

NEOPLASIAS INTRACRANIANAS EM PEQUENOS ANIMAIS – REVISÃO DE LITERATURA

[*Intracranial Neoplasms in Small Animals – Review*]

Rodrigo dos Santos Horta^{1*}, Bernardo de Caro Martins¹, Gleidice Eunice Lavalle¹, Mariana de Pádua Costa¹, Roberto Baracat de Araújo¹

¹Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinárias, Escola de Veterinária, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Colegiado de Pós-graduação.

RESUMO - Tumores intracranianos representam a principal causa de disfunção neurológica em animais de companhia de meia idade a idosos. O objetivo dessa revisão foi detalhar os aspectos clínico-patológicos dessas afecções. Neoplasias primárias do tecido nervoso intracraniano são menos frequentes que o acometimento secundário, por extensão tumoral ou lesões metastáticas. O meningioma é a principal neoplasia extra-axial primária de cães e gatos, enquanto os gliomas (astrocitoma e oligodendroglioma), ependimomas e tumores do plexo coróide representam os processos intra-axiais mais comuns. Os sinais neurológicos decorrentes de neoplasias intracranianas dependem da localização, extensão e taxa de crescimento da neoformação. O diagnóstico definitivo só é possível após o exame histopatológico do tecido tumoral, no entanto a suspeita clínica pode ser obtida a partir do exame clínico e da imagiologia, com destaque para a tomografia computadorizada e ressonância magnética. O prognóstico de cães e gatos com neoplasias intracranianas é significativamente alterado a partir do tratamento com cirurgia, radioterapia e quimioterapia, utilizados isoladamente ou em combinação. No entanto, o elevado custo de implantação da radioterapia e a morbidade e mortalidade associadas à neurocirurgia limitam a biópsia e o tratamento cirúrgico aos centros veterinários que disponham de alta qualificação e técnicas avançadas de anestesia e cuidados críticos.

Palavras-Chave: Cão, gato, tumor, sistema nervoso central.

ABSTRACT - Intracranial tumors are the leading cause of neurological dysfunction in companion animals of middle aged and older. The objective of this review was to detail the clinical and pathological aspects of these conditions. Primary intracranial neoplasms of the nerve tissue are less frequent than secondary involvement by tumor extension or metastatic lesions. Meningioma is the main extra-axial primary neoplasm of cats and dogs as gliomas (astrocytoma and oligodendroglioma), ependymomas and choroid plexus tumors represent the major intra-axial processes. Neurological signs resulting from intracranial tumors depend on the location, extent and rate of tumor growth. The definitive diagnosis is only possible after histopathological examination of tumor tissue, however clinical suspicion may be obtained from the clinical examination and imaging studies, particularly computed tomography and magnetic resonance image. The prognosis for dogs and cats with brain tumors can be significantly improved from the treatment with surgery, radiotherapy and chemotherapy, used alone or in combination. However, the high deployment cost of radiation therapy and morbidity and mortality associated with neurosurgery limits biopsy and surgical treatment to veterinary centers that have high qualification and advanced techniques of anesthesia and critical care.

Keywords: Dog, cat, tumor, central nervous system.

INTRODUÇÃO

Neoplasias intracranianas representam a causa mais frequente de disfunção neurológica em animais de companhia de meia idade a idosos, com uma incidência de 14,5 e 3,5 a cada 100.000 cães e gatos, respectivamente (McEntee & Dewey, 2013), mas que pode chegar a 3% nos cães (Snyder *et al.*, 2006).

Histologicamente essas neoplasias são classificadas como neuroepiteliais, embrionárias ou mesenquimais (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). Apesar do reconhecimento de focos proliferativos primários, a maioria das lesões é secundária, acometendo o encéfalo por extensão local ou metástase (McEntee & Dewey, 2013).

*Autor para correspondência : E-mail: rodrigohvet@gmail.com

Quanto à localização, são distribuídas em intra ou extra-axiais, significando que se originam no parênquima ou à superfície (espaço subaracnóideo e meninges) do encéfalo, rostro ou infra-tentoriais, ocorrendo rostralmente ou caudalmente ao *tentorium cerebelli* (Coates & Johnson, 2010).

A neuro-oncologia é o estudo das neoplasias que acometem o sistema nervoso. O termo “tumor” refere-se a qualquer aumento de volume ou intumescência, mas em neuro-oncologia, frequentemente é utilizado como sinônimo de neoplasia (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013).

