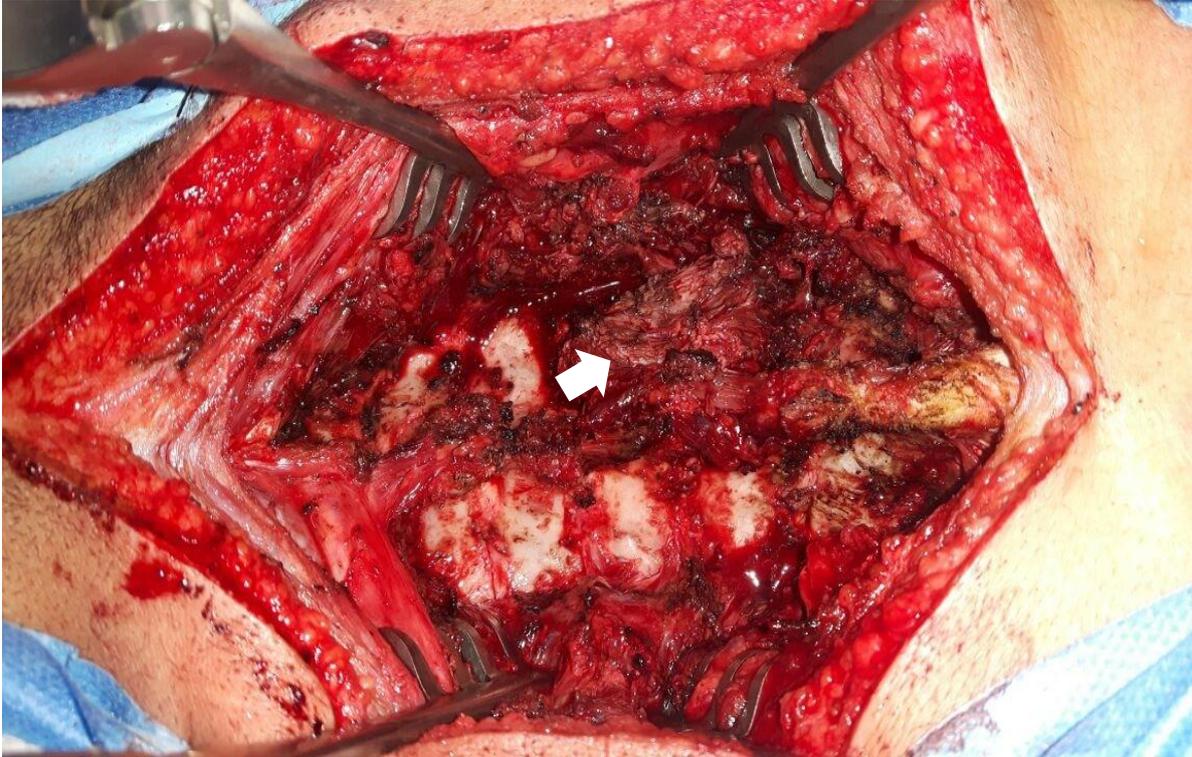


Figura 6 – Imagem do transoperatório de tumor intrarraquiano, extradural, que evidencia a lesão tumoral fora do espaço raquiano, sobre as lâminas transversas

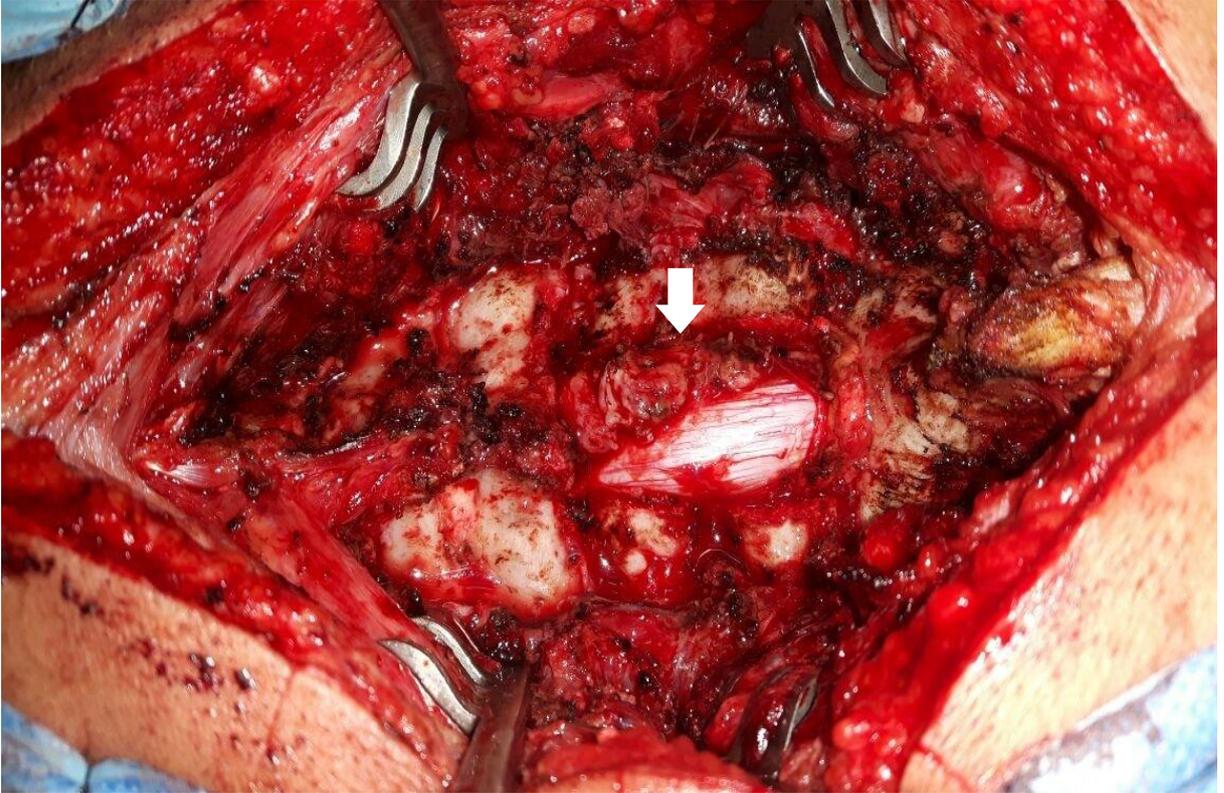


Figura 7 - Imagem evidenciando lesão intrarraquiana, extradural após a remoção das lâminas transversas, Sendo possível observar volumosa lesão extradural comprimindo a duramater e o seu conteúdo

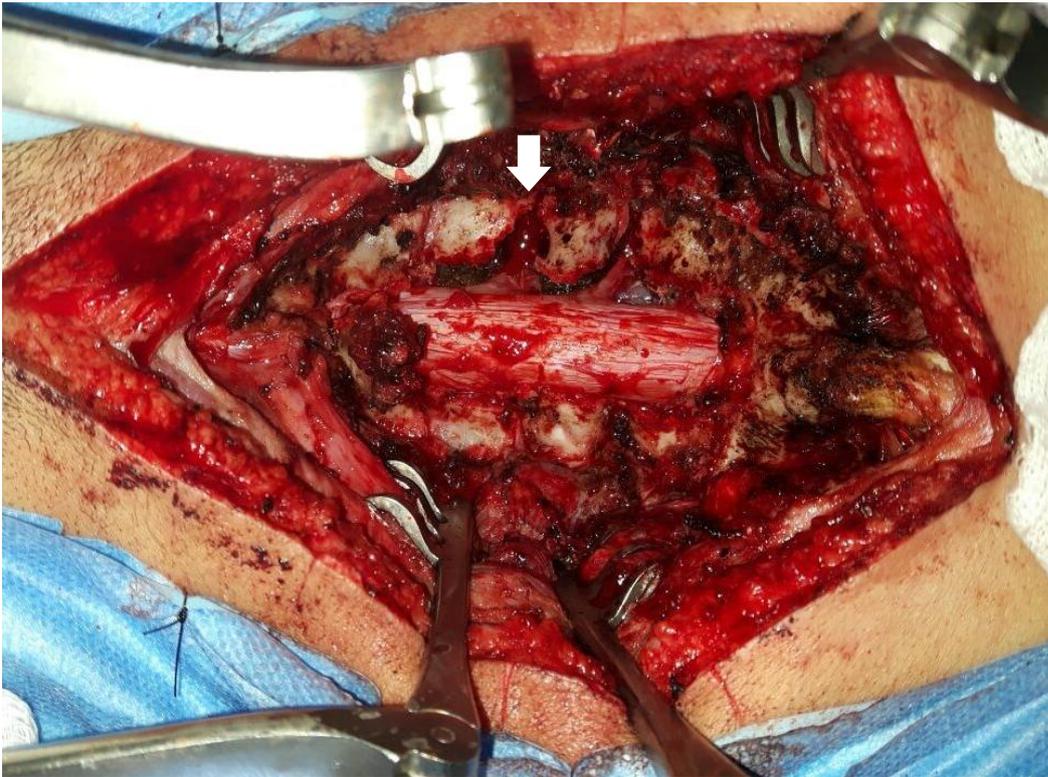


Figura 8 - Evidenciando dura-mater e seu conteúdo, assim como as raízes mistas, descomprimidas após a exeresse de linfoma

1.2. Tumores intradurais-extramedulares

Compõem a maior parte dos tumores IDEM, em sua maioria são histologicamente benignos (57, 58). Em adultos, os tumores da bainha nervosa, aqui referidos como schwannomas, e os meningiomas são responsáveis por cerca de 80% a 90% dos tumores intradurais-extramedulares e os ependimomas por cerca de 15% (57, 58).

Uma pequena porcentagem dos tumores intradurais-extramedulares (5%), é de grande variedade de lesões tumorais benignas neoplásicas, ou não, tais como: tumores e lesões císticas resultantes de defeitos da embriogênese, tais como cistos dermóides e epidermóides, cistos neuroentéricos, lipomas e teratomas (57, 59); os raros gangliogliomas que se originam da crista neural; lesões não neoplásicas, tais como, cistos aracnóides, malformações arteriovenosas e aneurismas

intraespinhais; lesões inflamatórias como a sarcoidose, tuberculomas, empiemas subdurais e neurocisticercose (59).

Igualmente raras são as lesões neoplásicas IDEM malignas como a meningite carcinomatosa, metástases de tumores intracranianos malignose, por fim, os tumores malignos da bainha nervosa vistos nos casos de neurofibromatose tipo I e II(60).

Tendo em vista os mais freqüentes tipos histológicos dos tumores intradurais-extramedulares, daremos destaque aos principais, os quais serão detalhados na sequência.

Meningiomas

Trata-se de uma das mais frequentes neoplasias localizadas no compartimento intradural-extramedular da coluna, com índice de incidência variando de 25 a 46% (27, 58, 61). Ocorrem mais comumente entre a quinta e oitavas décadas de vida, sendo as mulheres mais acometidas (80%) (58). Há autores que identificaram receptores hormonais nestes tumores (62, 63). Aproximadamente, 90% têm localização exclusivamente intradural-extramedular, no entanto, cerca de 10% têm localização extradural, ou ambas (extradural e intradural-extramedular) (64, 65).

O segmento torácico é acometido em cerca de 80% dos casos e localizam-se dorsal ou dorso lateralmente (64, 65). No segmento cervical estão localizados cerca de 15%, sendo o cervical alto mais frequente. Nessa região ou na região do forame magno, eles estão ventralmente localizados (64). As regiões cervicais baixa e lombar são raramente afetadas (64, 65).

São neoplasias benignas, com as variantes transacional e psamomatosa sendo as mais frequentes, como ilustrado nas figuras 9 e 10. Os meningiomas agressivos, angioblástico, assim como os hemangiopericitomas e as degenerações malignas são extremamente raros(59).

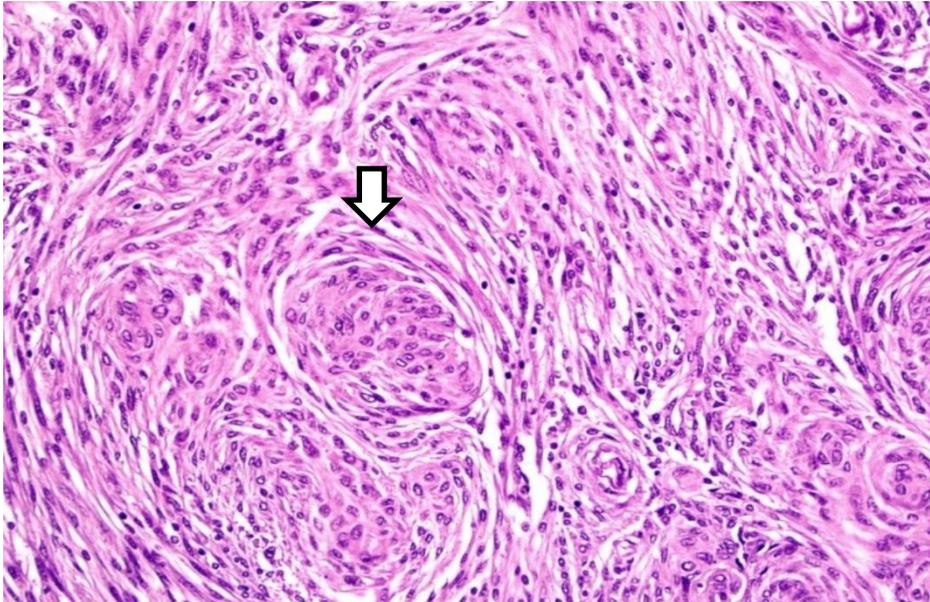


Figura 9 - Meningioma transicional com enovelados e lóbulos de células de padrão transicional. HE, 100 x

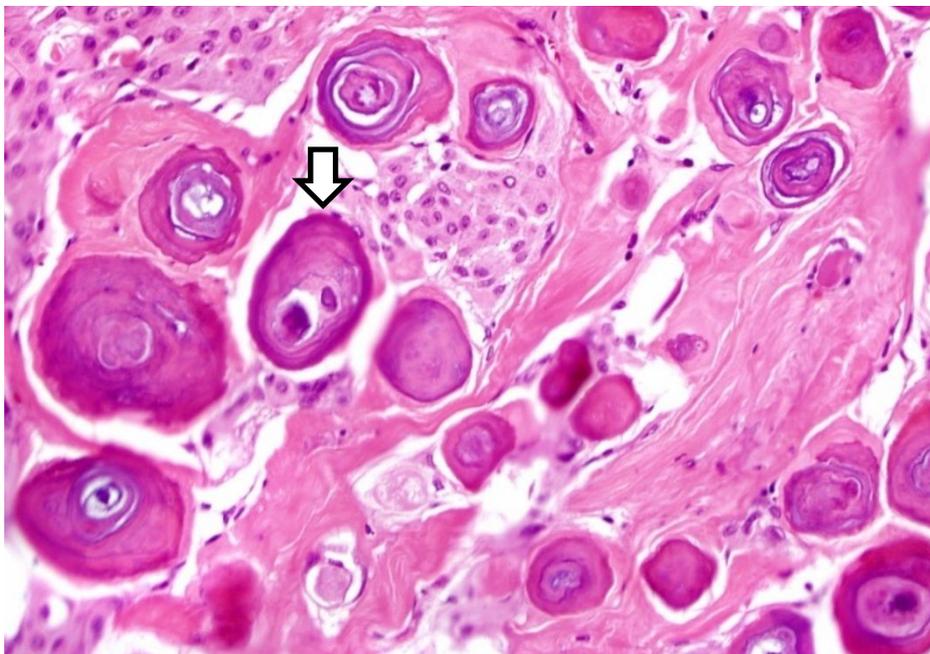


Figura 10 - Meningioma psamomatoso com corpúsculos lamelados eosinofílicos ou discretamente basofílicos de permeio. HE, 200x

São lesões bem circunscritas, facilmente separado do tecido nervoso adjacente, como mostrado na figura 11. São originados a partir das células das vilosidades aracnóideas das meninges, embora fibroblastos durais e da pia também tenham implicação em sua gênese. Essa origem explica sua localização em áreas de dobras destas vilosidades – predominantemente lateral, na coluna torácica e ventral na cervical alta.

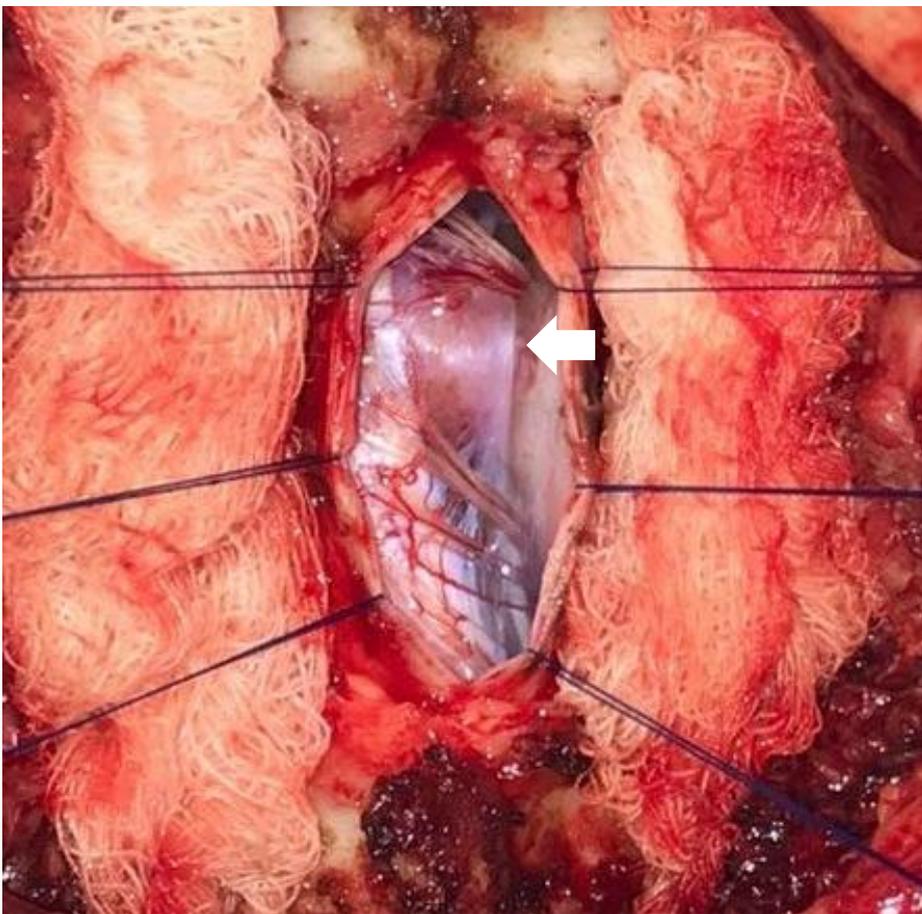


Figura 11 - Imagem intraoperatório de meningioma cervical, evidenciando a lesão neoplásica deslocando a medula lateralmente para a esquerda e as raízes posteriores sobre o tumor; a lesão tumoral, é bem distinta e separada da medula, não havendo invasão do tecido nervoso

Ainda vale lembrar dos meningiomas do forame magno, figuras 12 e 13, que serão incluídos no presente estudo, por se localizarem em região de transição (66). Observa-se predominância da variedade meningotelial, sendo a localização anterior a mais comum. Podem ascender para a cavidade intracraniana, causando sintomas e sinais de compressão do tronco cerebral, assim como hidrocefalia e a peculiar tetraplegia em U, comumente observada nestes pacientes (66).



Figura 12 - Meningioma de forame mágn, corte sagital, antes da cirurgia



Figura 13 - Meningioma de forame mágnio, corte axial, antes da cirurgia

Devido ao seu crescimento, podem deslocar estruturas importantes, como as artérias vertebrais e seus principais ramos, além dos pares cranianos baixos.

O acesso cirúrgico a estes tumores depende da sua localização e da sua relação com as estruturas vizinhas, podendo ser dorsal, ventral, lateral ou combinada (66). O tratamento cirúrgico com completa remoção do tumor é o ideal e preconizado, figuras 14 e 15. No entanto, a exérese total nem sempre é possível devido, principalmente, à sua localização. Um acesso posterior com laminectomia ou laminotomia, permite ao cirurgião a exérese da maioria dos meningiomas. Em algumas ocasiões, há necessidade de outros acessos: laminectomia unilateral e facectomia para os tumores excentricamente localizados; costotransversectomia ou abordagem extracavitária lateral, para os tumores torácicos localizados ventralmente; “*Far lateral*” para os tumores do forame magnum ventrais (66). A abordagem por via anterior, também é descrita, sendo apropriada para os pequenos

tumores e lesões vasculares. No entanto, na maioria dos casos, são desnecessárias(66).