Os termos benigno e maligno devem ser utilizados com cautela, uma vez que neoplasias classificadas histologicamente como benignas podem apresentar elevada probabilidade de levar o paciente ao óbito, por efeitos secundários de alta morbidade, que incluem herniação, edema, hemorragia, obstrução ao fluxo do líquido cerebrospinal (LCE) e aumento da pressão intracraniana (PIC) (Kay, 1977; LeCouter, 1999; McEntee & Dewey, 2013).

Diante disso, se objetivou realizar uma revisão detalhada sobre as principais neoplasias intracranianas que acometem cães e gatos, definindo alguns conceitos básicos, de forma a orientar o Médico Veterinário no diagnóstico, prognóstico e tratamento dessas afecções.

REVISÃO DE LITERATURA

Incidência e fatores de risco

Tumores intracranianos ocorrem principalmente em caninos e felinos de meia idade a idosos, com exceção das neoplasias de origem embrionária que podem ocorrer em pacientes jovens (McEntee & Dewey, 2013).

As neoplasias extra-axiais primárias são representadas principalmente pelo meningioma, o qual possui natureza mesenquimal. Este é o tumor intracraniano mais frequente nos cães e gatos representando 41% (Schwartz *et al.*, 2011) e 58,1% (Troxel *et al.*, 2003), respectivamente. Tem gênese nos fibroblastos de uma das três camadas das meninges: dura mater, aracnóide ou pia máter, embora a aracnóide seja a mais usualmente acometida (Babicsak *et al.*, 2011). Na espécie canina, há predisposição das raças dolicocefálicas (Adamo *et al.*, 2004; McEntee & Dewey, 2013), enquanto nos felinos o meningioma parece ocorrer com maior frequência nos Domestic Shorthaired (DSH), embora tenha sido descrito também em Persa, Siamês e Maine coon (Adamo *et al.*, 2004). O meningossarcoma, variação histológica maligna

do meningioma, é raro em cães e gatos (Schulman *et al.*, 1992; Moore *et al.*, 1996).

Neoplasias intra-axiais primárias têm origem neuroepitelial, embrionária ou mesenquimal (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). Os tumores gliais, ou gliomas, representam um grupo pleomórfico de neoplasias neuroepiteliais originárias de células da glia (Frankhauser *et al.*, 1974; Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). A presença de mais de um tipo celular neoplásico na maioria dos gliomas remete perda de diferenciação celular e os mesmos devem ser classificados de acordo com a célula predominante, de forma a evitar o diagnóstico excessivo de oligastrocitomas (gliomas mistos) (McEntee & Dewey, 2013). Os gliomas se desenvolvem a partir dos oligodendrócitos (oligodendrogliomas) ou astrócitos (astrocitomas), apresentam morfologia microscópica benigna e podem ocorrer em qualquer região da substância branca, com predomínio rostral. O oligodendroglioma é o neoplasma glial mais frequente em cães, com maior ocorrência no córtex frontal e eminência piriforme (Schwartz *et al.*, 2011). O astrocitoma, menos diagnosticado nos cães, possui uma incidência similar a do oligodendroglioma nos gatos, sendo mais comum no diencéfalo e córtex cerebral (Moore *et al.*, 1996; Troxel *et al.*, 2003). De uma forma geral, os gliomas ocorrem com maior incidência em cães de raças braquiocefálicas (Schwartz *et al.*, 2011) e gatos DSH (Troxel *et al.*, 2003).

Neoplasias neuroepiteliais situadas no sistema ventricular originam-se das células que revestem o plexo coróide ou assoalho dos ventrículos encefálicos (epêndima). Os tumores do plexo coróide, podem revelar histologia benigna ou maligna, sendo denominados papilomas ou carcinomas do plexo coróide, respectivamente. Localizam-se mais usualmente no quarto ventrículo, embora possam ocorrer também no terceiro ou nos ventrículos laterais (Zaki, 1977; Moore *et al.*, 1996). O ependimoma, de histomorfologia benigna, dispõe-se em qualquer ventrículo encefálico. É raro nos cães, mas parece ter a mesma frequência dos astrocitomas nos gatos (Troxel *et al.*, 2003). Assim como os gliomas, o ependimoma apresenta maior incidência em caninos de raças braquicefálicas e felinos DSH (Troxel *et al.*, 2003).

Considerando o ciclo celular, os neurônios são classificados como células perenes e neoplasias dessas células são, portanto, extremamente raras (Brasileiro Filho *et al.*, 2006). De acordo com a organização mundial de saúde, o ganglioneuroma é composto por neurônios maduros, enquanto o gangliocitoma, que ocorre principalmente no cerebelo, é formado por células neuronais imaturas.

O ganglioglioma, por sua vez, é um tumor misto que contém células neuronais maduras e células gliais em estágios variados de diferenciação. O paraganglioma, também denominado tumor de glomus, é originário de células neuroendócrinas presentes nos vasos sanguíneos responsáveis pela resposta do sistema nervoso autônomo simpático (Frankhauser *et al.*, 1974; Coates & Johnson, 2010).

Os tumores neuroectodérmicos primitivos (primitive neuroectodermal tumors, PNETs) incluem, de forma genérica, neoplasias intracranianas de origem embrionária. Estes tumores, altamente anaplásicos e morfologicamente indistintos, possuem natureza invariavelmente maligna, com gênese a partir de células germinativas neuroepiteliais, as quais podem se diferenciar em inúmeros tipos celulares. Em alguns casos é possível definir a origem histogenética destes tumores, o que permite designá-los em um grupo separado, com destaque para os tumores embrionários da substância branca do cerebelo (meduloblastoma cerebelar), dos neurônios olfatórios (esthesioneuroblastoma) e do epêndima (ependimoblastoma) (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013).

Neoplasias intra-axiais mesenquimais primárias podem formar-se da linhagem celular linfóide (linfomas, reticuloses e sarcomas histiocíticos) ou vascular (hemangiossarcomas). Além dessas, existem também, neoplasias derivadas de tecidos mal formados (craniofaringiomas), tumores de células germinativas, melanomas primários do sistema nervoso central (SNC), cordoma, hamartoma e tumor de células granulares (Frankhauser *et al.*, 1974; Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013).

O acometimento secundário do tecido nervoso intracraniano, por extensão tumoral ou lesões metastáticas, é mais comum em relação às neoplasias primárias. Da mesma forma, os linfomas secundários, associados à doença multicêntrica, são mais frequentes do que os primários (Rossmesl & Pancotto, 2012).

A disseminação metastática para o espaço intracraniano é representada principalmente pelos hemangiossarcomas viscerais ou subcutâneos, carcinomas de células transitórias da bexiga, carcinomas pulmonares e tumores malignos da mama e próstata (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). Neoplasias intracranianas metastáticas, são cada vez mais diagnosticadas em cães, enquanto nos gatos, continua sendo incomum. Um estudo realizado por Snyder *et al.* (2008) demonstrou que, entre os anos de 1986 e 1990, 65% das proliferações

intracranianas foram diagnosticadas como metástases, a partir do exame histopatológico. O aumento da incidência de metástases intracranianas pode estar relacionada à maior disponibilidade de terapias anticancerígenas, com maior influência no comportamento natural da doença, e consequente aumento da sobrevivência do paciente com câncer (Snyder *et al.*, 2008; McEntee & Dewey, 2013).

Adenomas/adenocarcinomas pituitários e tumores da bainha de mielina de nervos cranianos (Schwannoma de origem benigna - neurofibroma – ou maligna – neurofibrossarcoma Schwannoma, que ocorrem principalmente nos nervos oculomotor e trigêmio) são considerados secundários, pois acometem o encéfalo apenas por extensão local (McEntee & Dewey, 2013). Da mesma forma, tumores ósseos localizados no crânio (osteossarcoma, condrossarcoma e osteocondrossarcoma) e neoformações extracranianas, como os adenomas/adenocarcinomas nasais e tumores cutâneos faciais (com destaque para o carcinoma espinocelular em gatos), podem ser considerados secundários, quando a extensão da neoformação resulta em alterações neurológicas (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013).