Figura 14 - Imagem pós-operatória da paciente com meningioma de forame magno das figuras 10 e 11, após exeresse completa da lesão neoplásica

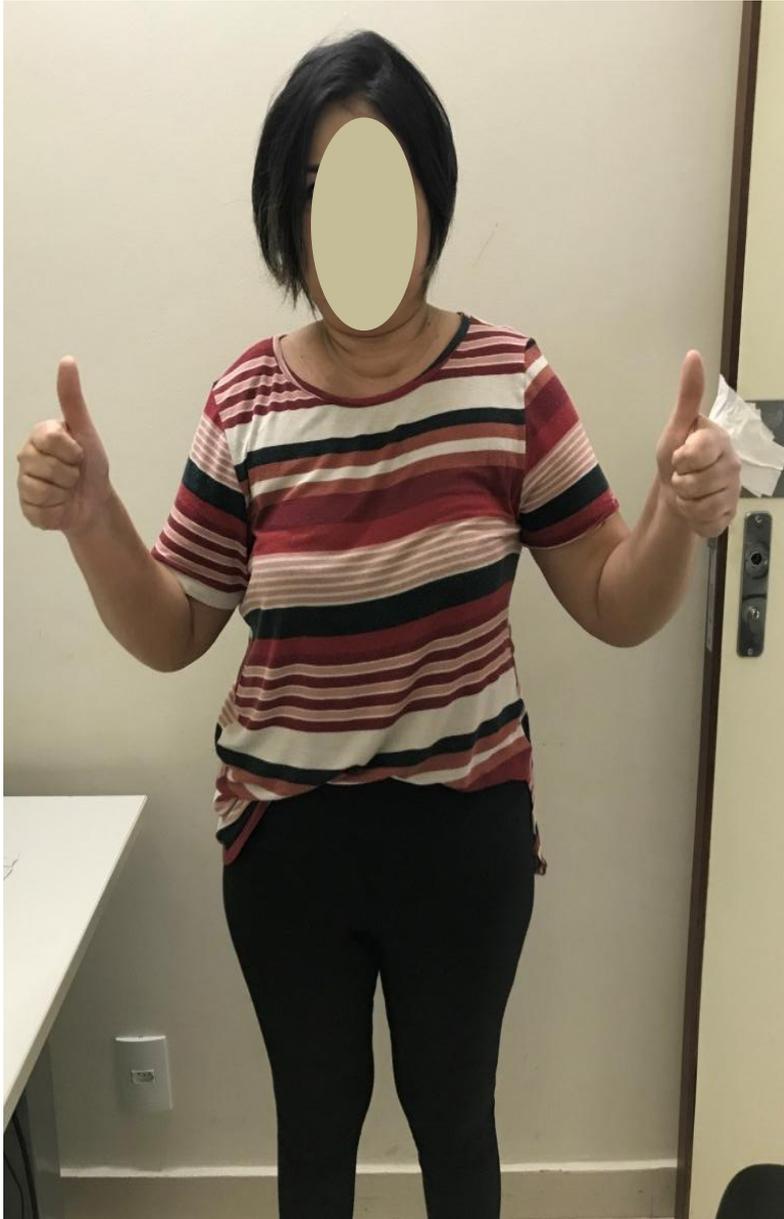


Figura 15 - Paciente da figura 14, no pós-operatório recente, evidenciando ausência de déficit motor, após exérese completa da lesão

Uma controvérsia no tratamento dos meningiomas é o aplicado à sua base de implantação na dura-máter. Há autores que preconizam a remoção da dura afetada com reconstrução com enxerto da fáschia toracodorsal, ou substitutos. Já outros preferem preservar a dura após coagulação da mesma. Segundo o clássico trabalho de Solero e colaboradores (67), não há diferença na taxa de recorrência entre os dois tipos de tratamento, ficando a critério do cirurgião e da localização da lesão a opção

de tratamento, recomendando-se ressecar a dura e substituí-la com enxertos tumores dorsais e laterais; enquanto que nos tumores localizados anteriormente seria melhor proceder a coagulação (57, 58, 68-72).

No geral, a taxa de recorrências de meningiomas é em torno de 10% à 15% em 10 anos, nos tumores completamente ressecados (68, 72), chegando até à 32% após quinze anos de acompanhamento (72). A radiocirurgia é usada em casos em que não foi possível a remoção completa da lesão, como também nos casos de recidiva após a reoperação (64, 65, 68, 73, 74).

Tumores da bainha nervosa (Schwannomas)

Os tumores da bainha nervosa são, quase que invariavelmente, neoplasias benignas que envolvem os elementos de sustentação dos nervos periféricos, assim como os meningiomas, sendo um dos mais comuns tumores intradurais-extramedulares, ocorrendo em cerca de 25% a 40% dos casos (57, 58, 60, 69, 72). O pico de incidência está por volta da quarta à sexta década de vida, sendo que homens e mulheres são igualmente acometidos (75). Estes tumores têm sua origem nas raízes sensitivas dorsais da medula (76, 77), não sendo observada predileção por qualquer segmento da coluna, sendo que cerca de 70% a 75% têm localização intradural-extramedular; 15% localizam-se tanto extradural como intradural-extramedular – também chamado em ampulheta ou halteres (*dumbbell*); outros 15% são exclusivamente extradurais e menos que 1% são intramedulares e penetram na medula através da bainha nervosa perivascular, acompanhando os vasos sanguíneos (57, 58, 60, 69, 72, 78). A neurofibromatose está associada aos tumores da bainha nervosa em cerca de 35 a 45% dos casos, sendo descrito de 4 a 11% de degeneração sarcomatosa (25, 29).

Os tipos principais de tumores da bainha nervosa são: os schwannomas (também conhecidos como neurinoma ou neurilenoma) e os neurofibromas, ambos correspondem a cerca de 80 a 95% dos tumores da bainha nervosa. A célula de Schwann é o elemento com proliferação neoplásica em ambas as lesões (58). Os ganglioneuromas e neurofibrossarcoma são raras neoplasias malignas dos tumores da bainha nervosa (58).

Muitas vezes os tumores da bainha nervosa são diferenciados em schwannomas ou neurofibromas, podendo ser tão somente referidos como Schwannomas (58).

Os schwannomas são lesões benignas, lobuladas, macroscopicamente encapsuladas, bem circunscritas, arredondadas ou ovais, que envolvem as raízes dos nervos espinais ou cranianos, podendo ser solitários ou múltiplos, sendo que, quando múltiplo, está invariavelmente associado a neurofibromatose tipo II (58,75, 76, 77).

À microscopia nota-se que as fibras nervosas não atravessam o tumor estando confinadas em sua cápsula, muitas vezes comprimidas e achatadas. Isso torna possível a exérese tumoral com preservação destas fibras, porém em tumores grandes, onde não é possível separar as fibras da cápsula, há a necessidade de amputação dessas raízes (58). Como mostrado nas figuras 16 e 17, é importante salientar a notória distinção entre seus componentes celulares, onde observamos células em fusão densamente agrupadas e altamente ordenadas – Tipo A de Antoni. Com frequência observamos hemorragias e degeneração cística no interior destes tumores.

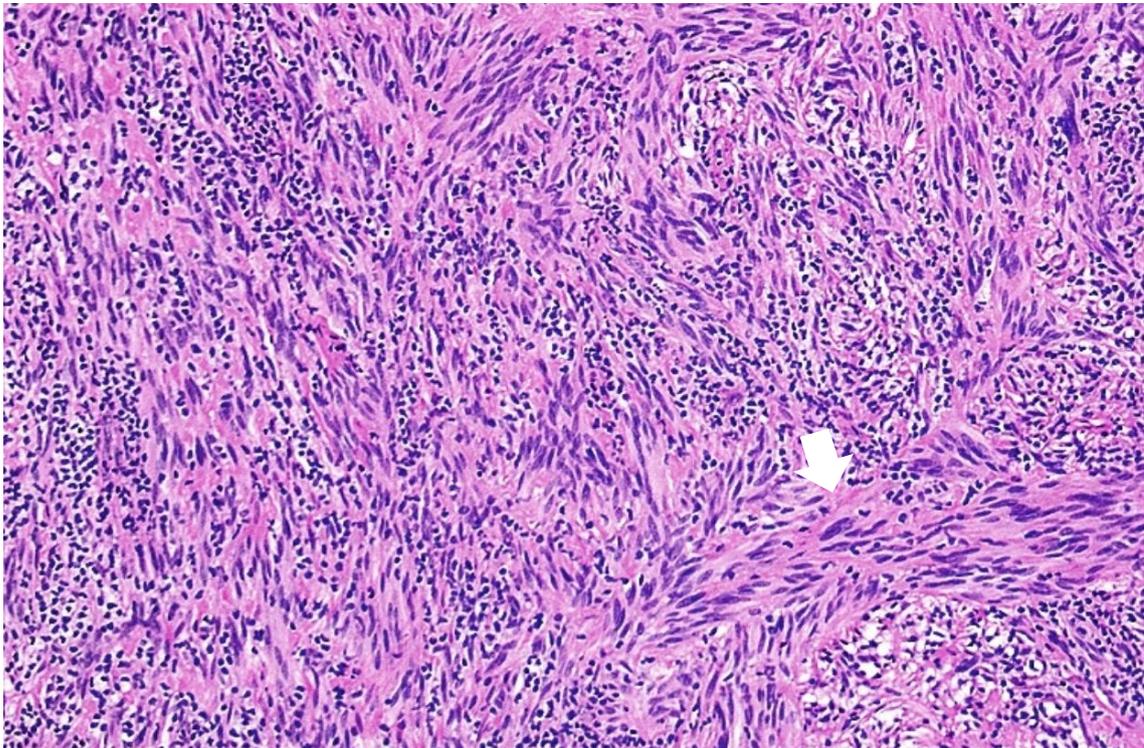


Figura 16 – Schwannoma- neoplasia fusocelular arranjada em fascículos ou enovelados, composta predominantemente por Antoni A. HE, 100x

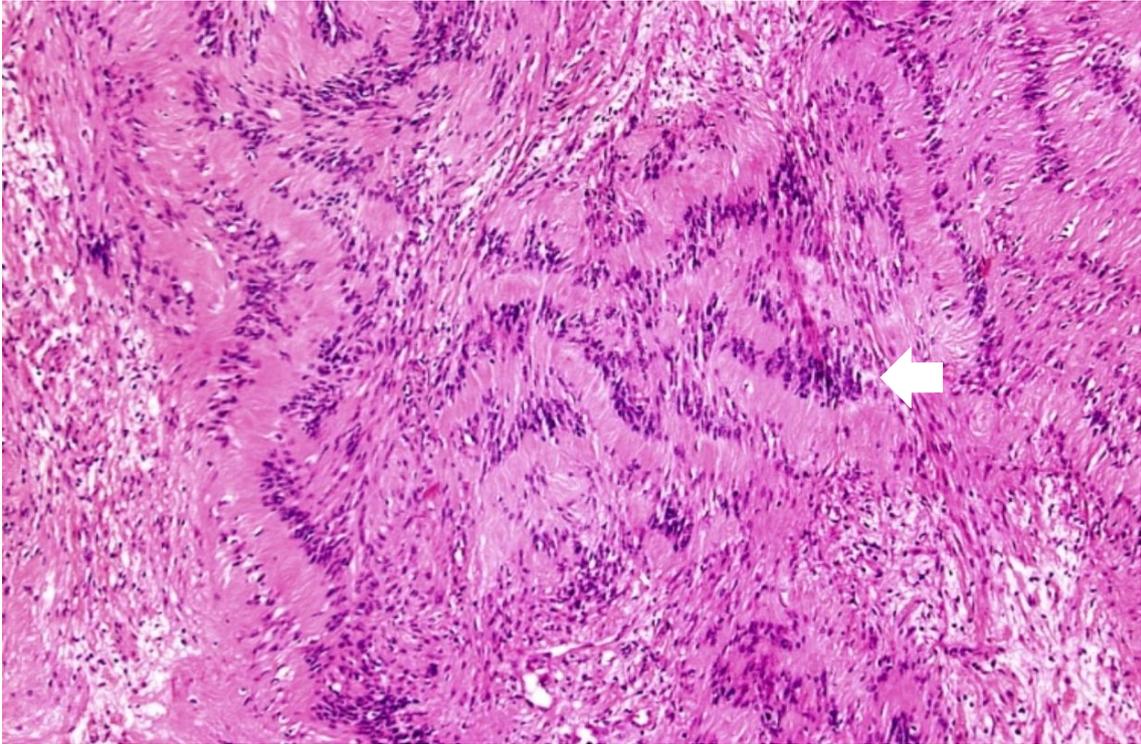


Figura 17 – Schwannoma- neoplasia fusocelular com arranjos do tipo Verocay. HE, 100x

Os neurofibromas também são lesões benignas, não-encapsuladas, fusiformes, porém menos bem-delineadas que os schwannomas(58), que são compostas tanto por células de Schwann como também por fibroblastos, onde notamos a presença de fibras nervosas no estroma tumoral o que, muitas vezes, torna a preservação de tais fibras impossível no transoperatório.

As lesões podem ser únicas, porém mais comumente são múltiplas , figura 18, envolvendo vários segmentos da coluna vertebral, sendo fortemente associadas à doença de von Recklinghausen. Não raro, estas lesões apresentam-se em forma de halteres envolvendo tanto o segmento intradural, como extradural, causando alargamento do forame interespinhal à radiografia simples (7, 58). Assim como no schwannoma, a cirurgia radical com completa remoção cirúrgica é o tratamento ideal e curativo (58, 70, 72, 79, 80).

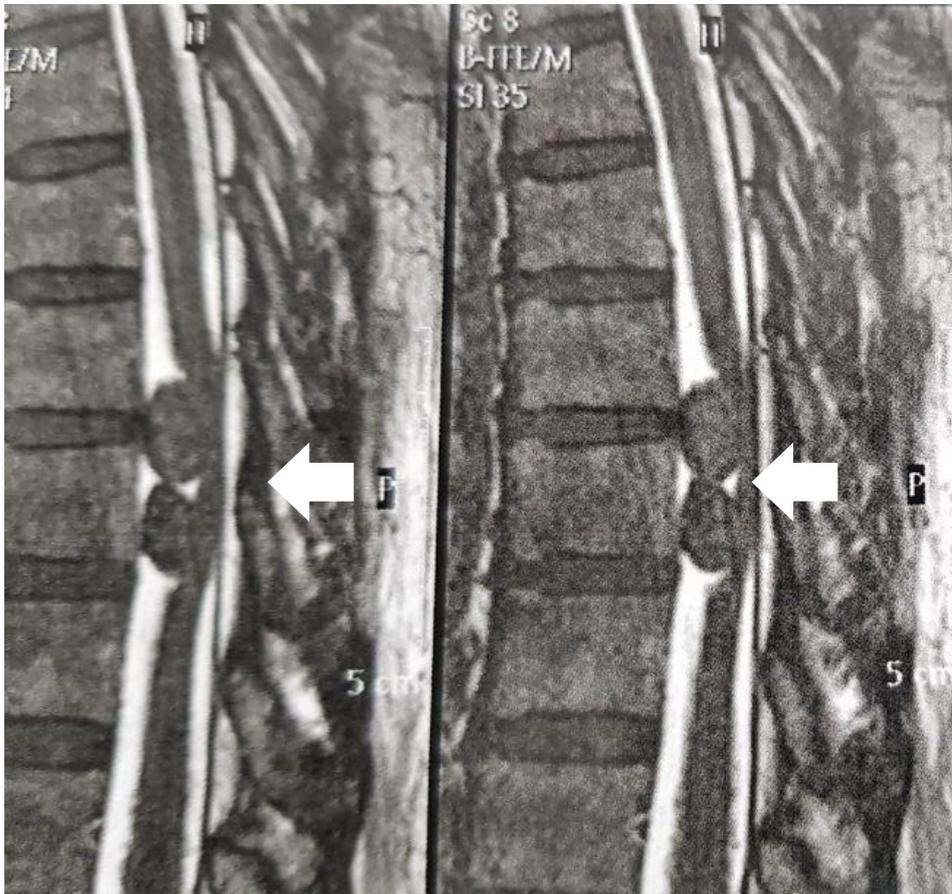


Figura 18 - Imagem de ressonância magnética de coluna lombar nas ponderações de T2, sem contraste, no plano sagital, evidenciando lesão neoplásica em região torácica, intra-dural extramedular, bilobulada, compatível com schwannoma

É importante ressaltar que, na abordagem cirúrgica para os schwannomas e neurofibromas, a laminectomia ou laminotomia, com durotomia, seguida da dissecação do tumor de sua cápsula e exérese tumoral, na maioria das vezes são factíveis pelos motivos acima mencionados. No entanto, há casos onde faz-se necessária abordagem por via anterior, póstero-lateral, ou combinada. Também é citado casos em que devemos proceder a artrodese da coluna, seja ela anterior ou posterior, devido à retirada de corpos vertebrais, ou facetas que podem comprometer a sua dinâmica (23, 58, 70, 72, 79, 80) - Figuras 19, 20 e 21.



Figura 19 - Imagem de ressonância magnética de coluna lombar com contraste, em corte sagital, evidenciando lesão intrarraquiana compatível com schwannoma



Figura 20 - Imagem de ressonância magnética de coluna lombar, com contraste, em corte axial, evidenciando lesão intrarraquiana compatível com schwannoma

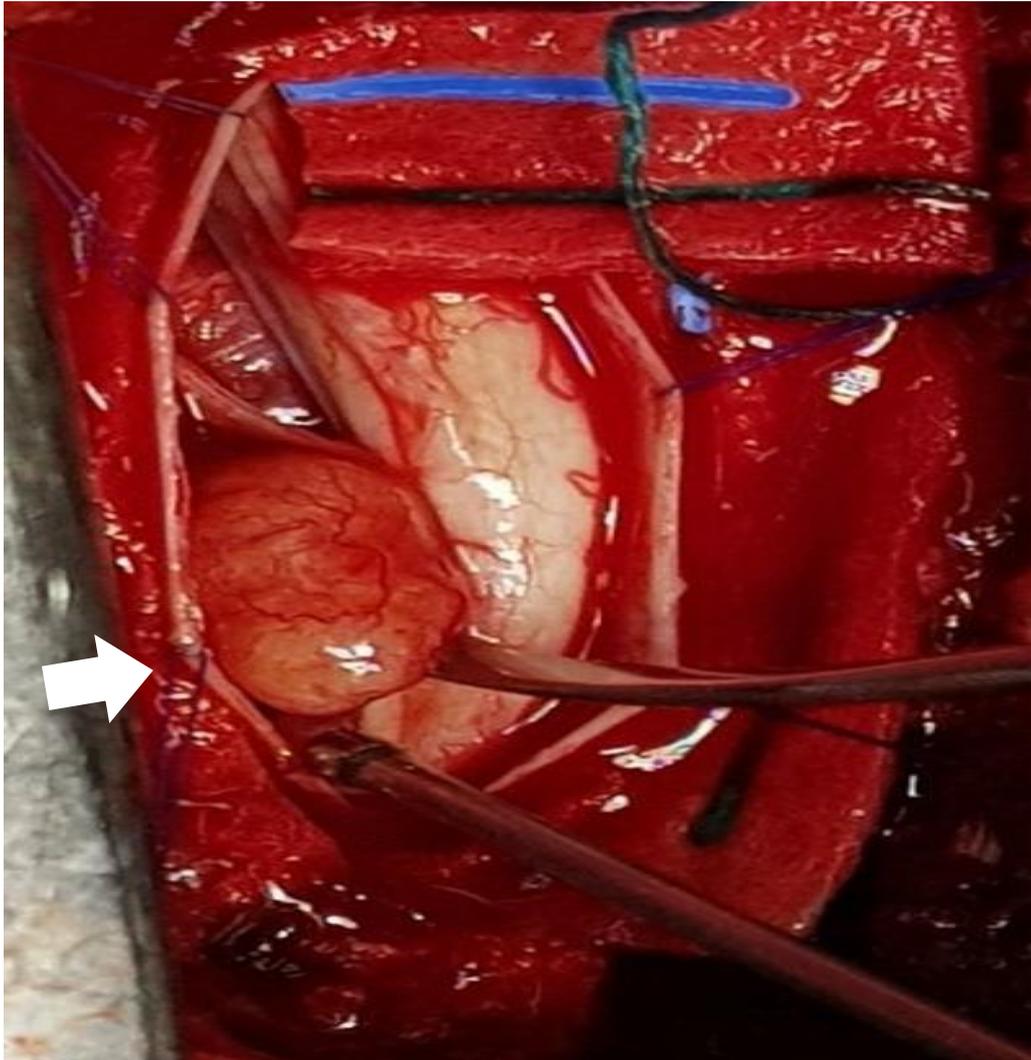


Figura 21 - Imagem de trans-operatória de paciente do exame das figuras 17 e 18, evidenciando exegese de lesão compatível com scwanoma na região torácica

Mais frequente nos neurofibromas, porém também observado no schwannomas, as vezes há a necessidade de amputação de uma ou mais raízes da medula, e isto ainda permanece um ponto controverso na literatura. Alguns autores preconizam exérese parcial da lesão, o que alivia os sintomas e não compromete a função, enquanto outros optam pela retirada radical do tumor, porém com o sacrifício dessas raízes (23, 58, 72, 79, 80). Apesar da controvérsia, há uma tendência na exérese tumoral completa com remoção das raízes envolvidas. Os déficits associados à amputação das raízes são, predominantemente, sensitivos e mínimos devido à sobreposição entre as fibras (23, 58, 72, 79, 80). Os tumores completamente ressecados são tidos como curados e baixos índices de recidiva

(menor que 10%) são observados. As recidivas estão frequentemente associadas à neurofibromatose, não sendo associadas à ressecção cirúrgica, mas sim a fatores intrínsecos à patologia de base(23, 58, 72, 79, 80).