Comportamento tumoral

Neoplasias primárias do SNC raramente se disseminam e assim, apresentam baixo potencial para se tornarem doenças de caráter sistêmico (Coates & Johnson, 2010). No entanto, esfoliações de células neoplásicas para o espaço subaracnóideo podem predispor a disseminação de um foco primário para regiões intracranianas adjacentes ou para a medula espinhal, em um mecanismo conhecido como “drop metastasis”. Esse efeito é descrito principalmente para as neoplasias que apresentam continuação com o espaço subaracnóideo, como ependimomas, neoplasias do plexo coroide e meningiomas, mas pode ocorrer também, de forma iatrogênica, durante procedimentos cirúrgicos para exérese de tumores intracranianos (Hübner *et al.*, 2001; Rossmesl & Pancotto, 2012).

A apresentação solitária é mais frequente para as neoplasias intracranianas primárias, embora, no caso dos meningiomas, exista uma tendência de aparecimento de múltiplas lesões nos gatos (Moore *et al.*, 1996; Troxel *et al.*, 2003; McEntee & Dewey, 2013).

Nos cães, os meningiomas frequentemente podem se aderir à dura-máter e invadir os espaços de Virchow-Robin (espaços perivasculares no parênquima encefálico que correspondem à continuação do espaço subaracnóideo) com perda

da demarcação entre o tumor e o encéfalo, o que dificulta a excisão cirúrgica. Nos gatos, no entanto, estes tumores normalmente são bem delimitados e com menor taxa de crescimento quando comparados aos meningiomas caninos (McEntee & Dewey, 2013). Em ambas as espécies, no entanto, o meningioma, normalmente apresenta histologia benigna, crescimento lento e são potencialmente curáveis. A recorrência, no entanto, é relativamente comum (Moore *et al.*, 1996; Troxel *et al.*, 2003). Meningiomas nasais dos cães mostram-se mais agressivos, podendo ocorrer invasão intra-axial através da placa cribiforme (Bagley *et al.*, 1999). Os meningiomas podem ser classificados quanto ao tipo histológico em meningiomas de transição, psammomatosos, meningoteliais, fibroblásticos ou anaplásicos (Greco *et al.*, 2006; Sessums & Mariani, 2009). Apesar da maioria dos meningiomas exibirem natureza benigna, há descrições histológicas de variações contendo maior índice de proliferação celular, células anaplásicas e características de malignidade marcantes, com relatos de metástases pulmonares em cães (Schulman *et al.*, 1992; Moore *et al.*, 1996).

Em caninos e felinos, os gliomas se demonstram com dimensões relativamente grandes (maiores que dois centímetros) no momento do diagnóstico. As neoplasias gliais geralmente apresentam histomorfologia benigna e margens bem delineadas, no entanto, existem descrições de astrocitomas e oligodendrogliomas com infiltração parenquimatosa e leptomenígea difusa (Zaki, 1977; Kraft & Gavin, 1999). As neoplasias ventriculares, por outro lado, são diagnosticadas com tamanhos relativamente pequenos (menores que um centímetro) (Turrel *et al.*, 1986; Troxel *et al.*, 2003). Todavia, os carcinomas do plexo coróide, com histologia maligna, evidenciam potencial de disseminação pelo sistema ventricular e espaço subaracnóideo (Moore *et al.*, 1996). Nos gatos existem relatos de ependimomas malignos capazes de se difundirem pelo LCE e se implantarem na medula espinhal (Fox *et al.*, 1973; Coates & Johnson, 2010).

Ao contrário das neoplasias primárias, as metástases intracranianas normalmente revelam-se sob a forma de nodulações múltiplas (McEntee & Dewey, 2013). A propagação ocorre por via hematogênica e, posteriormente, pelo LCE (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). Independente do tipo neoplásico, a existência de metástases nas regiões intracranianas inclui o paciente em um estadiamento avançado e o prognóstico é considerado desfavorável (McEntee & Dewey, 2013).

Patofisiologia

O encéfalo, envolto pelo crânio, está situado em um ambiente fechado e não expansivo composto pelo parênquima encefálico, sangue e LCE (Rossmesl & Pancotto, 2012). A doutrina de Monro-Kellie postula que o aumento no volume de um desses constituintes requer uma diminuição compensatória de outro para que a PIC permaneça constante. A pressão de perfusão e o fluxo sanguíneo encefálico, devem ser mantidos em valores fisiológicos para que as células neurais recebam quantidades mínimas de oxigênio e glicose. Quando os mecanismos de compensação não são suficientes para reduzir a PIC, diversas alterações patofisiológicas podem ocorrer levando a disfunção das células neurais (Thomas, 2010; Rossmesl & Pancotto, 2012).

Os distúrbios neuronais são ocasionados por lesões primárias e secundárias do tecido nervoso. Primariamente, ocorre prejuízo direto e imediato de neurônios, células da glia e elementos vasculares devido à ação mecânica do tumor no parênquima encefálico, e indiretos em estruturas anatômicas adjacentes, resultando em morte celular por necrose. Os efeitos secundários iniciam-se rapidamente após o dano primário e caracterizam-se por uma cascata fisiopatológica de eventos vasculares, bioquímicos e eletrolíticos que, coletivamente, convergem para o aumento da PIC, redução do fluxo sanguíneo e da perfusão, isquemia, necrose e ativação de mecanismos de apoptose do tecido nervoso encefálico adjacente (Thomas, 2010).

Diversas alterações decorrentes do processo neoplásico inicial podem exacerbar as lesões primárias e secundárias. O edema encefálico, principalmente o vasogênico, as hemorragias intratumorais, intraventriculares, subaracnóides, epidurais ou intraparenquimatosas são responsáveis por um importante efeito de massa. Este pode culminar em hidrocefalia obstrutiva adquirida, aumento da PIC e deslocamento de tecido encefálico (Kornegay *et al.*, 1983; Coates & Johnson, 2010). As herniações, classificadas em subfalcine, transtentorial ou foraminal, representam o ato terminal da hipertensão intracraniana e podem prever um prognóstico desfavorável ao paciente (Walmsley *et al.*, 2006).

Sinais clínicos

O exame clínico geral, antes da realização do exame neurológico é de extrema importância, pois neoplasias metastáticas podem ocasionar, além de déficits neurológicos, outros sinais clínicos referentes à neoplasia em estruturas extraneurais (como por exemplo, dispnéia expiratória quando há

nódulos pulmonares). Além disso, devem-se identificar sinais clínicos que sugiram síndromes paraneoplásicas. Os efeitos do desbalanço hormonal, em casos de neoplasias hipofisárias, por exemplo, podem ser mais devastadores que o acometimento neurológico inicial (Thomas, 2010).

As alterações neurológicas decorrentes de tumores intracranianos dependem da localização, extensão e taxa de crescimento. Apesar das neoplasias primárias ocorrerem como nódulos solitários, os sinais clínicos, geralmente, são de apresentação multifocal, principalmente devido ao efeito de massa tumoral (Walmsley *et al.*, 2006; Thomas, 2010; Rossmeis & Pancotto, 2012).

De acordo com a sintomatologia neurológica pode-se determinar o envolvimento neoplásico do prosencéfalo, tronco encefálico ou cerebelo (Thomas, 2010).

Clinicamente, o prosencéfalo inclui o córtex e a substância branca prosencefálica, núcleos da base e diencéfalo (hipotálamo, tálamo e epitálamo). Crises epiléticas e alterações comportamentais, como andar compulsivo e pressão da cabeça contra obstáculos, são os sinais mais clássicos provocados por uma neoplasia prosencefálica. Lesões unilaterais resultam em andar em círculos, (geralmente do mesmo lado da lesão), cegueira cortical, déficits proprioceptivos e hipoalgesia facial contralateral. É importante ressaltar que não há presença de ataxia e a maioria dos pacientes não exibem disfunções nítidas na marcha. Os reflexos miotáticos podem estar normais a aumentados (Delahunta & Glass, 2009; Thomas, 2010).

O tronco encefálico pode ser subdividido em mesencéfalo, ponte e medula oblonga. Distúrbios graves podem provocar rigidez descerebrada, em que o animal evidencia estado mental estuporoso, opistótono e tetraplegia não ambulatorial espástica. Geralmente, ocorrem déficits ipsilaterais nos reflexos relacionados aos nervos cranianos III ao XII. Ataxia vestibular e sinais de vestibulopatia central estão presentes quando há acometimento do núcleo do VIII nervo craniano. Os reflexos miotáticos variam desde normais a aumentados (Delahunta & Glass, 2009; Thomas, 2010).