Para aqueles pacientes que apresentam lesões múltiplas, principalmente os neurofibromas – na neurofibromatose I, vale lembrar, que a cirurgia não é curativa, que se trata de medida paliativa para aliviar os sintomas dos níveis comprometidos(58, 81).

Ependimomas

São tumores derivados das células ependimárias do epitélio de revestimento do sistema ventricular. Tais células são normalmente encontradas, tanto no canal central da medula, assim como no *filumterminale*, derivando, proporcionalmente, tumores nos compartimentos intradurais-extramedulares e intramedulares, 50% cada(82-85). Tem um pico de incidência da terceira à quinta década de vida e é discretamente mais frequente no sexo masculino(83, 84, 86, 87).

Os ependimomas são subdivididos em três tipos histológicos: celular, papilar e mixopapilar. Embora qualquer desses tipos possa ocorrer na região do *filumterminale* e cauda equina, o subtipo mixopapilar é o mais frequente nessa localização. Sua arquitetura histológica consiste de arranjos papilares de células cuboidais ou colunares envolvendo o tumor, com centro vascular e fibroso de tecido conectivo, conforme mostrado nas figuras 22 e 23. Em populações jovens, estes tumores costumam ter um comportamento biológico mais agressivo (83, 87).

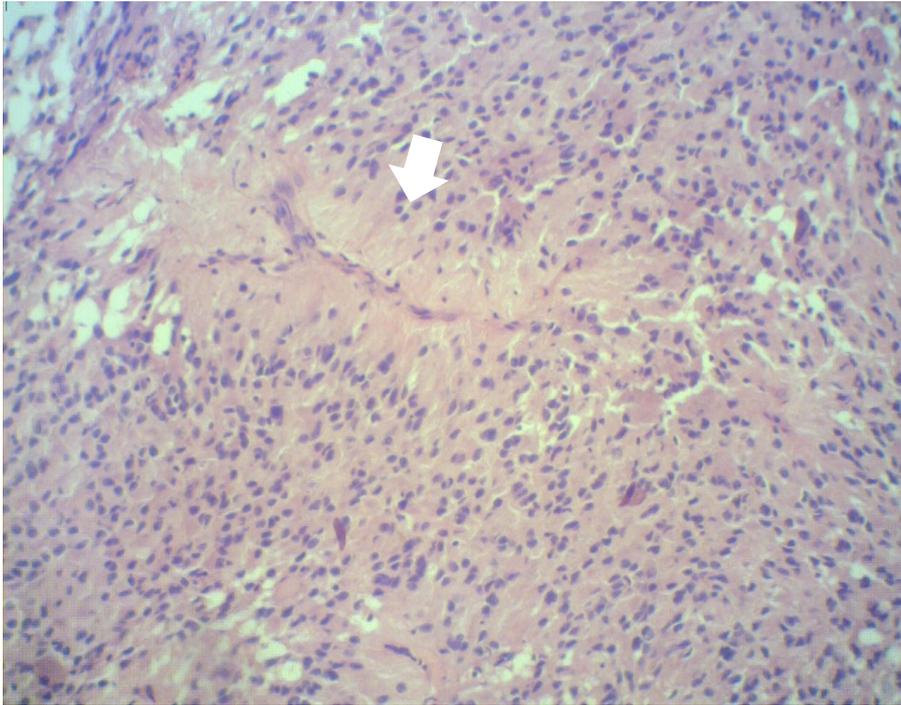


Figura 22 - Disposição perivascular das células, formando pseudorosetas perivasculares. HE, 100X

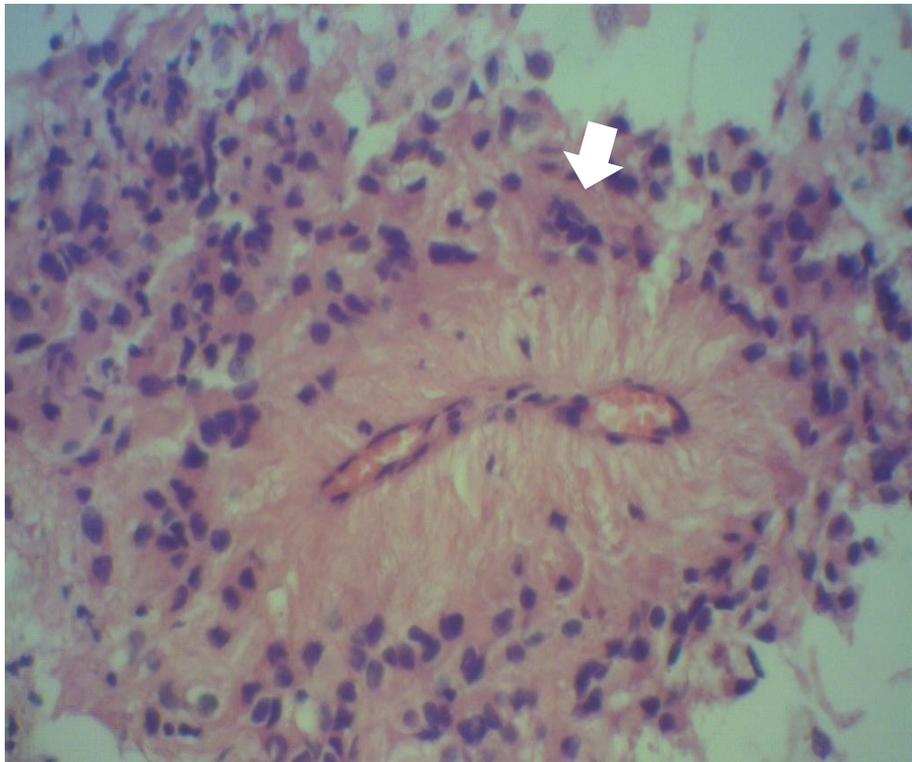


Figura 23 - Detalhe de pseudoroseta perivascular. HE, 200X

Uma peculiaridade no diagnóstico dos ependimomas é o tempo prolongado dos sintomas até o diagnóstico, fato que vem diminuindo nos dias atuais devido a maior facilidade na realização da ressonância magnética (83, 87, 84, 85, 88, 89) - figura 24, 25 e 26.



Figura 24 - Imagem de ressonância magnética de transição toraco-lombar, no plano sagital, sem contraste, evidenciando extensa lesão intrarraquiana, compatível com epêndimoma, a qual se estende desde a região torácica até à região lombar baixa



Figura 25 - Imagem de ressonância magnética de transição toraco-lombar, no plano sagital com contraste, evidenciando lesão intrarraquiana captante de contraste, compatível com epêndimoma



Figura 26- Imagem de ressonância magnética de transição toraco-lombar, no plano axial, com contraste, evidenciando lesão intrarraquiana captante de contraste, compatível com epêndimoma

O tratamento ideal recomendado para estas neoplasias é a completa remoção microcirúrgica, com retirada em bloco do tumor (83, 87, 89-94). No entanto, isto depende do tamanho do tumor, assim como de sua relação com as raízes da cauda equina e a possibilidade de envolvimento das raízes pelo tumor (83, 87, 89-95). Após remoção total a recorrência é rara. Nas figuras 27, 28, 29 e 30 a seguir, são mostradas algumas peculiaridades na cirurgia destes tumores.

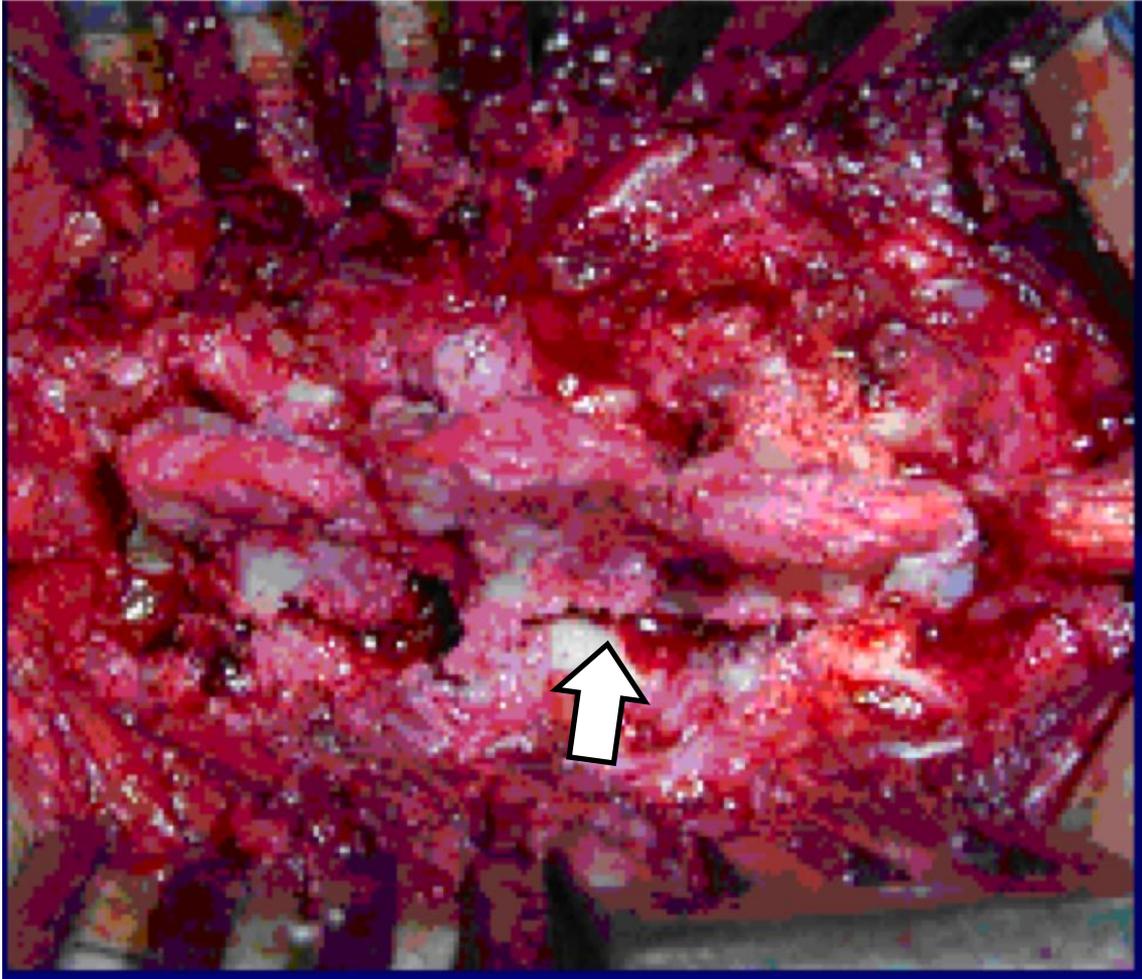


Figura 27 - Fotografia transoperatória de ependimoma de *filumterminale*, evidenciando laminotomia lombar nos níveis envolvidos

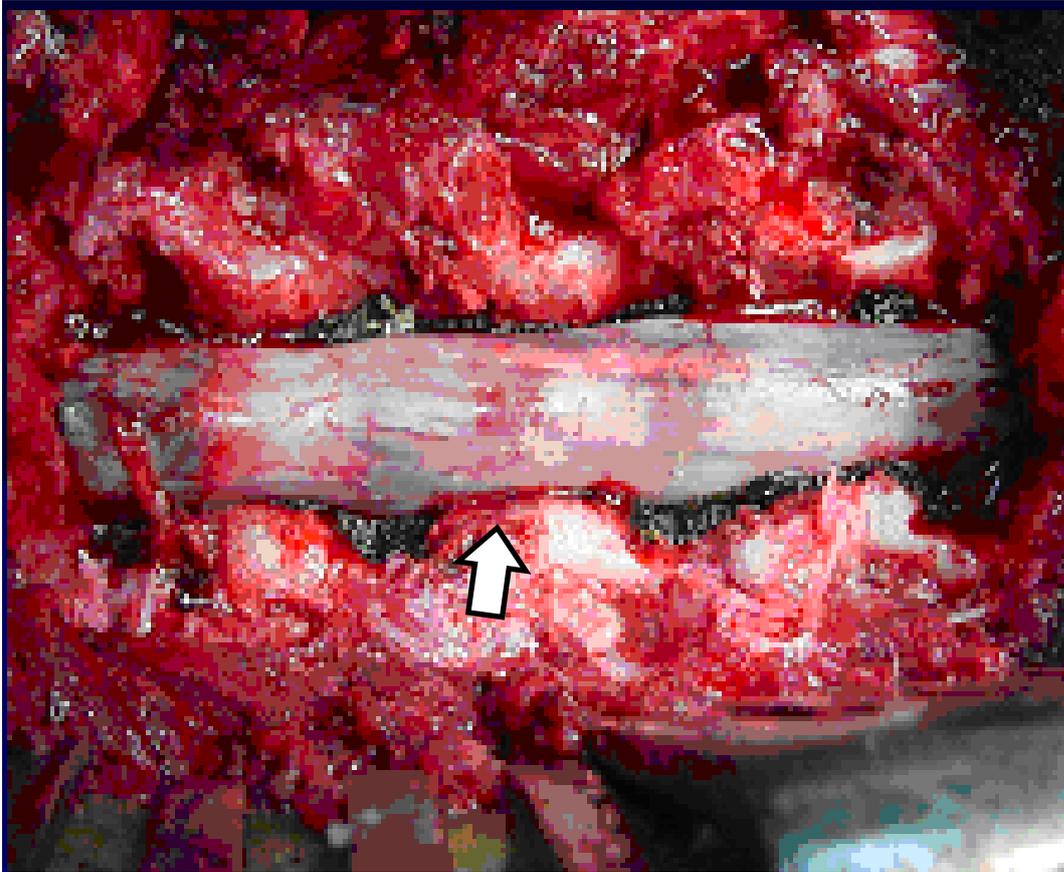


Figura 28 - Fotografia evidenciando aspecto da dura-máter repleta de tumor compatível com ependimoma em seu interior

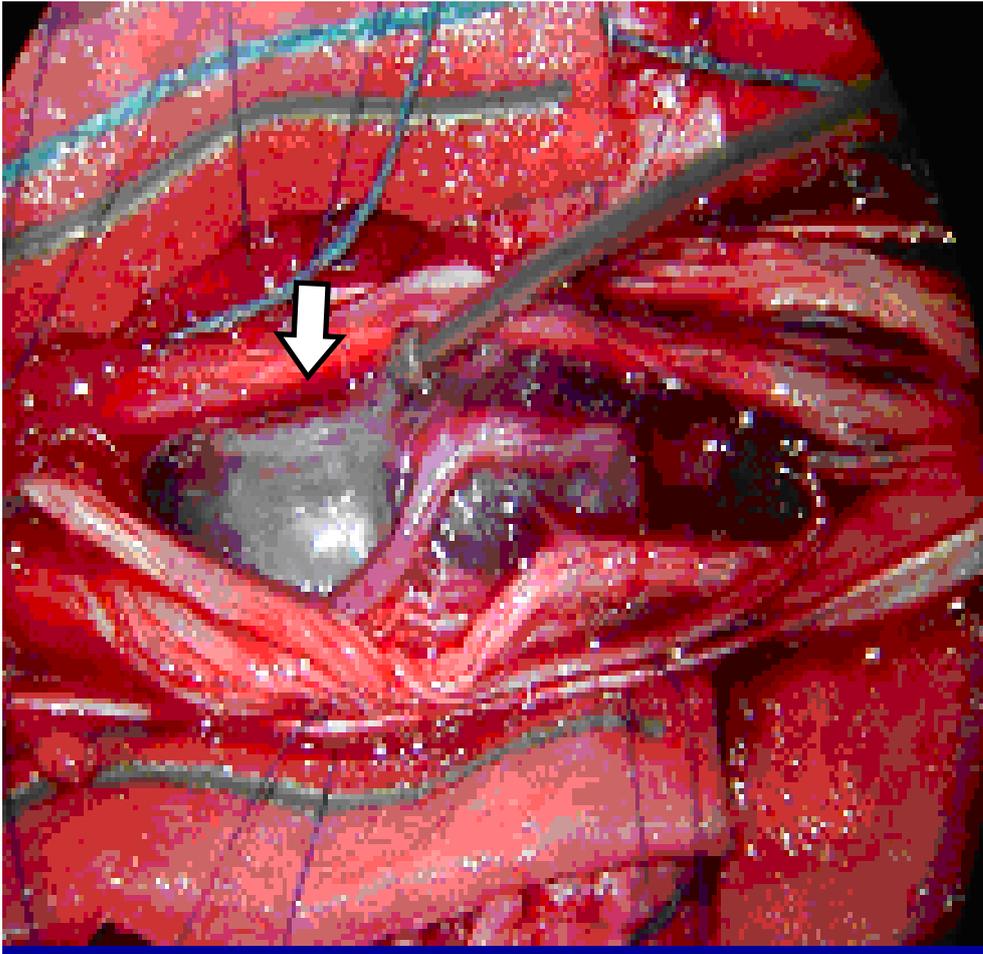


Figura 29 - Aspecto tumoral após a abertura da dura com tumoração enegrecida, friável e sangrante, distinta da cauda equina

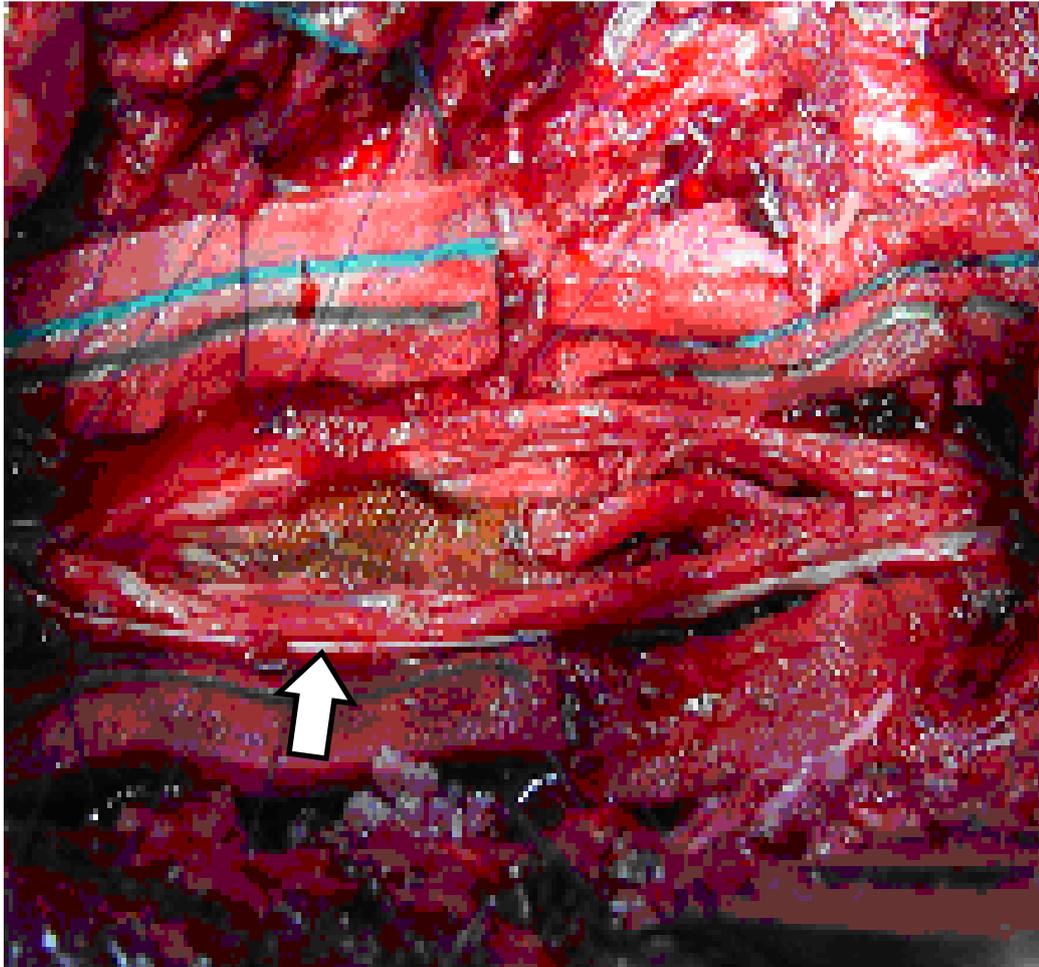


Figura 30 - Aspecto da dura-máter e cauda equina após a completa ressecção tumoral do caso apresentado na figura 29

A exérese total é especialmente difícil nos tumores grandes, pois por estarem presentes por longo período de tempo, podem apresentar disseminação metastática para o neuroeixo através do líquido e pelo espaço subaracnóideo; além disso, são, em geral, tumores não encapsulados, friáveis e estendem-se para os recessos aracnóides da cauda equina, o que torna obrigatória a ressecção por fragmentos e, às vezes, incompleta, sendo relatado até 20% de recorrência nesses casos (26, 30).