Neoplasias cerebelares geralmente conduzem a ataxia cerebelar, tremores de intenção de cabeça e hipermetria dos quatro membros. Não há alteração do posicionamento proprioceptivo. Vestibulopatia paradoxal ocorre quando os núcleos fastigiais, lobos floculonodulares e pedúnculos cerebelares são acometidos. Alguns animais podem demonstrar déficit à resposta a ameaça. Lesões cerebelares mais graves resultam em rigidez descerebelada, a qual é evidenciada sob a forma de opistótono, extensão de

membros torácicos e flexão de membros pélvicos sem que ocorra perda de consciência (Delahunta & Glass, 2009; Thomas, 2010).

Cães e gatos com tumores intracranianos podem apresentar um longo histórico de sinais imprecisos que muitas vezes são negligenciados pelo proprietário ou pelo médico veterinário. Alterações comportamentais relacionadas a um tumor intracraniano podem progredir lentamente durante vários meses até o aparecimento de sinais mais evidentes de uma disfunção encefálica. Distúrbios súbitos de comportamento, tais como relutância à manipulação, depressão do estado mental, oscilações de temperamento e hábitos sugerem cefaléia, que, no ser humano, pode representar uma manifestação precoce das neoplasias intracranianas (McEntee & Dewey, 2013).

As crises epiléticas são os sinais clínicos mais frequentemente associadas às neoplasias intracranianas de cães e gatos. Normalmente são focais e apresentam generalização secundária (McEntee & Dewey, 2013). Estudos relatam que as crises ocorrem em 62% dos cães (Schwartz *et al.*, 2011) e 22,5% dos gatos (Troxel *et al.*, 2003) com tumores intracranianos. Não existem evidências que correlacionem à ocorrência desse sinal clínico ao tipo histológico, mas sim com a localização tumoral e seus efeitos secundários (Schwartz *et al.*, 2011). Diferentemente, em seres humanos, a evidência convulsiva é extremamente dependente do tipo histomorfológico (Shamji *et al.*, 2009). Entretanto, assim como já relatado, na Medicina Veterinária, tal manifestação é mais frequente quando há acometimento do córtex frontal, temporal ou parietal ou do bulbo olfatório (Bagley *et al.*, 1999; Lynam *et al.*, 2007; Schwartz *et al.*, 2011). As crises epiléticas podem, também, estar relacionadas, ao edema peritumoral e a perda da integridade da barreira hematoencefálica com extravasamento de albumina (Schwartz *et al.*, 2011).

Diagnóstico

O diagnóstico definitivo de neoplasias intracranianas só é possível após o exame histopatológico do tecido tumoral (McEntee & Dewey, 2013). No entanto, baseando-se na identificação do paciente, histórico, sinais clínicos e resultados do exame físico e neurológico completo é possível definir a localização da disfunção neurológica e sugerir processos neoplásicos como o principal diagnóstico diferencial. Além disso, diagnósticos *antemortem* presuntivos podem ser realizados com a utilização de tomografia computadorizada e ressonância magnética em que imagens específicas podem ser associadas a determinados tipos tumorais, além de demonstrar, com maior exatidão, a localização, tamanho e

aspectos anatômicos da neoplasia (Wisner *et al.*, 2011) (Quadro 1).

A biópsia estereotáxica guiada pela tomografia computadorizada é essencial para o diagnóstico definitivo e permite a excisão de um fragmento tumoral de forma extremamente precisa, com índices reduzidos de complicações pós-operatórias. Um estudo com 50 cães demonstrou que 72% dos pacientes, submetidos a tal procedimento, se recuperaram sem complicações aparentes (Koblik *et al.*, 1999). No entanto, o elevado custo do equipamento é extremamente limitante para sua utilização na rotina.

Ao sugerir a existência de um neoplasma intracraniano, deve-se pesquisar a possibilidade de lesão metastática, a partir da investigação clínica completa do paciente (Sessums & Mariani, 2009). Resultados de necropsia evidenciaram neoplasias primárias em 23% dos cães com tumores intracranianos (Snyder *et al.*, 2006). Com isso, antes de submeter o paciente a exames mais específicos é indicada a realização de um painel de exames que incluem hemograma, bioquímica sérica hepática e renal, urinálise, radiografias torácicas (no mínimo em duas incidências) e ultrassonografia abdominal.