Embora o papel da radioterapia pós-operatória no tratamento dos ependimomas seja controverso (12, 19, 27, 96), existem evidências de que haja controle da patologia, a longo prazo, em alguns pacientes(83, 87, 89-94,). Os tumores biologicamente agressivos, bastante comuns em pacientes jovens, que apresentam recorrência precoce, podem ser tratados com radioterapia. Casos onde sabidamente não foi realizada a ressecção completa do tumor, ou onde há

disseminação pelo líquido, a radioterapia está indicada como modalidade adjuvante de tratamento (96).

1.3. Tumores Intramedulares

Os tumores intramedulares têm origem nas células de sustentação da medula espinhal ou nas células nervosas, correspondem a cerca de 3 a 10% dos tumores do sistema nervoso central, ou cerca de 25% dos tumores da medula espinhal (97-99). A idade habitual de apresentação é entre os 40 e 60 anos (3, 5, 100).

Os epêndimomas, representam cerca de 45%, enquanto que os astrocitomas, também chamados de gliomas representam cerca de 35% desses tumores, sendo os tumores intramedulares mais comuns (27, 101). Outros tipos tumores perfazem cerca de 20% dos tumores intramedulares e são eles: hemangioblastomas, lipomas, cistos dermóides e epidermóides, teratomas, neuroblastomas e tumores mistos (101). Vale ressaltar que as metástases para o compartimento intramedular são extremamente raras (6).

Embora sua etiologia permaneça desconhecida, observa-se que há correlação com a neurofibromatose tipo I e II, assim como os hemangioblastomas na Doença de Von Hippel-Lindau (102).

Sua apresentação clínica baseia-se na dor axial e parestesias, estando presente em cerca de 50 a 90% dos casos. Na evolução da sintomatologia neurológica, observamos ainda alterações sensitivas, e dos reflexos e da força muscular (101). Vale aqui ressaltar que os sintomas procedentes da tumores intramedulares cervicais evoluem mais lentamente que os sintomas de tumores intramedulares torácicos, isso se deve à peculiaridades do interior do canal vertebral de cada segmento (2, 3, 14, 18,27,41).

Como o acometimento motor, se dá pelo comprometimento do primeiro neurônio, nota-se nestes casos hiper-reatividade dos reflexos, atrofia muscular tardia e sinais de liberação piramidal (102).

Para o diagnóstico dos tumores intramedulares, após a suspeita clínica, nos dias atuais, é imperativo a realização da ressonância magnética, que em geral, demonstra uma lesão com hipersinal, e captação de contraste (98, 103).

A seguir, será feito um maior detalhamento à respeito dos principais tipos histopatológicos dos tumores intramedulares, sendo eles o epêndimoma e os astrocitomas(102).

Astrocitomas

Os astrocitomas, também chamados de gliomas, são neoplasias que infiltram o tecido nervoso, uma vez que derivam de suas células de sustentação, os astrócitos. Representam 25% das neoplasias intramedulares nos adultos, enquanto que estão presentes entre 80 a 90% destas neoplasias na infância(3, 12, 13, 21, 27, 41) - Figuras 31 e 32.

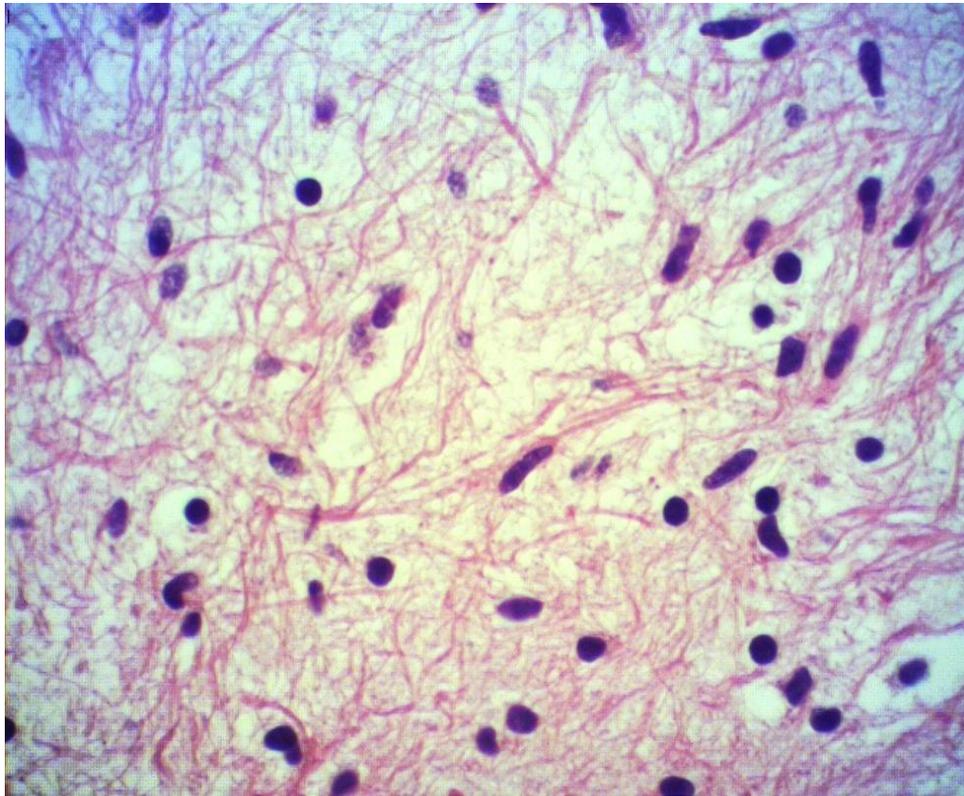


Figura 31 - Neoplasia de celularidade baixa composta por astrócitos regulares, com núcleos uniformes. HE, 200X

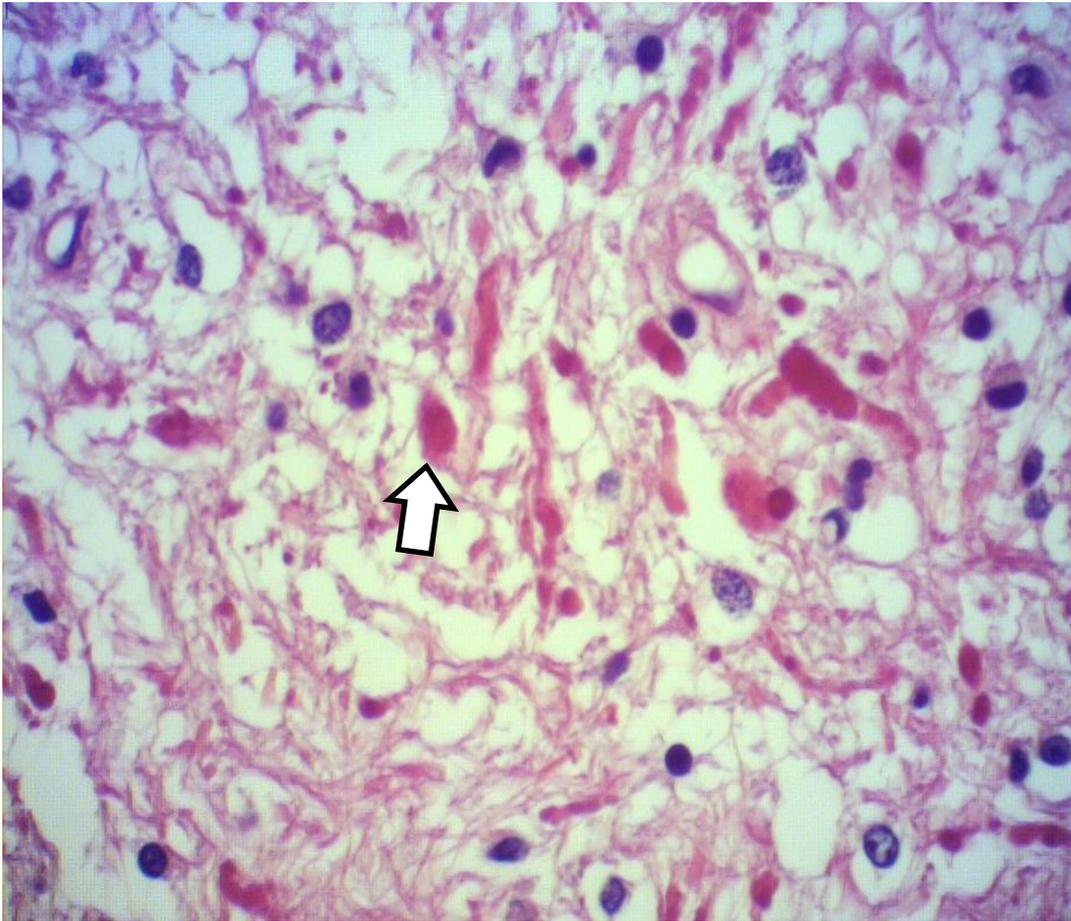


Figura 32 - Presença de fibras de Rosenthal com inclusões proteicas eosinofílicas no interior dos prolongamentos astrocitários. HE 200x

Há dois picos de incidência na idade dos pacientes, sendo o primeiro em torno dos 30 anos, e outro entre os 50 e 60 anos. Difere-se ainda em relação à sua localização, sendo que na idade adulta predomina na região cervical, enquanto que na criança na região torácica (18, 27, 102, 104, 105).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) os subdivide nos seguintes grupos:

- OMS I - Astrocitomas pilocíticos, caracterizados por serem bem delimitados.
- OMS II - Astrocitomas fibrilares, caracterizados por possuírem suas margens tumorais irregulares.
- OMS III - Astrocitomas anaplásicos,
- OMS IV - Glioblastoma medular, altamente agressivo, com tendência a disseminação pelo SNC (106).

Nota-se que os subtipos pilocíticos e fibrilares, perfazem 70% dos astrocitomas, sendo rara a variedade dos glioblastomas (18, 27, 102, 107).

Sua principal forma de apresentação é a dor, alterações sensitivas, e o déficit motor, e neste caso se dão devido tanto a compressão, como da invasão das estruturas e vias nervosas, pelas células neoplásicas (101).

Havendo a suspeita diagnóstica, o exame de eleição para esclarecimento diagnóstico é a ressonância magnética com contraste, a qual evidencia aumento do diâmetro medular, associado à alteração de sinal, podendo captar contraste de forma variada, a depender de sua variante histológica, sendo o contraste com gadolínio menos captado nos astrocitomas de baixo grau - Figuras 33, 34 e 35, progredindo nos demais, chegando a captá-lo mais intensamente nos glioblastomas(27, 41, 102).



Figura 33 - Imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando lesão intramedular cervical alta, com extensão para o bulbo, em corte sagital, compatível com astrocitoma intramedular



Figura 34 - Imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando lesão intramedular cervical alta, com extensão para o bulbo, em corte sagital, compatível com astrocitoma intramedular

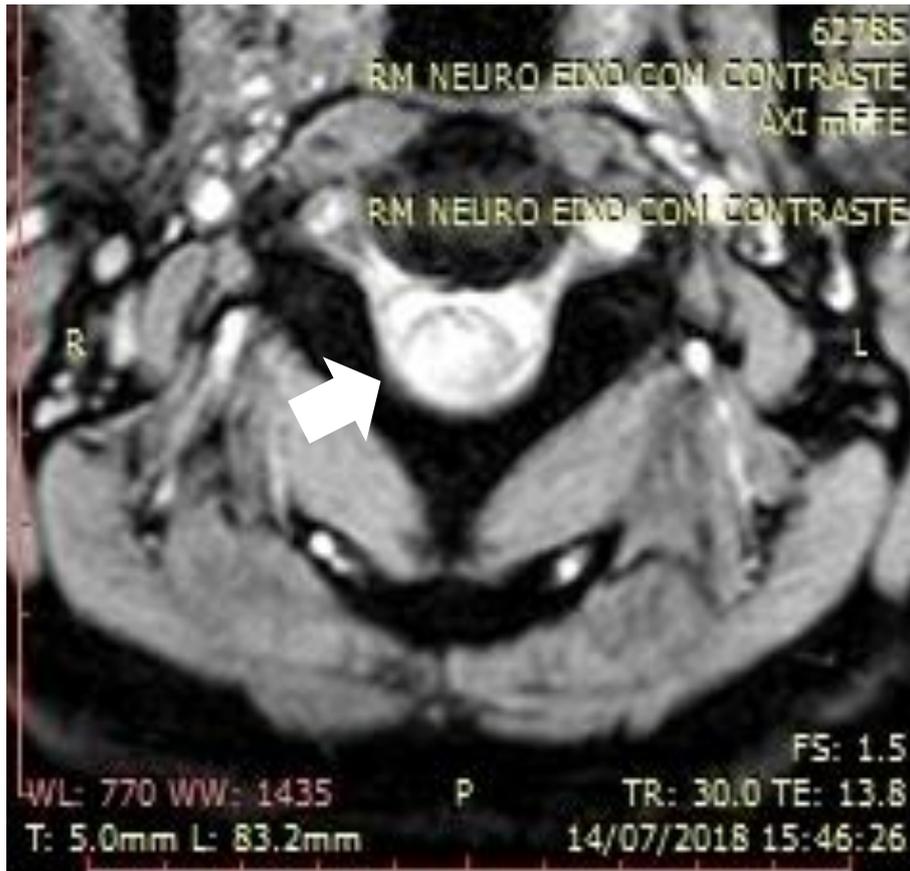


Figura 35 - Imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando lesão cervical intramedular cervical com extensão para o bulbo, em corte axial, compatível com astrocitoma intramedular

Por se tratar de patologia infiltrativa, onde não se consegue obter plano de clivagem entre a neoplasia e o tecido nervoso - Figura 36, há a necessidade de selecionar os pacientes para o tratamento, sendo preconizado o tratamento cirúrgico com exereses radical nos tumores onde podemos identificar plano de clivagem (astrocitoma pilocítico), sendo que nos demais casos opta-se pela biópsia, e, embora controverso, tratamento oncológico com radioterapia (indicado nas recidivas tumorais ou nos tumores de alto grau), ou quimioterapia (reservada a tumores de baixo grau não responsivos a radioterapia) (18, 27, 41, 102, 108-111).

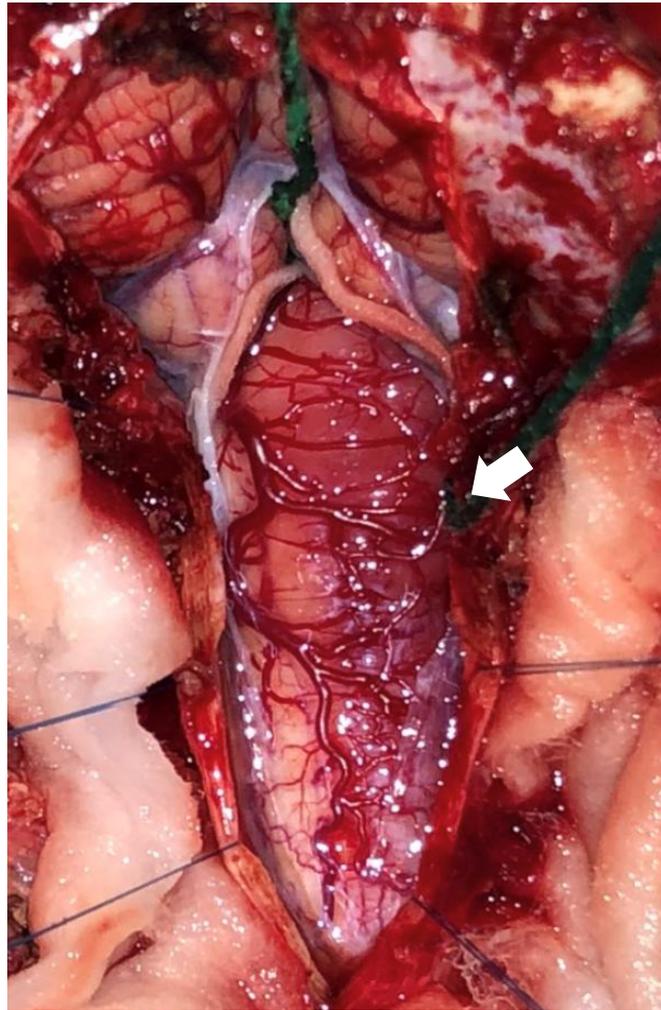


Figura 36 - Imagem evidenciando transoperatório do paciente das imagens das figuras 34 e 35, evidenciando a medula cervical infiltrada pela lesão tumoral, que após análise histopatológica, mostrou tratar-se de glioma grau II OMS

Epêndimomas

Os epêndimomas intramedulares, são em geral, patologias neoplásicas benígnas e encapsuladas, que se originam das células de revestimento do canal central da medula, sendo o tipo mais frequente dos tumores intramedulares (41, 99, 102, 112-115).

Representam cerca de 60% dos tumores intramedulares, sendo sua maior incidência por volta dos 40 anos(41, 102, 112-115).

Os tipos histológicos mais comuns nesta localização são os epêndimomas celular e o mixopapilar, embora possam haver outros, não sendo observado diferenças entre este o tipo intramedular e intradural-extramedular, destacando-se sua prevalência na região cervical (3, 19, 27, 115, 116).

Os sintomas se dão pela compressão das estruturas e vias nervosas, e não pela infiltração destas, como visto nos astrocitomas.

A RNM é o exame de escolha para o diagnóstico e planejamento operatório desses pacientes (7, 28, 115), figura 37.

Por serem patologias benígnas e bem delimitadas, na maioria dos casos, é possível uma ressecção radical, sendo esta curativa, com uma taxa de recidiva menor que 10% (11, 41, 100, 102, 111, 112, 114, 115, 117-119), figura 38.

O tratamento complementar com radioterapia é reservado àqueles casos de de ressecção parcial e transformação maligna (16, 41, 82, 120).



Figura 37 - imagens de ressonância magnética de coluna cervical evidenciando a lesão intramedular que, após análise histopatológica, mostrou tratar-se de epêndimoma intramedular



Figura 38 - evidenciando imagens de ressonância magnética de coluna cervical pós-operatória do paciente da figura 37, evidenciando exérese completa do epêndimoma intramendular cervical

2. OBJETIVOS

Geral

Avaliar os resultados do tratamento cirúrgico em pacientes com tumor intrarraquiano primário, levando-se em consideração a escala motora de Frankel.

Específicos

- Comparar a evolução clínica e funcional em relação ao observado antes da cirurgia e imediatamente e tardiamente após essa.
- Analisar o impacto do tipo e da localização dos tumores intrarraquianos para o resultado cirúrgico.
- Descrever os fatores relacionados à melhora ou piora em cada caso.
- Descrever o papel do diagnóstico quanto aos diferentes profissionais envolvidos.

3. MÉTODO

Trata-se de estudo retrospectivo de pacientes com diagnóstico de tumor intrarraquiano primário, seja ele extradural, intradural-extramedular ou intramedular, admitidos e operados no Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (IHBDF), no período compreendido entre janeiro de 2011 e julho de 2018.

Como fonte de dados, utilizou-se o prontuário eletrônico da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal – Sistema *TrakCare*.

Os diagnósticos desses pacientes foram realizados com base em suas queixas, seguidos dos achados de exame físico, e confirmados com ressonância magnética de coluna vertebral.

Foram critérios de inclusão pacientes com tumores intrarraquianos primários, atendidos e operados na unidade de neurocirurgia do HBDF, de ambos os sexos, sem distinção de raça e idade.

Foram critérios de exclusão pacientes com tumores extrarraquianos e intrarraquianos secundários a tumores de outros locais do organismo, doenças não neoplásicas e prontuários incompletos.

Para os diagnósticos de comorbidades foram considerados: para hipertensão arterial, os indivíduos que tinham conhecimento de sua condição de hipertenso, que estavam em uso de medicação anti-hipertensiva de acordo com o risco cardiovascular individual, e aqueles que apresentaram pressão arterial igual ou maior que 140x90 mmHg (121). O diabetes melito foi diagnosticado quando a glicemia estivesse acima de 126 mg/dL ou se o paciente estivesse em uso de medicamento hipoglicemiante (122).

O material obtido com a exérese cirúrgica foi analisado no serviço de anatomia patológica do IHBDF. O diagnóstico histopatológico foi considerado o padrão ouro, assim como para o tratamento definitivo, e, inclusão no estudo. Utilizou-se o método da análise com hematoxilina-eosina (HE) e, na persistência de dúvidas, em alguns casos, com a imuno-histoquímica.

3.1 - Procedimentos

Com relação aos procedimentos diagnósticos e cirúrgicos, adotou-se a classificação dos tumores como extradural, intradural-extramedular e intramedular, e

o diagnóstico foi estabelecido no ato cirúrgico pelo cirurgião assistente. Foi considerado tumor extradural quando a patologia se encontrava no interior do canal raquiano, porém externo à dura-máter. Os tumores intradural-extramedulares foram aqueles que se localizavam no interior do saco dural, mas fora do parênquima medular. Por fim, os tumores intramedulares foram os encontrados no interior da medula espinhal.

Todos os pacientes foram submetidos à anestesia geral, com intubação orotraqueal, para a intervenção cirúrgica.

Foram operados por via posterior, com remoção das lâminas posteriores das vertebrae, abordagem do canal medular e classificação da lesão: em extradural, intradural-extramedular e intramedular. Sempre que possível, foi tentado a exérese completa da lesão. Após a abordagem do tumor, procedia-se a hemostasia local, seguida pela síntese conforme a localização da lesão (mielorrafia, durorrafia ou laminoplastia).

Finalizada a intervenção, o paciente era encaminhado à unidade de terapia intensiva (UTI) ou à sala de recuperação pós-anestésica (SRPA) e, na sequência, à enfermaria da Unidade de Neurocirurgia (UNC). Após a alta hospitalar, os pacientes foram encaminhados para um programa de reabilitação e seguimento ambulatorial.

Por se tratar de estudo retrospectivo de análise de prontuários, optou-se pela escala de Frankel para quantificar o déficit motor na lesão medular(58). Essa escala foi utilizada para avaliação antes e após o procedimento cirúrgico, para verificar qual o grau de evolução do quadro clínico-motor do paciente.

Para a coleta e análise dos dados, foi elaborado um protocolo para a integração das informações referentes às variáveis adotadas nas análises e outras necessárias para a compreensão do caso clínico. As variáveis foram: identificação (número do registro na SESDF), sexo, idade, data da intervenção cirúrgica, queixas clínicas (dor, alterações motoras, alterações esfíncterianas e eréteis), achados de exame físico (gradação da força motora na admissão, alterações dos reflexos, presença de nível sensitivo), presença de comorbidades, impressão diagnóstica do radiologista, localização topográfica da lesão, tipo de cirurgia, impressão diagnóstica do cirurgião, identificação do cirurgião, diagnóstico do patologista, complicações pós-operatórias, graduação da força motora no pós-operatório antes da alta hospitalar, impressão quanto à melhora pela equipe, retorno ao trabalho, análise de ressonância pós-operatória, data da alta hospitalar, tempo de internação e

graduação motora no seguimento ambulatorial. Tais dados foram colhidos do sistema *TrakCare*.

Foram realizadas análises estatísticas descritivas, medidas de tendência central e dispersão, bem como a utilização da Anova de Friedman e Teste de Fisher, para testagem de hipóteses para dados não paramétricos.

O estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Hospital de Base do Distrito Federal (Anexo). CAAE:05987618.7.0000.8153, parecer número: 3.236.718.

4. RESULTADOS

A amostra inicial foi composta por 135 pacientes admitidos com lesão intrarraquiana. Houve a necessidade de exclusão de 51 pacientes: 27 por apresentarem patologias não neoplásicas, a saber: sete por lesões infecciosas, onze por cistos e nove por outros motivos; 15 apresentaram patologias neoplásicas metastáticas ou não primárias do SNC, sendo sete por metástases e oito por neoplasias não primárias do SNC e oito por terem dados de prontuário insuficientes para análise.

A amostra final foi constituída por 84 pacientes, cuja idade variou de 1 a 73 anos, com média de 37 anos (dp = 20,5), sendo a maioria do sexo feminino (n= 48 – 57,14%).

Os diagnósticos histológicos estão apresentados na tabela 1. Observa-se que os tumores mais frequentes foram o meningioma, o schwanoma e o ependimoma.

Os três primeiros respondem por mais da metade dos achados (52,9%). O quarto mais frequente foi categorizado como “inespecífico” devido ao fato de o patologista não ter confirmado o tipo histológico.

Tabela 1. Frequência dos tipos histológicos dos tumores intrarraquianos

DX	PATOLOGISTA	%
Meningioma	18	21,4
Schwanoma	16	19,0
Ependimoma	11	13,1
Inespecífico	7	8,3
Glioma	5	6,0
Hemangioblastoma	5	6,0
Hemangioma	3	3,6
Osteoblastoma	3	3,6
Sarcoma de Ewing	3	3,6
Angiolipoma	2	2,4
Cavernoma	1	1,2
Ganglioglioma anaplásico	1	1,2
Glanglioneuroma	1	1,2
Granulomatose linfomatóide e angiopatia amiloidótica	1	1,2
Neuroblastoma	2	2,4
Não relatado	5	6,0
Total	84	100

Em relação à forma de apresentação, apresentada na tabela 2, as queixas motoras foram as mais observadas, seguidas de dor, enquanto que o sinal mais observado ao exame físico foi o déficit motor seguido das alterações reflexas. As alterações sensitivas foram as menos observadas.

Tabela 2 – Características e forma de apresentação clínica e exame físico dos 85 pacientes com tumores intrarraquianos

Variável	Dados (%)
Queixas motoras	76,2
Queixas de dor	66,7
Queixas esfinterianas	47,6
Déficit motor	66,7
Alteração dos reflexos	48,8
Alterações Sensitivas	29,8

Ao comparar as queixas com os exames, percebe-se que existe relação entre as queixas motoras e o déficit motor constatada em exame físico.

As comorbidades estiveram presentes em 38,1% dos casos, sendo que as mais frequentes foram hipertensão arterial (6%), diabetes mellitus (2,4%) e dois pacientes que apresentaram neurofibromatose.

Em relação à localização do tumor e à sua topografia na coluna vertebral, mostrada na tabela 3, observa-se que os tumores intradural-extramedular foram os mais frequentes, seguido daqueles intramedulares e extradurais. A topografia torácica foi mais frequente, seguida da lombar e cervical com frequências semelhantes.

Quanto a sua topografia na coluna vertebral observamos a seguinte distribuição: torácica: 31 casos (36,9%); lombar: 17 casos (20,2%); cervical 16 casos (19%); cérvico-torácica: 8 casos (9,5%);toraco-lombar: 4 casos (4,8%); crânio-cervical: 3 casos (3,6%); demais casos (6%) Lombo-sacral e sacral: 1 casos cada (1,2%), e, 3 casos (3,6%) sem relato.

Os valores representados nas partes azul e branca da tabela 3 devem ser considerados isoladamente para efeito do cômputo percentual, pois agregam informações distintas, de localização e topografia respectivamente.

Tabela 3 – Localização e topografia dos tumores intrarraquianos nos segmentos da coluna vertebral

Variável	Dados (%)
Intradural-extramedular	46 (54,8)
Intramedular	23 (27,4)
Extradural	15 (17,9)
Torácica	31 (36,9)
Lombar	17 (20,2)
Cervical	16 (19)
Cérvico-torácica	8 (9,5)
Tóraco-lombar	4 (4,8)
Crânio-cervical	3 (3,6)
Demais casos	5 (6)

No que tange às complicações na cirurgia - Tabela 4, observamos que estiveram presentes em 26 casos, sendo que as infecciosas foram as mais frequentes, tendo a pneumonia em seis casos e infecção do trato urinário em cinco casos. Houve quatro óbitos e quatro casos de recidiva tumoral, havendo ainda dois casos de fístula liquórica, sendo que cinco casos tiveram complicações diversas.

Com relação ao diagnóstico, percebeu-se que os cirurgiões foram os que mais acertaram o diagnóstico (54,76%), em relação aos radiologistas (40,48%). Ocorreu relativamente baixa concordância no diagnóstico (29,76%).

Tabela 4 – As complicações dos pacientes operados de tumor intrarraquianos no serviço de neurocirurgia

Variável	Dados(%)
Complicações	26 (31)
Infecção	11 (13,1)
Recidiva tumoral	4 (4,76)
Óbitos	4 (4,76)
Fistula liquórica	2 (2,38)

O tempo médio de internação foi de 15,62 dias (dp = 26,1) e mediana igual a 7 dias e o percentual de casos com melhora foi de 85,71%.

Todos os casos foram conduzidos de forma cirúrgica. Aqui consideramos como melhora os pacientes que incrementaram sua nota ou a mantiveram no escore de Frankel, totalizando 72 casos (85,71%). Contudo, observamos que houve piora motora em cinco pacientes (6%), sendo que em sete pacientes (8,33%) não havia anotações sobre a sua evolução.

Analisou-se a casuística como um todo, englobando todos os tumores intrarraquinos sem distinção, em relação à força motora comparada antes e após a cirurgia.

Conforme apresentado na figura 39, ocorreu melhora da força motora nos estágios funcionais da classificação de Frankel (D e E), sendo este dado estatisticamente significativo, Anova de Friedman ($\chi^2=16,03$, $df=1$, $p<0,001$).

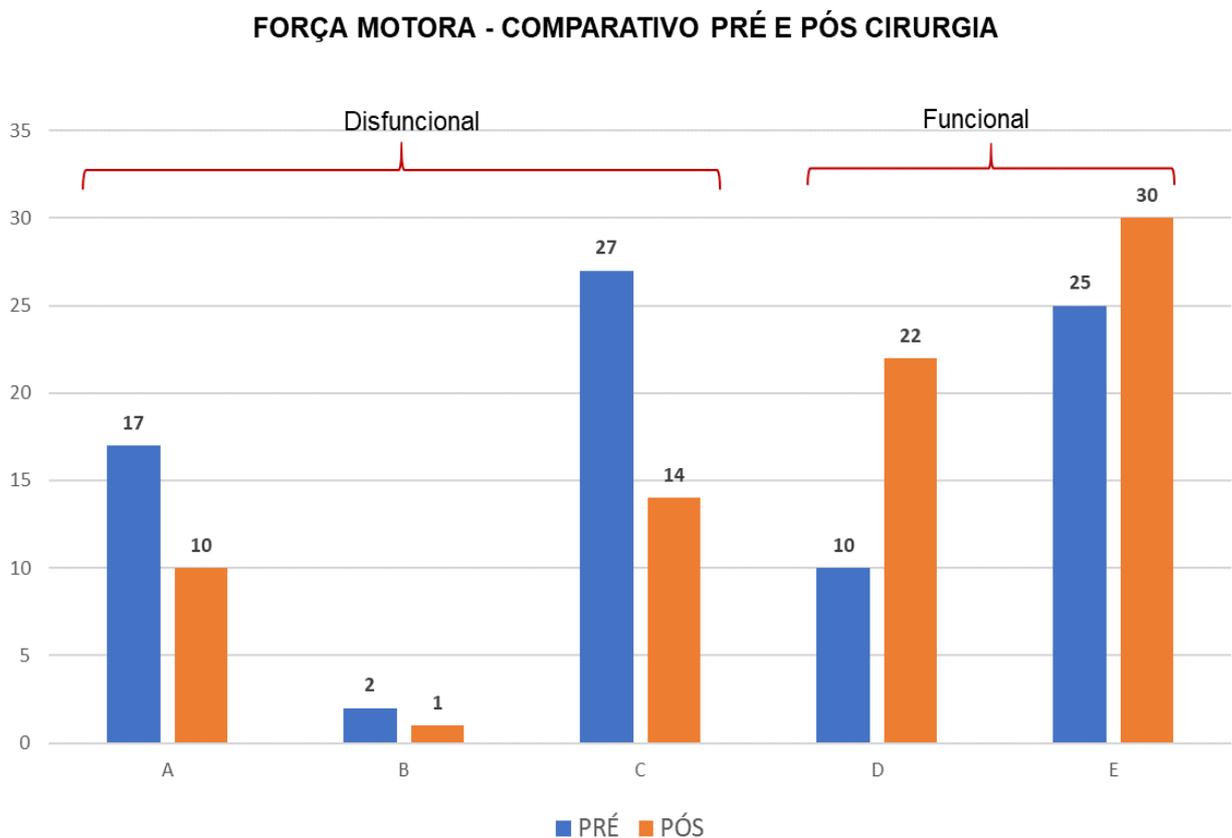


Figura 39 - As comparações das forças motoras, nos tumores intrarraquianos em geral, antes e após a cirurgia mostram melhora significativa com o procedimento (Anova de Friedman ($\chi^2=16,03$, $df=1$, $p<0,001$))

Cabe esclarecer que a diferença entre o total dos casos vistos em pré ($n=81$) e em pós-operatório ($n=77$) se deve ao fato de que houve casos em que não foram estabelecidas a força motora dos pacientes. O mesmo se aplica às figuras 40, 41 e 42.

A fim de promover melhor compreensão de como as localizações em relação à dura-máter é realmente significativa, optou-se por fazer uma análise dos compartimentos intrarraquianos em separado. Assim, são apresentados os casos de tumores extradurais, seguidos dos intradurais-extramedulares e, finalmente, dos intramedulares.

As análises da força motora, separando os casos de tumores de localização extradural, estão apresentadas na figura 40. Observa-se que não houve significância estatística quando se analisou a classificação de Frankel nas condições pré e pós-operatória, Anova de Friedman ($\chi^2=3,57$, $df=1$, $p>0,05$).

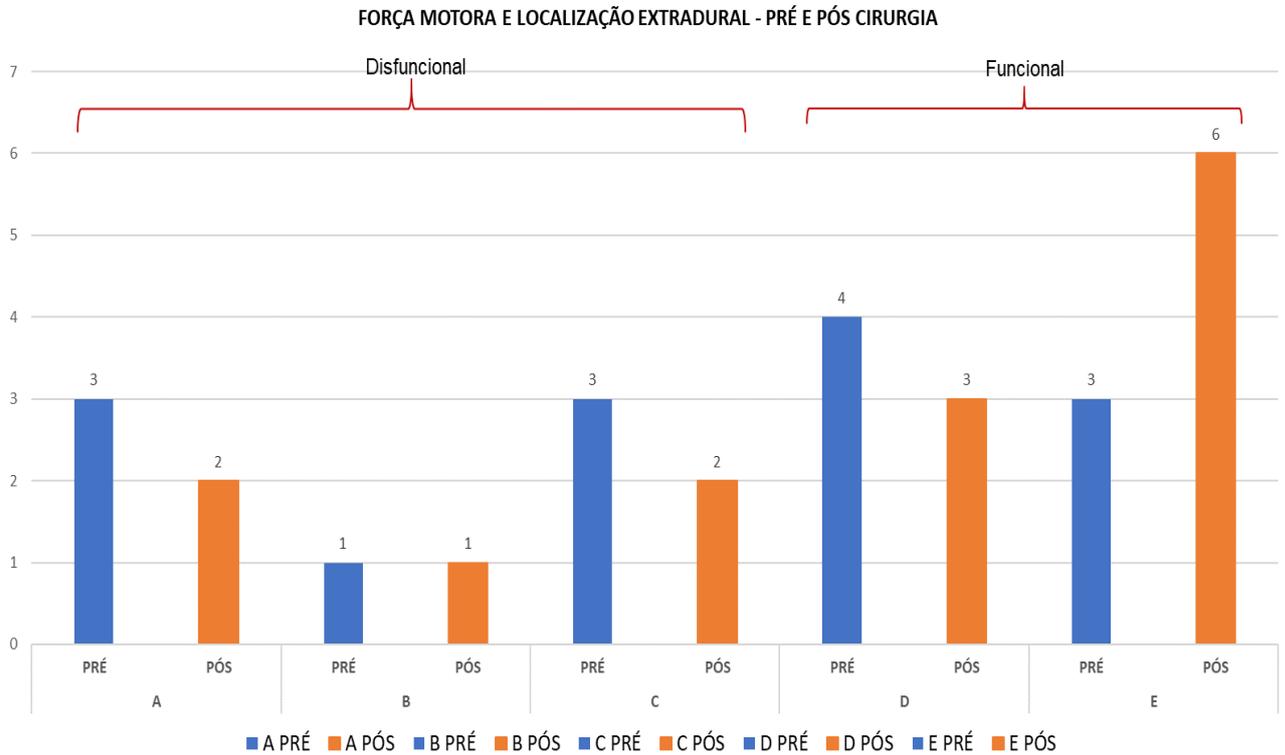


Figura 40 - As comparações das forças motoras, nos tumores intrarraquianos extradurais, pré e pós-operatória mostram que não houve melhora estatisticamente significativa com o procedimento - Anova de Friedman ($\chi^2=3,57$, $df=1$, $p>0,05$)

Ao considerar os casos de tumores de localização intradural-extramedular, a análise da força motora, conforme apresentado na figura 41, percebe-se melhora significativa em relação às avaliações pré e pós-operatórias, Anova de Friedman ($\chi^2=11,84$, $df=1$, $p<0,001$).

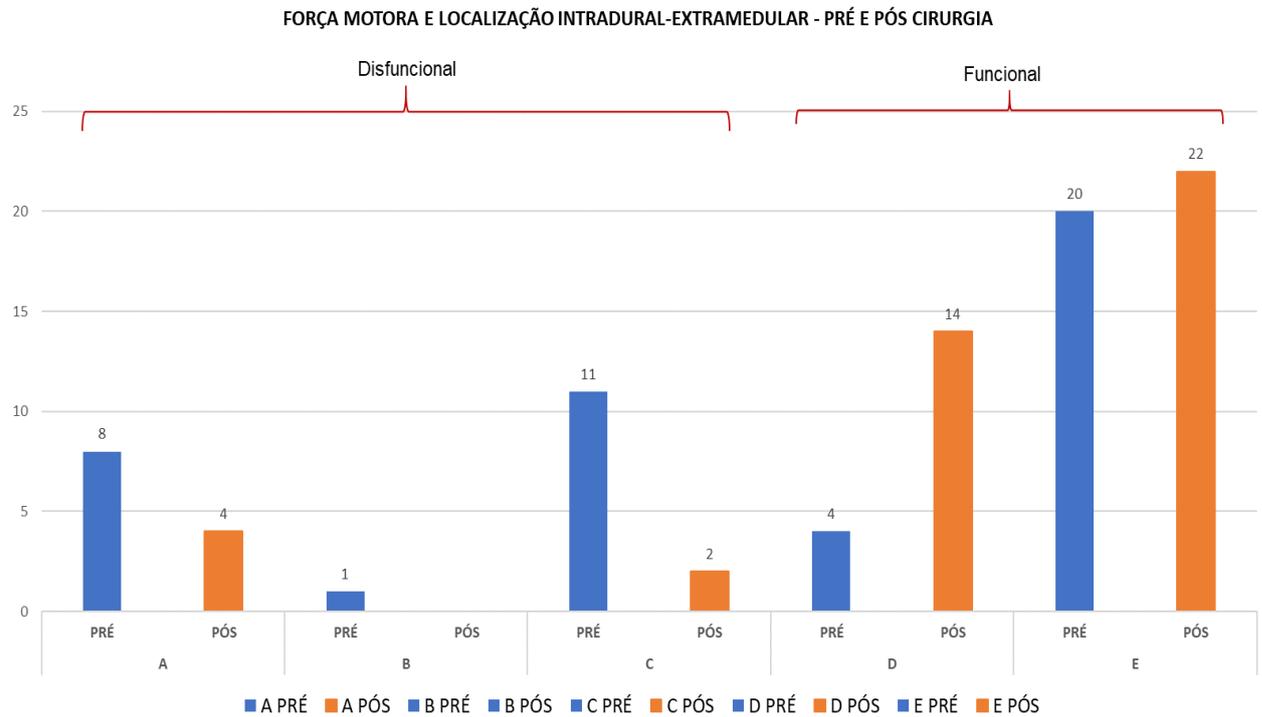


Figura 41 - Avaliações das forças motoras, nos tumores intrarraquianos intradural-extramedulares, pré e pós-operatório mostram que houve melhora estatisticamente significativa com a cirurgia - Anova de Friedman ($\chi^2=11,84$, $df=1$, $p<0,001$)

A figura 42 mostra que, no caso da localização intramedular não ocorreu alteração significativa, Anova de Friedman ($\chi^2=1,29$, $df=1$, $p>0,05$).

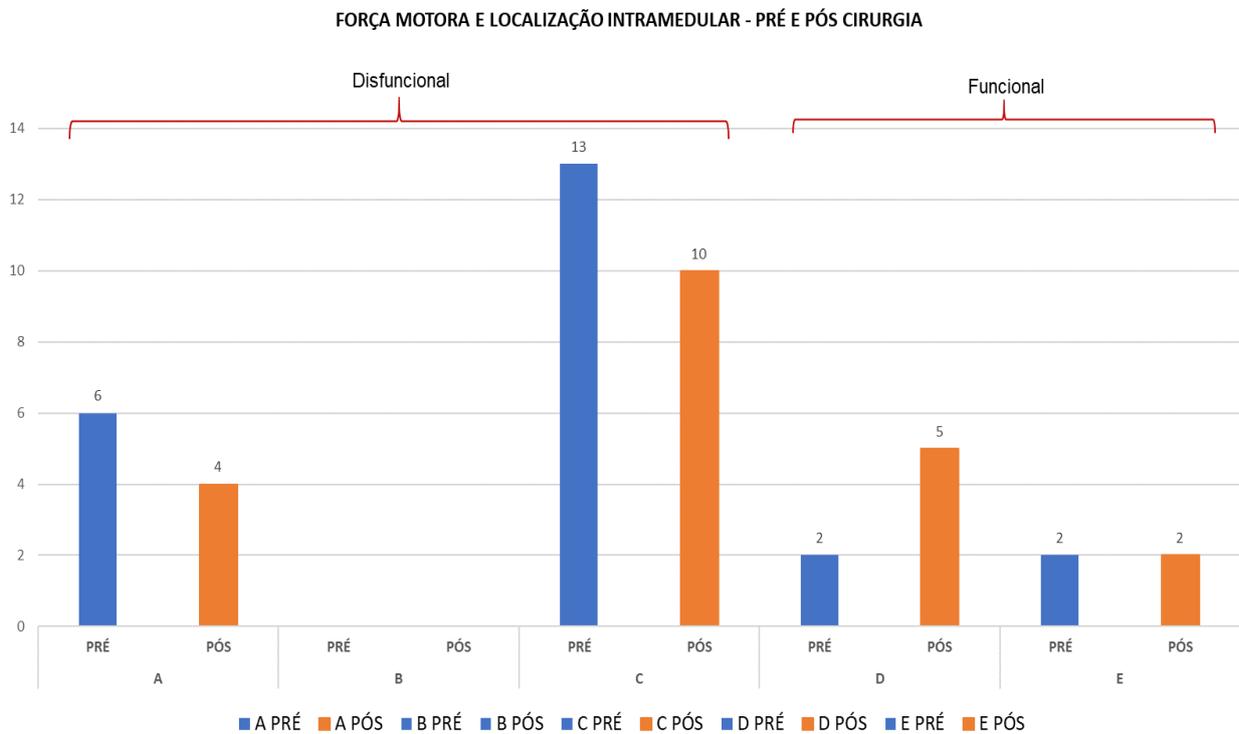


Figura 42 - Avaliações da força motora, nos tumores intrarraquianos intramedulares, pré e pós-cirurgia, mostram que não houve melhora estatisticamente significativa com o procedimento - Anova de Friedman ($\chi^2=1,29$, $df=1$, $p>0,05$)

Conforme apresentado na tabela 1, os meningiomas, os schwannomas e os ependimomas foram os tumores mais frequentes. Assim, os pacientes portadores desses tumores foram analisados separadamente, com mais profundidade, conforme apresentado na tabela 5.

Observa-se na referida tabela que, em relação aos pacientes com schwannoma e ependimoma, os pacientes com meningioma foram mais numerosos, com idade média maior e as mulheres tiveram maior frequência. Os pacientes com schwannoma, em relação aos outros tumores, tiveram maior frequência de comorbidades, complicações e acertos no diagnóstico pelo cirurgião. Os pacientes com ependimoma tiveram maior concordância interdiagnóstico em relação aos portadores dos outros tumores e não tiveram comorbidades. As frequências de acertos de diagnóstico pelo radiologista foram semelhantes para os três tumores.

Tabela 5 – Características dos pacientes portadores de meningioma, schwannoma e ependimoma

Variável	Meningioma	Schwannoma	Ependimoma
Quantidade(%)	18 (21,2)	16 (18,8)	11 (12,9)
Idade (anos)	51,6 (dp 18,1)	43,4 (dp 13,3)	36,5 (dp 16,5)
Sexo feminino (%)	14 (77,8)	8 (50)	4 (36,4)
Comorbidades (%)	27,8	56,3	0
Complicações (%)	27,8	37,5	18,2
Acertos no diagnóstico do radiologista (%)	50	50	54,5
Acertos no diagnóstico do cirurgião (%)	66,7	81,3	72,7
Concordância interdiagnósticos (%)	33,3	37,5	45,5
Casos com melhora (%)	94	93,8	72,7
Tempo de internação (dias)	18,4 (dp 26)	18,6 (dp 40,7)	16,9 (dp 29,8)
Tempo de internação sem <i>outliers</i>	7,5 (dp 3,6)	7,77 (dp 5,31)	8 (dp 4,32)

Verificou-se elevado percentual de casos com melhora nos três grupos, com maior frequência para o meningioma e schwannoma. Com relação ao tempo de internação, percebe-se significativa diferença dos pacientes como um todo (incluindo aqui os chamados “fora da curva”, quando comparado ao tempo de internação com a retirada desses pacientes (sem “*outliers*”).

Meningiomas

Estes tumores foram caracteristicamente intradural-extramedular, mais frequentes no sexo feminino e a idade dos pacientes variou de 12 a 75 anos.

Na tabela 6 apresentamos as características clínicas e a localização desses tumores. As alterações motoras foram as mais frequentes, seguida de dor e alterações esfincteriana.

Ao exame físico, observou-se que o déficit motor e alterações de reflexos foram os sinais mais frequentes, e as alterações sensitivas tiveram menor frequência. Todas as lesões foram intradurais-extramedulares, sendo que a localização na coluna vertebral torácica foi a mais frequente, seguida da cervical, da crânio-cervical e da lombar. Não se observou meningiomas no segmento cérvico-torácico e tóraco-lombar.

Tabela 6 – Características clínicas e localização dos meningiomas

Variável	Dados (%)
Alterações motoras	79 (94)
Dor	51 (60,7)
Alterações esfincterianas	46 (54,8)
Déficit motor	56 (66,7)
Alterações de reflexos	51 (60,7)
Alterações sensitivas	37 (44)
Torácica	42 (50)
Cervical	23 (27,4)
Crânio-cervical	9 (10,7)
Lombar	9 (10,7)

O quadro 2 relaciona a opinião diagnóstica dos diversos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento destes pacientes. Para esta análise consideramos a anatomia patológica como sendo o padrão ouro no diagnóstico final. Depreende-se da análise do mesmo que houve um acerto, por parte dos radiologistas de nove casos (50%), enquanto que no grupo dos neurocirurgiões este acerto foi de onze casos (66,7%). A concordância nos três grupos foi de seis casos (33,3%).

Quadro 2 – Impressões diagnósticas do radiologista e do cirurgião em relação ao diagnóstico histopatológico dos 18 casos de meningioma

Diagnóstico radiologista	Diagnóstico do cirurgião
Meningioma	Não relatado
Schwanoma	Schwanoma
Não relatado	Meningioma
Meningioma	Schwanoma
Não relatado	Meningioma
Linfoma	Não relatado
Meningioma	Meningioma
Meningioma	Meningioma
Meningioma	Schwanoma
Meningioma	Meningioma
Ependimoma	Meningioma
Meningioma	Meningioma
Schwanoma	Meningioma
Meningioma	Meningioma
Ependimoma	Schwanoma
Meningioma	Meningioma
Ependimoma	Meningioma
Glioma	Meningioma

A média de tempo de avaliação do pós-operatório variou de três semanas a cinco anos. O quadro 3 mostra a graduação motora dos indivíduos no momento da admissão e no pós-operatório tardio (seguimento ambulatorial), pela classificação de

Frankel. Nela podemos observar que os pacientes que se beneficiaram com a cirurgia, aqueles com melhora ou manutenção do quadro motor, juntos somaram 18 casos (94%). Em um dos casos (paciente 29) não foi registrada a evolução por motivo de óbito. Não houve casos de piora pós-operatória neste grupo de pacientes.

Quadro 3 – Graduação motora Frankel pré e pós-operatório nos casos de meningioma

Paciente	Força pré-operatória	Força pós-operatória
10	D	E
11	E	E
23	A	C
29	A	-
38	D	E
46	C	D
48	C	D
53	C	D
61	C	D
77	E	E
80	A	D
81	E	E
93	C	E
106	C	D
109	E	E
114	E	E
118	E	E
121	A	D

Houve complicações em cinco casos (27,8%), com predomínio das complicações infecciosas (ITU e pneumonia), em seguida vê-se a fistula liquórica.

Schwanomas

Este tipo de tumor, também caracterizado como intradural-extramedular, desponta em segundo em relação à frequência.

Não houve predominância com relação ao sexo e a idade média foi de 43,4 anos (variando de 15 a 59 anos). As principais queixas foram dores, seguida pelas alterações motoras e esfinterianas. Quanto aos achados de exame físico, primeiramente se verificaram as alterações dos reflexos, seguidas pelo déficit motor e alterações sensitivas. Todas as lesões foram intradurais-extramedulares, sendo que a localização na coluna vertebral torácica e lombares foram as mais frequentes, seguida da cervical e um caso sem relato. Não se observou schwanoma no segmento cérvico-torácico e tóraco-lombar - Tabela 7.

Tabela 7 – Características clínicas e localização dos schwanomas

Variável	Dados (%)
Dor	N (87,5)
Alterações motoras	68,8
Alterações esfinterianas	31,3
Alterações de reflexos	62,5
Déficit motor	50
Alterações sensitivas	18,8
Torácica	43,7
Lombar	43,7
Cervical	6,3
Não relatado	6,3

O quadro 4 relaciona a opinião diagnóstica dos diversos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento destes pacientes. Para esta análise, manteve-se estratégia já descrita de se considerar a anatomia patológica como sendo o padrão ouro no diagnóstico final. Depreende-se da análise do mesmo que houve um acerto, por parte dos radiologistas de nove casos (56,3%), enquanto que no grupo dos neurocirurgiões este acerto foi de treze casos (81,3%). A concordância nos três grupos foi de sete casos (43,8%).

Quadro 4 – Impressões diagnósticas do radiologista e do cirurgião em relação ao diagnóstico histopatológico dos 16 casos de schwanoma

Diagnóstico radiologista	Diagnóstico do cirurgião
Não relatado	Schwanoma
Não relatado	Não relatado
Ependimoma	Neurinoma
Não relatado	Schwanoma
Cisto intrarraquiano	Neurinoma
Schwanoma	Schwanoma
Schwanoma	Schwanoma
Schwanoma	Não relatado
Schwanoma	Schwanoma
Schwanoma	Schwanoma
Schwanoma	Meningioma
Neurofibroma	Schwanoma
Não relatado	Schwanoma
Schwanoma	Schwanoma
Schwanoma	Schwanoma
Não relatado	Schwanoma

No quadro 5, podemos observar que os pacientes que se beneficiaram com a cirurgia (aqueles com melhora ou manutenção do quadro motor na graduação de

Frankel), juntos somaram 15 casos (93,8%), sendo ainda que houve um caso não relatado. Vale ressaltar que não houve casos de piora pós-operatória.

Quadro 5 – Graduação motora Frankel pré e pós-operatório nos casos de schwannoma

Paciente	Força pré-operatória	Força pós-operatória
12	D	D
13	-	-
19	E	E
36	C	D
51	E	E
54	E	E
55	E	E
58	C	D
69	C	D
70	A	D
75	E	D
76	E	E
96	E	E
101	C	E
124	A	A
131	B	C

Houve complicações em seis casos, sendo que em um terço destacou-se a recidiva tumoral.

O tempo médio de internação nestes pacientes foi de 18,6 dias, cuja variação foi de 4 a 159 dias de internação.

Ependimomas

Estes tumores são caracterizados como intradural-extramedular e intramedular (quando localizado na região cervical ou torácica). Foram mais

frequentes no sexo masculino e a idade média foi de 36,5 anos (variando de 14 a 61 anos).

Na tabela 8 são apresentadas as características clínicas e a localização do ependimoma. A principal queixa apresentada foi a dor, seguida das alterações esfinterianas e das alterações motoras. Com relação ao exame físico, os principais achados foram o déficit motor, com maior frequência, seguido pelas alterações dos reflexos. Não se observou casos de alterações da sensibilidade.

Tabela 8 – Características clínicas e localização dos ependimomas

Variável	Dados (%)
Dor	68 (81)
Alterações esfinterianas	53 (63,1)
Alterações motoras	45 (53,6)
Déficit motor	46 (54,8)
Alterações de reflexos	38 (45,2)
Cervical	38 (45,2)
Lombar	38 (45,2)
Não relatado	8 (9,5)

Não havia comorbidade associada a esse grupo de pacientes.

O quadro 6 relaciona a opinião diagnóstica dos diversos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento destes pacientes. Depreende-se da análise do mesmo que houve um acerto, por parte dos radiologistas de nove casos (54,5%), enquanto que no grupo dos neurocirurgiões este acerto foi de treze casos (72,7%). A concordância nos três grupos foi de seis casos (45,5%).

Quadro 6 – Impressões diagnósticas do radiologista e do cirurgião em relação ao diagnóstico histopatológico dos ependimomas

Diagnóstico radiologista	Diagnóstico do cirurgião
Não relatado	Não relatado
Não relatado	Não relatado
Ependimoma	Ependimoma
Inespecífico	Ependimoma
Ependimoma	Schwanoma
Ependimoma	Ependimoma
Ependimoma	Ependimoma
Ependimoma	Ependimoma
Não relatado	Ependimoma
Não relatado	Ependimoma
Ependimoma	Ependimoma

No quadro 7 podemos observar que não houve pacientes que melhoraram sua graduação motora no pós-operatório tardio, sendo que o número de pacientes que mantiveram sua graduação de Frankel no pós-operatório tardio foi de oito casos (72,7%), somando-se estes grupos, consideramos estes como satisfatórios. Houve dois casos (18,2%) de piora motora, e um caso (9%) não relatado.

Quadro 7 – Graduação motora Frankel pré e pós-operatório nos casos de ependimoma

Paciente	Força pré-operatória	Força pós-operatória
16	E	E
25	E	
37	E	E
41	E	E
42	E	E
74	D	C
78	C	C
92	C	C
117	C	C
122	C	C
129	C	A

Houve complicações em 2 casos (18,2%) dos pacientes, não havendo predominância de frequência de nenhum tipo específico de complicações, sendo elas a infecção do trato urinário e insuficiência respiratória, cada uma com um caso.

O tempo médio de internação nos ependimomas foi de 16,9 dias, variando de 4 a 106 dias.

Aqui vale ressaltar que ao se observar a prevalência dos principais tipos tumorais encontrados no presente estudo, constatou-se que os meningiomas, schwannomas e ependimomas são seguidos de tumores descritos como “Inespecíficos” (uma vez que na anatomia patológica, não foi dado um laudo conclusivo). Esse grupo conta com sete casos (8,2%). Considerou-se que tal grupo se constitui de falha em concluir-se o estudo anatomopatológico da lesão tumoral, uma vez que não foi possível estabelecer-se o diagnóstico histopatológico com o método da hematoxilina-eosina, não sendo possível sua complementação com a imunohistoquímica.

5. DISCUSSÃO

Na literatura especializada, cerca de 15% dos tumores primários do sistema nervoso central - SNC são intrarraquianos(1-4, 58), sendo classificados em tumores extradurais, intradurais-extramedulares e intramedulares(3-5, 58). Não obstante, os resultados do trabalho apontam para uma diferença importante com relação à literatura, no que tange à distribuição dos casos em termos percentuais e na prevalência dos tumores extradurais e intramedulares.

Em relação aos tumores intramedulares, uma explicação para a diferença encontrada pode residir na amostra do estudo, em função da sua regionalidade e do fato de ser composta por pacientes de um único hospital referência em neurocirurgia, que recebe os casos mais complexos(2, 4, 5, 98, 99, 108).

As avaliações da casuística de tumores de coluna de um único serviço de cirurgia mostraram que houve melhora significativa da força muscular pela classificação de Frankel, quando se analisou os dados como um todo. Contudo, esses resultados foram observados, de forma estatisticamente significativa, somente nos pacientes com tumores intradural-extramedular, mas não naqueles de localização intramedular ou extramedular(58).

Verificou-se, portanto, que o resultado geral (ou seja, considerando as três localizações sem discriminá-las) possui uma tendência de distribuição que denota a melhora apresentada. Quando realizada a divisão da distribuição pela localização em relação à dura-máter, verificou-se que os intradurais-extramedulares tiveram uma distribuição semelhante à distribuição geral, porém com diferença significativa em relação aos demais. Percebeu-se, assim, que os achados considerando todos os dados integrados foi um resultado direto da influência dos intradurais-extramedulares.

Quando se analisa a casuística em relação aos três tipos mais frequentes de tumor intrarraquiano, isto é meningioma, schwannoma e ependimomas, observamos algumas características que são próprias de cada tumor.

Meningioma

Em relação aos meningiomas, que teve frequência semelhante aos schwannomas, sendo o tumor intrarraquiano mais frequente descrito na literatura (1-

5, 57, 58).Nos EUA, os meningiomas são os mais comuns entre todos tumores neurológicos(123).

Como também descrito na literatura(57,58), as mulheres foram as mais afetadas, com cerca de 2/3 dos casos. Existem evidências clínicas, epidemiológicas, bioquímicas e de experimento in vitro de que o meningioma sofre influência do meio hormonal esteroideo. Por exemplo, existe a associação entre o surgimento de sintomas da sua presença durante a gravidez e maior frequência de câncer de mama nas pacientes (62, 63). Em relação a isso, vários trabalhos tem examinado a possibilidade que o mifepristona, um antagonista da progesterona, possa interferir no crescimento dos meningiomas inoperáveis. Contudo, os resultados não foram animadores até o momento (124).

Segundo dados da literatura, o meningioma tende a aparecer com a idade acima de 50 anos(1-4, 57, 58).Isso foi compatível com o observado no presente estudo, cuja média de idade foi de 51,6 anos.

Na admissão os principais sintomas foram as alterações motoras, seguida pela dor e as alterações esfinterianas. Já em relação ao exame físico foram observados o déficit motor, as alterações dos reflexos e sensitivas. Tal dado difere da literatura especializada, uma vez que a mesma mostra que a principal queixa apresentada por estes pacientes são a dor, seguidas pelas alterações sensitivas, déficit motor e por último as alterações esfinterianas(57, 58).Vale aqui salientar que, devido ao crescimento lento do tumor, os sintomas subjetivos que ocorrem nos estágios iniciais não são percebidos e, na maioria dos casos, os pacientes se apresentam com parestesias e anormalidades motoras no momento da admissão

Assim como achado na literatura, em nossa casuísticaos meningiomas eram de localização intrarraquianas intradurais-extramedulares, sendo distribuídas com maior frequência na coluna vertebral torácica, seguida pela região cervical e, com menor frequência, crânio-cervical e lombar, achado este também bem estabelecido (57,58).

Em relação aos resultados cirúrgicos de descompressão da medula pela exérese do tumor, apresentados no quadro 3, observa-se que houve melhora ou manutenção pelo menos daquilo observado no escore de Frankel. Assim, não houve casos de piora pós-operatória neste grupo de pacientes. Contudo, um paciente evoluiu para o óbito por complicações no pós-operatorio.Estes achados estão de acordo com os resultados encontrados na literatura médica especializada, que

evidenciam bons resultados pós-operatórios após a exeresse desse tipo tumoral (57, 58).

Pudemos, como mostra a quadro 2, relacionar as opiniões dos diversos profissionais envolvidos no diagnóstico e tratamento desses tumores; observa-se que os radiologistas foram capazes de acertar o diagnóstico em 50% dos casos, enquanto que no grupo dos neurocirurgiões este índice de acerto foi de 67%. No entanto, essa diferença não foi significativa após a análise com Teste de Fisher ($\chi^2=2,08$, $df=1$, $p>0,05$). A anatomia patológica foi o padrão ouro no diagnóstico final, e ocorreu somente concordância diagnóstica de em seis casos (33,3%).

Cabe aqui lembrar as diferenças de informações e métodos utilizados pelos profissionais médicos para sua opinião diagnóstica. Assim, a equipe de diagnóstico por imagem utilizou as imagens de ressonância magnética obtida dos pacientes submetidos ao exame, além das informações de história e exame físico dos mesmos. Já a equipe de neurocirurgiões, utilizou as já citadas informações de história, exame físico e das imagens de ressonância magnética, além da discussão em grupo e da análise transoperatória das lesões, o que pode explicar pequena diferença entre esses grupos de profissionais.

Ainda é importante afirmar que, apesar de haver discordância no diagnóstico por imagem de cerca de 50%, esse fato não acarreta prejuízo na condução e tratamento dos pacientes aqui tratados, pois todos os diagnósticos aventados na ocasião do diagnóstico também são de tratamento cirúrgico.

Para o nosso conhecimento, essa pesquisa de avaliar as diferenças no diagnóstico entre radiologista e cirurgiões, tendo como padrão ouro a anatomia patológica, é original e ainda não foi publicada.

As complicações estiveram presentes em cinco casos, destacando-se entre elas as complicações infecciosas (ITU, pneumonia, sepse e óbito), seguido da fistula líquórica, insuficiência respiratória e tetraparesia, dados estes semelhantes aos encontrados na literatura médica especializada(3, 57, 58, 68,80).

O tempo médio de internação nestes pacientes foi de 18,4 (dp: 26), mas isso ocorreu porque três pacientes, estiveram fora da curva, ficando internado acima de 50 dias (50, 83 e 85 dias), devido às complicações pós operatórias (infecção e insuficiência respiratória) Mas, quando se retira estes pacientes a media fica em 7,5 dias (dp: 3,6), mais compatível com o retrato de nosso dia a dia nesta unidade de tratamento (57, 58).

Schwanoma

O schwannoma foi o segundo tumor intrarraquiano mais frequente na atual casuística. Ele caracteriza-se como um tumor intrarraquiano intradural-extramedular, tendo sua origem nas raízes nervosas, mais especificamente nas células de Schwann aí localizadas. Sua frequência é muito similar à encontrada na literatura, sendo ele muitas vezes encontrado em primeiro lugar no *ranking*, revesando essa colocação com o já descrito meningioma (3, 57, 58, 68, 80). No presente estudo, consideramos neurofibromas e schwannomas como sendo os mesmos tumores por serem tumores da bainha nervosa.

O schwannoma não apresenta predominância pelo sexo, sendo em nosso estudo encontrado distribuindo-se igualmente entre eles. A idade média do paciente no momento do diagnóstico foi de 43,4 anos (dp: 13,3), achados referendados pelos livros textos e trabalhos (3,57, 58, 68, 80).

Neste ponto observamos diferenças importantes entre este e o meningioma, já que não apresenta predisposição pelo sexo feminino, e a idade de apresentação é uma década a menos.

Na análise dos pacientes, foi observado que os principais sintomas foram as dores presentes, seguida pelas alterações motoras e das alterações esfinterianas. Quanto aos achados de exame físico foram encontradas alterações dos reflexos, déficit motor e alterações sensitivas. Esses dados corroboram com a literatura medica atual, uma vez que traz a dor seguida da diminuição da força motora com as principais queixas apresentadas por estes pacientes (57, 58).

As comorbidades estiveram presentes em 56,3%, mas não há relevância nem predominância entre elas, para citarmos algumas temos: asma, alterações hematológicas entre outras (57, 58).

Somente um caso de neurofibromatose, sabidamente relacionada a tais tumores, em especial com os neurofibromas, foi observado na presente casuística. Vale lembrar que quando tal associação existe, há maior probabilidade de haver degenerações, as quais se relacionam com malignização e mau prognóstico (57,58). Contudo, não houve nenhum caso no presente estudo.

Os schwannomas tiveram as suas distribuições igualmente na coluna torácica e lombares. O que difere em relação a literatura, que diz que não há predileção destes no espaço intrarraquiano (3, 57, 58).

Aqui, assim como em todos os casos por nós tratados, baseamo-nos no corolário dos benefícios cirúrgicos da descompressão e exérese tumoral no tratamento destas lesões. Assim, analisamos o quadro 5 que mostra a graduação motora de Frankel dos pacientes com schwannoma no pré-operatório e em seu segmento ambulatorial, com a média de tempo no pós-operatório variando de quatro semanas à seis anos. Nele observa-se que houve melhora nesses pacientes, sendo que um caso não foi relatado. Mais uma vez nota-se que não houve piora pós-operatória. Importante relatar que se trata de casos que, apesar da lesão se encontrar no espaço intra-dural, ela se encontra fora da medula (extra-medular), o que explica, assim como no meningioma, o tamanho benefício na exérese tumoral (57, 58, 68, 72). Assim, mais uma vez, conseguiu-se ótima descompressão medular com mínima agressão ao tecido neural.

Depreende-se da análise da quadro 4, onde comparamos o índice de acerto da equipe de diagnóstico por imagem, e, da equipe de neurocirurgiões assistentes, com o diagnóstico histopatológico, que para os schwannomas, mais uma vez para a equipe de radiologistas, o índice de acerto foi de 50%, enquanto que no grupo dos neurocirurgiões 81,3%. Lembramos ainda que aqui os mesmos critérios de avaliação estiveram presentes no momento do diagnóstico. Ao compararmos as opiniões das três equipes envolvidas, observa-se que houve concordância somente em 37,5% entre eles. Aqui, assim como no meningioma, para o nosso conhecimento, vale ressaltar que tais dados carecem de similares na literatura médica especializada. Também, como no meningioma, essa discrepância não teve relevância no tratamento proposto aos pacientes.

Houve complicações em seis casos sendo que a recidiva tumoral ocorreu em dois casos. Isso se deveu porque ocorreu em patologia sistêmica (neurofibromatose), e por ressecção parcial (57, 58).

O tempo médio de internação foi de 18,6 (dp: 40,7), devido a um único paciente que teve sua internação prolongada por complicações motoras e infecciosas, permanecendo internado por 159 dias, sendo que após sua retirada o tempo de internação médio passa à ser 7,77 dias (dp: 5,31) - (57, 58).

Ependimoma

O ependimoma é caracterizado por ser tumor intradural-extramedular e, também, intramedular quando localizado na região cervical ou torácica. Foi o terceiro tipo mais encontrado na presente casuística (3, 57, 58, 108). A distribuição foi maior no sexo masculino, o que contrasta com a observação nos meningiomas que foram mais frequente entre as mulheres, enquanto os schwannomas as frequências foram semelhantes (3, 57, 58, 108).

Também em relação à idade média do paciente no momento do diagnóstico foi menor em relação aos pacientes com meningioma e schwannoma(3, 57, 58, 108).

A principal queixa apresentada por estes pacientes foi a dor, seguida das alterações esfinterianas, e as alterações motoras. Ao exame físico foram observados o déficit motor, e as alterações dos reflexos, sendo que não observamos nenhum caso de alterações sensitivas nesta casuística(57, 58, 108).

Não havia comorbidade associada a este grupo de pacientes e uma possível explicação para isso seria a idade menor dos pacientes; é conhecido que doenças como hipertensão arterial e diabetes melito surgem mais em idosos.

Ao focarmos na localização de tais lesões, observamos que se distribuíram igualmente nos compartimentos intradural-extramedular e intramedular, estando igualmente distribuídas na coluna cervical e lombar (97, 101, 108).

Com tempo de acompanhamento semelhante aqueles observados nos pacientes com meningioma e schwannoma, entre quatro semanas e seis anos, os resultados cirúrgicos foram inferiores àqueles obtidos em relação a esses tumores(3, 57, 58, 97, 101, 108). Nenhum paciente melhorou na graduação motora em relação ao encontrado antes da cirurgia. A maioria manteve a mesma graduação (72,7%), sendo que dois pacientes pioraram sua condição motora. Fato este ocorrido devido ao comprometimento intramedular, com as conseqüências da referida manipulação deste compartimento.

Em relação ao padrão ouro da anatomia patológica, os radiologistas tiveram acertos em metade dos casos, enquanto os neurocirurgiões foram melhores porque acertaram em 73% dos casos. A concordância entre os três grupos foram de 45,5%.

Também, para o nosso conhecimento ainda não foi publicado pesquisa semelhante.

Houve complicações em 2 dos pacientes, não havendo predominância de frequência de nenhum tipo específico de complicações (108).

O tempo médio de internação nos ependimomas foi de 16,9 dias (dp: 29,8) variando de 4 a 106 dias, e, após a retirada do caso fora do desvio, passou a ser de 8 dias (dp: 4,32)- (97, 108).

O presente trabalho buscou responder a um questionamento sobre os resultados do tratamento cirúrgico para os tumores intrarraquianos, concluimos que há benefício no tratamento cirurgico, uma vez que propicia ao paciente vida livre da patologia, assim como melhora dos sintomas neurológicos, em especial o déficit motor aqui estudado, melhorando a funcionalidade dos pacientes.

Pudemos verificar que há nítida relação do localização da lesão tumoral em relação a dura-mater, com o resultados pós-operatório, sendo que os pacientes que mais e beneficiaram com o procedimento foram aqueles com tumor intradural-extramedular. A pesar de menos significativa, notamos ainda melhora nos pacientes com tumores extradurais e intramedulares.

Podemos concluir que os fatores mais importantes fatores relacionados ao bom prognóstico desses pacientes são, além da localização citada anteriormente, sua graduação motora à admissão.

Vimos ainda que há uma diferença entre os diagnóstico dos diferentes profissionais envolvidos na condução desses pacientes, sendo que os neurocirurgiões são os que acertaram mais em seus diagnósticos, comparados aos radiologistas.

Um dos principais limites da pesquisa refere-se ao procedimento amostral que foi de conveniência, porém não intencional. Outro fator relevante, ainda relacionado à amostra, foi a diferença de idade dos pacientes operados, haja vista a prevalência de determinado tipo em função da faixa etária. A amostra é restrita a pacientes de um único hospital do Sistema Único de Saúde (SUS), não considerando os demais casos ocorridos no Distrito Federal e entorno.

Como agenda de pesquisa, sugere-se que a amostra seja ampliada para toda a região. Do ponto de vista do delineamento, baseado nos resultados, promover um recorte para os casos extradurais e intramedulares para melhor elucidação dos fatores que impactam o prognóstico dos pacientes.

6. CONCLUSÃO

Com a análise dos resultados colhidos pela presente pesquisa, podemos concluir que o tratamento cirúrgico de pacientes com tumor intrarraquiano primário tem excelentes resultados, como avaliado pela escala motora de Frankel, tanto a curto, quanto a longo prazo. Esses resultados foram melhores observados nos tumores intradurais-extramedulares.

Os meningiomas, schwannomas e ependimomas foram os tumores mais frequentes e os pacientes tiveram resultados cirúrgicos excelentes.

Os neurocirurgiões e os radiologistas não tiveram bom desempenho no diagnóstico do tipo de tumor em relação aos patologistas, mas os neurocirurgiões tiveram melhores resultados nos acertos.

7. REFERÊNCIAS

01 - Bridwell KH, DeWald RL. Intradural Extramedullary Spinal Tumors. In: Bridwell KH, DeWald RL. The Text book of Spinal Surgery. 2a Edition. Vol 2. Philadelphia: Lippincott – Raven Publishers; 1996. 2103 – 2116.

02 - Sloof JL, Kernohan JW, MacCarty CS. Primary intramedullary tumours of the spinal cord and filum terminale. Philadelphia: WB Saunders; 1964.

03 - Youmnas JR. Spinal Cord Tumors in adults. 6a Edition. Neurological Surgery; 2011.

04 - Kopelson G, Linggood RM, Kleinman GM, et al. An agement of Intramedullary Spinal Cord tumors. Radiology. 1980; 135: 473-479.

05 - Liu A, Sankey EW, Bettegowda C, Burger PC, Jallo GI, Groves ML. Poor prognosis despite aggressive treatment in adults with intramedullary spinal cord glioblastoma. Jour Clin Neurosci. 2015 Oct; 22(10): 1628-1631.

06 - Hoover JM, Krauss WE, Lanzino G. Intradural spinal metastases: a surgical series of 15 patients. Acta Neurochir (Wien). 2012 May; 154(5): 871-877.

07 - Weber C, Gulati S, Jakola AS, Habiba S, Nygaard ØP, Johannesen TB, Solheim O. Incidence rates and surgery of primary intraspinal tumors in the era of modern neuroimaging: a national population-based study. Spine. 2014 July 15; 39(16): 967-973.

08 - Scibilia A, Terranova C, Rizzo V, Raffa G, Morelli A, Esposito F, Mallamace R, Buda G, Conti A, Quartarone A, Germanò A. Intraoperative neurophysiological mapping and monitoring in spinal tumor surgery: sirensor indispensable tools? Neurosurg Focus. 2016 Aug; 41(2): 18.

- 09 – Daniel JW, Botelho RV, Milano JB, Dantas FR, Onishi FJ, Neto ER, Bertolini EF, Borgheresi, MAD, Joaquim AF. Intraoperative Neurophysiological Monitoring in Spine Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Spine*: 2018 Aug; 43(16): 1154-1160.
- 10 - Wesley H, Ahmed M, Sagar RS, Ziya LG, Alfredo Quinones-Hinojosa. Role of Cancer Stem Cells in Spine Tumors: Review of Current Literature. *Neurosurgery*: 2012 Jul; 71(1): 117-125.
- 11 - Garcés-Ambrossi GL, McGirt MJ, Mehta VA, Sciubba DM, Witham TF, Bydon A, Wolinsky JP, Jallo GI, Gokaslan ZL. Factors associated with progression-free survival and long term neurological outcome after resection of intramedullary spinalcord tumors: analysis of 101 consecutive cases. *J Neurosurg Spine*: 2009 Nov; 11(5): 591-599.
- 12 - Schebesch KM, Mueller S, Wendl C, Brawanski A, Riemenschneider MJ, Proescholdt M. Recurrence rates and functional outcome after resection of intrinsic intramedullary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Jul; 134: 60-66.
- 13 - Abd-El-Barr MM, Huang KT, Chi JH. Infiltrating spinalcord astrocytomas: Epidemiology, diagnosis, treatments and future directions. *J Clin Neurosci*. 2016 Jul; 29: 15-20.
- 14 - Berhouma M, Bahri K, Houissa S, Zimmel I, Khouja N, Aouidj L, Jemel H, Khaldi M. Management of intra medullary spinal Cord tumors: surgical considerations and results in 45 cases. *Neurochirurgie*. 2009 Jun; 55(3): 293-302.
- 15 - Samartzis D, Gillis CC, Shih P, O'Toole JE, Fessler RG. Intramedullary Spinal Cord Tumors: Part II-Management Options and Outcomes. *Global Spine J*. 2016 Mar; 6(2): 176-185.
- 16 - Hernández-Durán S, Hanft S, Komotar RJ, Manzano GR. The role of stereotactic radiosurgery in the treatment of intramedullary spinal cord neoplasms: a systematic literature review. *Neurosurg Rev*. 2016 Apr; 39(2): 175-183.

- 17 - Yang T, Wu L, Deng X, Yang C, Xu Y. Clinical features and surgical outcomes of intramedullary schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2014 Sep; 156(9):1789-1797.
- 18 - McGirt MJ, Goldstein IM, Chaichana KL, Tobias ME, Kothbauer KF, Jallo GI. Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord: outcome analysis of 35 patients. *Neurosurgery*. 2008 Jul; 63(1): 55-60.
- 19 - Boström A, Kanther NC, Grote A, Boström J. Management and outcome in adult intramedullary spinal cord tumours: a 20-year single institution experience. *BMC Res Notes*. 2014 Dec15; 7: 908.
- 20 - Constantini S, Miller DC, Allen JC, Rorke LB, Freed D, Epstein FJ. Radical excision of intramedullary spinal cord tumors: surgical morbidity and long-term follow-up evaluation in 164 children and young adults. *J Neurosurg*. 2000 Oct; 93(2 Suppl): 183-93.
- 21 - Ahmed R, Menezes AH, Torner JC. Role of resection and adjuvant therapy in long-term disease outcomes for low-grade pediatric intramedullary spinal cord tumors. *J Neurosurg Pediatr*. 2016 Jul; 15: 1-8.
- 22 - Tzony S, Tali S. Surgical Decompression of Anterior and Posterior Malignant Epidural Tumors Compressing the Spinal Cord: A Prospective Study. *Neurosurgery*. 1985 Sep; 17(3): 424–432.
- 23 - Lakomkin N, Hadjipanayis CG. Hospital-acquired conditions: predictors and implications for outcomes following spine tumor resection. *J of Neurosurgery Spine*. 2017 Dec; 27(6): 617-631.
- 24 - Juthani RG, Bilsky MH, Vogelbaum MA. Current Management and Treatment Modalities for Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2015 Aug; 16(8): 39.

- 25 - Karsy M, Guan J, Sivakumar W, Neil JA, Schmidt MH, Mahan MA. The genetic basis of intradural spinal tumors and its impact on clinical treatment. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug; 39(2): 3.
- 26 - Montano N, Papacci F, Trevisi G, Fernandez E. Factors affecting functional outcome in patients with intramedullary spinal cord tumors: results from a literature analysis. *Acta Neurol Belg*. 2017 Mar; 117(1): 277-282.
- 27 - Karikari IO, Nimjee SM, Hodges TR, Cutrell E, Hughes BD, Powers CJ, Mehta AI, Hardin C, Bagley CA, Isaacs RE, Haglund MM, Friedman AH. Impact of tumor histology on respectability and neurological outcome in primary intramedullary spinal cord tumors: a single-center experience with 102 patients. *Neurosurgery*. 2015 Mar; 76 (1 Suppl): 4-13.
- 28 - Lee SM, Cho YE, Kwon YM. Neurological outcome after surgical treatment of intramedullary spinal cord tumors. *Korean J Spine*. 2014 Sep; 11(3): 121-126.
- 29 - Hoshimaru M, Koyama T, Hashimoto N, Kikuchi H. Results of microsurgical treatment for intramedullary spinal cord ependymomas: analysis of 36 cases. *Neurosurgery*. 1999 Feb; 44(2): 264-9.
- 30 - Matsuyama Y, Sakai Y, Katayama Y, Imagama S, Ito Z, Wakao N, Sato K, Kamiya M, Yukawa Y, Kanemura T, Yanase M, Ishiguro N. Surgical results of intramedullary spinal cord tumor with spinal cord monitoring to guide extent of resection. *J Neurosurg Spine*. 2009 May; 10(5): 404-413.
- 31 - Kalakoti P, Missios S, Menger R, Kukreja S, Konar S, Nanda A. Association of risk factors with unfavorable outcomes after resection of adult benign intradural spine tumors and the effect of hospital volume on outcomes: an analysis of 18, 297 patients across 774 US hospitals using the National Inpatient Sample (2002-2011). *Neurosurg Focus*. 2015 Aug; 39(2): 4.
- 32 – Domingues JS. Análise do Modelo de Gompertz no crescimento de tumores sólidos e inserção de um fator de tratamento. *Biomatemática*. 2011; 21: 103-112.

- 33 - Domingues JS. Modelo matemático e computacional do surgimento da angiogênese em tumores e sua conexão com as células-tronco. (Dissertação mestrado). Belo Horizonte: Cefet-MG; 2010.
- 34 - Sachs RK, Hlatky LR, Hahnfeldt P. Simple ode models of tumor growth and anti-angiogenic or radiation treatment. *PERGAMON - Mathematical and Computer Modelling*. 2001; 33: 1297-1305.
- 35 - Spencer SL, Berryman MJ, Garcia JA, Abbott D. (2004). An ordinary differential equation model for the multistep transformation to cancer. *Journal of Theoretical Biology*. 2004; 231: 515-524.
- 36 - Langfitt TW, Kassell NF. Acute brain swelling in neurosurgical patients. *J Neurosurg*. 1966; 24: 975-83.
- 37 - Langfitt TW, Kassell NF, Weinstein JD. Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology*. 1965; 15: 761-773.
- 38 - Langfitt TW, Weinstein JD, Kasse NF. Cerebral vasomotor paralysis produced by intracranial hypertension. *Neurology*. 1965; 15: 622-641.
- 39- Langfitt TW, Weinstein JD, Kassel NF, Gagliard, LJ, Shapiro HM. Compression of cerebral vessels by intracranial hypertension. I. Dural sinus pressures. *Acta Neurochir (Wien)*. 1966; 15: 212-222.
- 40 - Samartzis D, Gillis CC, Shih P, O'Toole JE, Fessler RG. Intramedullary Spinal Cord Tumors: Part I-Epidemiology, Pathophysiology, and Diagnosis. *Global Spine J*. 2015 Oct; 5(5): 425-35.
- 41 - Tobin MK, Geraghty JR, Engelhard HH, Linninger AA, Mehta AI. Intramedullary spinal cord tumors: a review of current and future treatment strategies. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug; 39(2): 14.

42 - American Spinal Injury Association. International Standards for Neurological Classifications of Spinal Cord Injury. Revised ed. Chicago, Ill: American Spinal Injury Association. 2000; 1-23.

43 - National Spinal Cord Injury Statistical Center (NSCIS). Spinal cord injury facts and figures at a glance. 2011 February.

44 - Van Middendorp JJ, Hosman AJ, Donders AR, Pouw MH, Ditunno JF Jr, Curt A, et al. A clinical prediction rule for ambulation outcomes after traumatic spinal cord injury: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2011 Mar 19; 377(9770): 1004-1010.

45 - Song D, Meng T, Lin Z, Fan T, Yin H, Li B, Li Z, Xu W, Huang Q, Zhou L, Li S, Yang X, Wei H, Liu T, Yan W, Zhou W, Xiao J. Clinical Features and Prognostic Factors of Pediatric Spine Tumors: A Single-Center Experience With 190 Cases. *Spine*. 2016 June 15; 41(12): 1006-1012.

46 - Fernández CA, Miranda MG, Fiore NJ. Tumores espinales primarios en la infancia. Epidemiología, diagnóstico, estadificación y tratamiento. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol*. 2010 Mar; 75(1): 13-26.

47 - Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW, McCarthy EF, Gokaslan ZL, Chi JH. Primary Vertebral Tumors: A Review of Epidemiologic, Histological and Imaging Findings, Part II: Locally Aggressive and Malignant Tumors. *Neurosurgery*. 2012 Jan 1; 70(1): 211–219.

48 - Ropper AE, Cahill KS, Hanna JW, McCarthy EF, Gokaslan ZL, Chi JH. Primary Vertebral Tumors: A Review of Epidemiologic, Histological, and Imaging Findings, Part I: Benign Tumors. *Neurosurgery*. 2011 Dec 1; 69(6): 1171–1180.

49 - Levine, AM, Boriani S, Donati D, Campanacci M. Benign Tumors of the Cervical Spine. *Spine*. 1992 Oct; 17(10 suppl): 399-406.

50 - WEINSTEIN, JAMES N., DO; McLAIN, ROBERT F., MD. Primary Tumors of the Spine. *Spine*. 1987 Nov; 12(9): 843-851.

- 51 - Ketter R, Rahnenführer J, Henn W, Kim YJ, Feiden W, Steudel WI, Zang KD, Urbschat S. Correspondence of tumor localization with tumor recurrence and cytogenetic progression in meningiomas. *Neurosurgery*. 2008 Jan 1; 62(1): 61-70.
- 52 - Beer SJ, Menezes AH. Primary Tumors of the Spine in Children: Natural History, Management, and Long-term Follow-up. *Spine*. 1997 Mar 15; 22(6): 649-658.
- 53 - Villarejo FJ; Belinchón JM, Alfaro R, Pérez C, Rivero B; Pascual F. Cordobés F. Tumores espinales infantiles - Childhood spinal tumors. *Neurocirugía*. 2009 Feb; 20(1): 20-25.
- 54 - Bettgowda C, Yip S, Jiang B, Wang WL, Clarke MJ, Lazary A, Gambarotti M, Zhang M, Sciubba DM, Wolinsky JP. 176 malignant primary spinal column tumors: prognostic significance of htert (human telomerase reverse transcriptase) promoter region mutations c228t and c250t for overall survival. *Neurosurgery*. 2018 Sep 1; 65(1 suppl): 107.
- 55 - LEE CK, ROSA R, FERNAND R. Surgical treatment of tumors of the Spine. *Spine*: 1986 April; 11(3): 201-208.
- 56 - Fisher CG, Saravanja DD, Dvorak MF, Rampersaud YR, Clarkson PW, Hurlbert J, Fox R, Zhang H, Lew S, Riaz S, Ferguson PC, Boyd MC. Surgical management of primary bone tumors of the Spine: validation of an approach to enhance cure and reduce local recurrence. *Spine*. 2011 May 1; 36(10): 830-836.
- 57 - Kim CH, Chung CK. Surgical outcome of a posterior approach for large ventral intradural extramedullary spinal cord tumors. *Spine*. 2011 April 15; 36(8): 531-537.
- 58 - Kretzer RM. Intradural spinal cord tumors. *Spine*. 2017 April 1; 42: 22.
- 59 - Moscovici S, Ramirez-DeNoriega F, Fellig Y, Rosenthal G, Cohen JE., Itshayek E. Intradural Extramedullary Hemangiopericytoma of the Thoracic Spine Infiltrating a Nerve Root: A Case Report and Literature Review. *Spine*: 2011 November 01; 36(23): 1534-1539.

- 60 - Matsumoto Y, Harimaya K, Kawaguchi K, Hayashida M, Okada S, Doi T, Iwamoto Y. Dumbbell Scoring System: A New Method for the Differential Diagnosis of Malignant and Benign Spinal Dumbbell Tumors. *Spine*: 2016 October 15; 41(20): 1230-1236.
- 61 - Hung PC, Wu CT, Jaing TH, Sheen JM, Chou ML, Lin KL. Primary spinal tumors in childhood: A single institution 15 year experience. *Asian J Neurosurg*. 2016 Oct-Dec; 11(4): 440-443.
- 62 - Jeffrey AK, Janet WB, Manjula KG. Steroid Receptors in Human Brain and Spinal Cord Tumors. *Neurosurgery*. 1988 August 1; 23(2): 185-188.
- 63 - Motta LACRD, Motta Lucilia DC. Tratamento endócrino dos meningiomas: uma revisão. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. [online]. 1995 June; 53(2): 324-332.
- 64 - Dudley RWR, Torok MR, Randall S, Béland B, Handler MH, Mulcahy-Levy JM, Liu AK, Hankinson TC. Pediatric versus adult meningioma: comparison of epidemiology, treatments, and outcomes using the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Neurooncol*. 2018 May; 137(3): 621-629.
- 65 - Ng Z, Ng S, Nga V, Teo K, Lwin S, Ning C, Yeo TT. Intradural Spinal Tumors- Review of Postoperative Outcomes Comparing Intramedullary and Extramedullary Tumors from a Single Institution's Experience. *World Neurosurg*. 2018 Jan; 109: 229-232.
- 66 - Chandra NS, Laligam NS. An Extreme Lateral Approach to Intradural Lesions of the Cervical Spine and Foramen Magnum. *Neurosurgery*. 1990 August 1; 27(2): 197-204.
- 67 – Solero CL, Fornari M, Giombini S, Lasio G, Oliveri G. Spinal Meningiomas: Review of 174 Operated Cases. *Neurosurgery*. 1989 August 1; 25(2): 153-160.

68 - Zuckerman, SL, Chotai S, Devin CJ, Parker, SL, Stonko DP, Wick JB, Hale AT, McGirt MJ, Cheng JS. Surgical Resection of Intradural Extramedullary Spinal Tumors: Patient Reported Outcomes and Minimum Clinically Important Difference. *Spine*. 2016 December 15; 41(24): 1925-1932.

69 - Jiang L, Lv Y, Liu XG, Ma QJ, Wei F, Dang GT, Liu ZJ. Results of Surgical Treatment of Cervical Dumbbell Tumors: Surgical Approach and Development of an Anatomic Classification System. *Spine*. 2009 May 20; 34(12): 1307-1314.

70 – Bydon M, Gokaslan ZL. Book Review: *Spine and Spinal Cord Tumors: Advanced Management and Operative Techniques*. *Neurosurgery*. 2015 June; 76(6): 787-788.

71 – Weil SM, Gerwitz RJ, Tew JM Jr. Concurrent Intradural and Extradural Meningiomas of the Cervical Spine. *Neurosurgery*. 1990 October 1; 27(4): 629-631.

72 - Chotai S, Zuckerman SL, Parker SL, Wick JB, Stonko DP, Hale AT, McGirt MJ, Cheng SJ, Devin CJ. Healthcare Resource Utilization and Patient-Reported Outcomes Following Elective Surgery for Intradural Extramedullary Spinal Tumors. *Neurosurgery*. 2017 October 1; 81(4): 613-619.

73 - Gerszten PC, Burton SA, Ozhasoglu C, McCue KJ, Quinn AE. Radiosurgery for benign intradural spinal tumors. *Neurosurgery*. 2008 April 1; 62(4): 887-896.

74 - Pinter NK, Pfiffner TJ, Mechtler LL. Neuroimaging of spine tumors. *Handb Clin Neurol*. 2016; 136: 689-706.

75 - Emel E, Abdallah A, Sofuoglu OE, Ofluoglu AE, Gunes M, Guler B, Bilgic B. Long-term Surgical Outcomes of Spinal Schwannomas: Retrospective Analysis of 49 Consecutive Cases. *Turk Neurosurg*. 2017; 27(2): 217-225.

76 - Sun I, Pamir MN. Non-Syndromic Spinal Schwannomas: A Novel Classification. *Front Neurol*. [online]. 2017; 8: 318.

- 77 - Sowash M, Barzilai O, Kahn S, McLaughlin L, Boland P, Bilsky MH, Laufer I. Clinical outcomes following resection of giant spinal schwannomas: a case series of 32 patients. *J Neurosurg Spine*. 2017 April; 26(4): 494-500.
- 78 - McCormick PC. Surgical Management of Dumbbell Tumors of the Cervical Spine. *Neurosurgery*. 1996 February 1; 38(2): 294-300.
- 79 - Kawahara N, Tomita K, Shinya Y, Matsumoto T, Baba H, Fujita T, Murakami H, Kobayashi T. Recapping T-Saw Laminoplasty for Spinal Cord Tumors. *Spine*. 1999 July 1; 24(13): 1363.
- 80 - Wong AP, Lall RR, Dahdaleh NS, Lawton CD, Smith ZA, Wong RH, Harvey MJ, Lam S, Koski TR, Fessler RG. Comparison of open and minimally invasive surgery for intradural-extramedullary spine tumors. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug; 39(2): 11.
- 81 - Safaee MM, Lyon R, Barbaro NM, Chou D, Mummaneni PV, Weinstein PR, Chin CT, Tihan T, Ames CP. Neurological outcomes and surgical complications in 221 spinal nerve sheath tumors. *J Neurosurg Spine*. 2017 Jan; 26(1):103-111.
- 82 - Khan NR, VanLandingham M, O'Brien T, Boop FA, Arnautovic K. Primary Seeding of Myxopapillary Ependymoma: Different Disease in Adult Population? Case Report and Review of Literature. *World Neurosurg*. 2017 Mar; 99: 812.e21-812.e26.
- 83 - McCormick PC. Ependymomas. *J Neurosurg Spine*. 2013 Jul; 19(1): 1-2, 2013.
- 84 - Engelhard HH, Villano JL, Porter KR, Stewart AK, Barua M, Barker FG, Newton HB. Clinical presentation, histology, and treatment in 430 patients with primary tumors of the spinal cord, spinal meninges, or cauda equina. *J Neurosurg Spine*. 2010 Jul; 13(1): 67-77.
- 85 - Huisman TA. Pediatric tumors of the spine. *Cancer Imaging*. 2009 October 02; 9 (Special Issue A): S45-48.

86 - Vera-Bolanos E, Aldape K, Yuan Y, Wu J, Wani K, Necesito-Reyes MJ, Colman H, Dhall G, Lieberman FS, Metellus P, Mikkelsen T, Omuro A, Partap S, Prados M, Robins HI, Soffietti R, Wu J, Gilbert MR, Armstrong TS. CERN Foundation. Clinical course and progression-free survival of adult intracranial and spinal ependymoma patients. *Neuro Oncol.* 2015 Mar; 17(3): 440-447.

87 - Armstrong TS, Vera-Bolanos E, Gilbert MR. Clinical course of adult patients with ependymoma: results of the Adult Ependymoma Outcomes Project. *Cancer.* 2011 Nov; 117(22): 5133-5141.

88 - Bandopadhyay P, Silvera VM, Ciarlini PD, Malkin H, Bi WL, Bergthold G, Faisal AM, Ullrich NJ, Marcus K, Scott RM, Beroukhir R, Manley PE, Chi SN, Ligon KL, Goumnerova LC, Kieran MW. Myxopapillary ependymomas in children: imaging, treatment and outcomes. *J Neurooncol.* 2016 Jan; 126(1): 165-174.

89 - Li TY, Chu JS, Xu YL, Yang J, Wang J, Huang YH, Kwan AL, Wang GH. Surgical strategies and outcomes of spinal ependymomas of different lengths: analysis of 210 patients: clinical article. *J Neurosurg Spine.* 2014 Aug; 21(2): 249-59.

90 - Feldman WB, Clark AJ, Safaee M, Ames CP, Parsa AT. Tumor control after surgery for spinal myxopapillary ependymomas: distinct outcomes in adults versus children: a systematic review. *J Neurosurg Spine.* 2013 Oct; 19(4): 471-476.

91 - Oh MC, Tarapore PE, Kim JM, Sun MZ, Safaee M, Kaur G, Aranda DM, Parsa AT. Spinal ependymomas: benefits of extent of resection for different histological grades. *J Clin Neurosci.* 2013 Oct; 20(10): 1390-1397.

92 - Viereck MJ, Ghobrial GM, Beygi S, Harrop JS. Improved patient quality of life following intradural extramedullary spinal tumor resection.; *J Neurosurg Spine.* 2016 Nov; 25(5): 640-645.

93 - Connolly ID, Ali R, Li Y, Gephart MH. Genetic and molecular distinctions in spinal ependymomas: A review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015 Dec; 139: 210-215.

- 94 - Kukreja S, Ambekar S, Sharma M, Sin AH, Nanda A. Outcome predictors in the management of spinal myxopapillary ependymoma: an integrative survival analysis. *World Neurosurg.* 2015 May; 83(5): 852-859.
- 95 - Pomeraniec IJ, Dallapiazza RF, Sumner HM, Lopes MB, Shaffrey CI, Smith JS. Anaplastic extramedullary cervical ependymoma with leptomeningeal metastasis. *J Clin Neurosci.* 2015 Dec; 22(12): 1871-1876.
- 96 - Jakubovic R, Ruschin M, Tseng CL, Pejović-Milić A, Sahgal A, Yang VXD. Surgical Resection With Radiation Treatment Planning of Spinal Tumors. *Neurosurgery.* 2018 May 15; 0: 1-9.
- 97 - Cristante L, Herrmann HD. Surgical Management of Intramedullary Spinal Cord Tumors: Functional Outcome and Sources of Morbidity. *Neurosurgery.* 1994 July 1; 35(1): 69-76.
- 98 - Kobayashi K, Ando K, Kato F, Kanemura T, Sato K, Kamiya M, Ito K, Tsushima M, Matsumoto A, Morozumi M, Tanaka S, Machino M, Ishiguro N, Imagama S. MRI Characteristics of Spinal Ependymoma in WHO Grade II: A Review of 59 Cases Spine. *Spine.* 2018 Sep 1; 43(9): 525-530.
- 99 - Xiao R, Miller JA, Abdullah KG, Lubelski D, Mroz TE, Benzel EC. Quality of Life Outcomes Following Resection of Adult Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Neurosurgery.* 2016 June 1; 78(6): 821-828.
- 100 - Karikari IO, Nimjee SM, MD, Hodges TR, Cutrell E, Hughes BD, Powers CJ, Mehta AI, Hardin C, Bagley CA, Isaacs RE. Impact of Tumor Histology on Resectability and Neurological Outcome in Primary Intramedullary Spinal Cord Tumors: A Single-Center Experience With 102 Patients. *Neurosurgery.* 2015 March 1, 76(Issue suppl_1): S4–S13.
- 101 – Hejazi N, Hassler W. Microsurgical Treatment of Intramedullary Spinal Cord Tumors: Results of 80 Patients and Review of the Relevant Literature. *Neurosurgery.* 1998 Sep 1; 43(3): 675.

- 102 - Bakhshi SK, Waqas M, Shakaib B, Enam SA. Management and out comes of intramedullary spinal cord tumors: A single center experience from a developing country. *Surg Neurol Int.* 2016 Sep 1; 7(Suppl 23): S617-622.
- 103 - Brotchi J. Intrinsic Spinal Cord Tumor Resection. *Neurosurgery.* 2002 May 1; 50(5): 1059–1063.
- 104 - Adams H, Avendaño J, Raza SM, Gokaslan ZL, Jallo GI, Quiñones-Hinojosa A. Prognostic Factors and Survival in Primary Malignant Astrocytomas of the Spinal Cord: A Population-Based Analysis From 1973 to 2007. *Spine.* 2012 May 20; 37(12): 727-735.
- 105 - McGirt MJ, Goldstein IM, Chaichana KL, Tobias ME, Kothbauer KF, Jallo GI. Extent of surgical resection of malignant astrocytomas of the spinal cord: outcome analysis of 35 patients. *Neurosurgery.* 2008 July 1; 63(1): 55-61.
- 106 – Figarella-Branger D, Maues de Paula A, Colin C, Bouvier C. Histomolecular classification of adult diffuse gliomas: The diagnostic value of immunohistochemical markers. *Revue Neurologique.* 2011 Oct; 167(10): 683-690.
- 107 - Ciappetta P, Salvati M, Capoccia G, Artico M, Raco A, Fortuna A. Spinal Glioblastomas: Report of Seven Cases and Review of the Literature. *Neurosurgery.* 1991 February 1; 28(2): 302–306.
- 108 - Harrop JS, Aruna G, Michael G, Mark B. Primary Intramedullary Tumors of the Spinal Cord. *Spine.* 2009 October 15; 34(22 Suppl): 69-77.
- 109 - Boriani S, Saravanja D, Yamada Y, Varga PP, Biagini R, Fisher CG. Challenges of Local Recurrence and Cure in Low Grade Malignant Tumors of the Spine. *Spine.* 2009 October 15; 34(22): 48-57.

- 110 - Morota N, Deletis V, Constantini S, Kofler M, Cohen H, Epstein FJ. The Role of Motor Evoked Potentials during Surgery for Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Neurosurgery*. 1997 December 1; 41(6): 1327–1336.
- 111 - Quiñones-Hinojosa A, Lyon R, M.S., Zada G, Lamborn KR, Gupta N, M.D., Parsa AT, M.D., McDermott MW, Weinstein PR. Changes in Transcranial Motor Evoked Potentials during Intramedullary Spinal Cord Tumor Resection Correlate with Postoperative Motor Function. *Neurosurgery*. 2005 May 1; 56(5): 982-993.
- 112 - Abdullah KG, Lubelski D, Miller J, Steinmetz MP, Shin JH, Krishnaney A, Mroz TE, Benzel EC. Progression free survival and functional outcome after surgical resection of intramedullary ependymomas. *J Clin Neurosci*. 2015 Dec; 22(12): 1933-1937.
- 113 - Schebesch KM, Mueller S, Wendl C, Brawanski A, Riemenschneider MJ, Proescholdt M. Recurrence rates and functional outcome after resection of intrinsic intramedullary tumors. *Clin Neurol Neurosurg*. 2015 Jul; 134: 60-66.
- 114 - Klekamp J. Spinal ependymomas. Part 1: Intramedullary ependymomas. *Neurosurg Focus*. 2015 Aug; 39(2): 6.
- 115 - Yang S, Yang X, Hong G. Surgical treatment of one hundred seventy-four intramedullary spinal cord tumors. *Spine*. 2009 Nov 15; 34(24): 2705-2710.
- 116 - Zileli M, Coşkun E, Ozdamar N, Ovül I, Tunçbay E, Oner K, Oktar N. Surgery of intramedullary spinal cord tumors. *EurSpine J*. 1996; 5(4): 243-250.
- 117 - Lakomkin N, Zuckerman SL., Stannard B, Montejo J, Sussman ES, Virojanapa J, Kuzmik G, Goz V, Hadjipanayis CG, Cheng JS. Preoperative risk stratification in spine tumor surgery – a comparison of the modified charlson index, frailty index, and ASA score. *Spine*. 2018 December 19; - Volume Publish Ahead of Print - Issue – p.
- 118 - Zou Y, Sun J, Zhou Y, Bai HX, Huang X, Babu R, Landi A, Foong KS, Zhang Z, Woo JH, Tao Y, Li X, Tang X, Xiao B, Zhang PJ, Yang L. Prognostic factors and

treatment of spinal astrocytomas: a multi-institutional cohort analysis. *Spine*. 2018 May 15; 43(10): 565-573.

119 - Woodworth GF, Chaichana KL, McGirt MJ, Sciubba DM, Jallo GI, Gokaslan Z, Wolinsky JP, Witham TF. Predictors of Ambulatory Function after Surgical Resection of Intramedullary Spinal Cord Tumors. *Neurosurgery*. 2007 July 1; 61(1): 99-106.

120 - Chao ST, Kobayashi T, Benzel E, Reddy CA, Stevens GH, Prayson RA, Kalfas I, Schlenk R, Krishnaney A, Steinmetz MP, Bingaman W, Hahn J, Suh JH. The role of adjuvant radiation therapy in the treatment of spinal myxopapillary ependymomas. *J Neurosurg Spine*. 2011 Jan; 14(1): 59-64.

121 - Malachias MVB, Souza WKS, Plavnik FI, et al. Sétima Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2016; 107 (Supl 3).

122 - American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2016; 39(Suppl 1): 13-22.

123 - Ostrom QT, Gittleman H, Liao P, Rouse C, Chen Y, Dowling J, Wolinsky Y, Kruchko C, Barnholtz J. CBTRUS Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncology*. 2014 Oct 1; 16(suppl_4): iv1-63.

124 - Ji Y, Rankin C, Grunberg S, Sherrod AE, J Ahmadi J, Townsend JJ, Feun LG, Fredericks RK, Russell CA, Kabbinnar FF, Stelzer KJ, Schott A, Verschraegen C. Double-Blind Phase III Randomized Trial of the Antiprogestin Agent Mifepristone in the Treatment of Unresectable Meningioma: SWOG S9005. *Journal of Clinical Oncology*. 2015 Dec 1; 33(34): 4093-4098.

ANEXOS – APROVAÇÃO PELO COMITÊ DE ÉTICA DO IHBDP