A análise do LCE pode auxiliar na detecção de uma neoplasia intracraniana e na exclusão de afecções inflamatórias/infecciosas. No entanto, a coleta deve ser adiada até que exames avançados de imagem sejam executados, uma vez que a retirada do LCE em pacientes com aumento da PIC pode resultar em herniação encefálica. Alterações como hiperproteinemia e leucocitose podem ser identificadas (McEntee & Dewey, 2013). Esfoliações de células neoplásicas no LCE são incomuns e geralmente estão associadas a linfomas e carcinomas do plexo coróide (Bailey & Higin, 1986).

Tratamento

O tratamento das neoplasias intracranianas tem como objetivo a redução do tamanho ou a remoção completa do tumor e controle dos efeitos secundários (Le Couteur, 1999). Na Medicina Veterinária não existem protocolos bem estabelecidos para o tratamento específico de cada tipo neoplásico, mas a escolha deve-se basear no resultado do exame histopatológico, localização da lesão, sinais clínicos, custo e aspectos relacionados à morbidade e mortalidade inerentes a cada modalidade terapêutica (Le Couteur, 1999; Coates & Johnson, 2010). Um tratamento emergencial deve ser realizado para animais que estejam descompensados, provavelmente devido ao

aumento exagerado do PIC, conforme detalhado na Figura 1.

A terapia paliativa consiste no controle dos episódios convulsivos, redução do edema cerebral e da PIC. Fármacos anticonvulsivantes, com destaque para o fenobarbital (3-5mg/kg BID) e brometo de potássio (30-40mg/kg SID), devem ser utilizados (McEntee & Dewey, 2013). Os glicocorticóides, com destaque para a prednisona e a dexametasona, podem ser empregados para a diminuição do edema vasogênico, sendo observada melhora significativa nos sinais clínicos (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). As doses devem ser ajustadas de acordo com a resposta clínica, que pode perdurar por várias semanas (Coates & Johnson, 2010). Indica-se iniciar o tratamento com doses imunossupressoras de 2mg/kg BID com decréscimo gradual. Aumentos súbitos na PIC, associados à herniação encefálica, podem responder, à curto prazo, à administração de manitol (2g/kg durante 15 minutos), salina hipertônica (3%) ou furosemida (1mg/kg BID), com rápida regressão do edema vasogênico (Coates & Johnson, 2010).

Historicamente, a quimioterapia mostrou-se limitada para as neoplasias intracranianas devido à dificuldade de penetração dos antineoplásicos pela barreira hematoencefálica, heterogenicidade de tipos celulares dos tumores e necessidade de doses extremamente tóxicas para se atingir a neoplasia (McEntee & Dewey, 2013). O manitol, infundido antes da quimioterapia, pode modificar a permeabilidade da barreira hematoencefálica e aumentar a penetração dos agentes quimioterápicos no SNC (Kroll & Neuwelt, 1998). Fármacos citotóxicos alquilantes da classe das nitrosurêias, com destaque para a carmustina e lomustina, demonstram elevada solubilidade lipídica, com razoável penetração na barreira hematoencefálica (McEntee & Dewey, 2013). Estes fármacos provocam danos diretos nas moléculas de DNA e RNA e são considerados, portanto, ciclo-celular-não-específicos (Gustafon & Page, 2013). Ambos resultaram em redução do tamanho tumoral e dos sinais clínicos em cães portadores de gliomas inoperáveis (McEntee & Dewey, 2013). No entanto à interferência desses medicamentos no ciclo celular não ocorre apenas no tecido neoplásico, resultando em efeitos adversos importantes, com destaque para mielossupressão, prostração, inapetência e anorexia, vômito, diarreia, queda de pêlo e marcante hepatotoxicidade (Gustafon & Page, 2013).

Quadro 1 – Aspectos frequentemente observados nos exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética para as neoplasias intracranianas mais diagnosticadas em cães e gatos (adaptado de Troxel *et al.*, 2004; Babicsak *et al.*, 2011 e Wisner *et al.*, 2011).

Características	Meningioma	Oligodendroglioma	Astrocitoma	Tumores do plexo coróide
Ocorrência	Extra-axial, solitário ou múltiplo (gatos).	Intra-axial, solitário.	Intra-axial, solitário.	Intra-axial, solitário.
Lobo/região acometida	Frontal, parietal, occipital, temporal, piriforme e olfatório.	Frontal, piriforme, temporal.	Frontal, piriforme, temporal.	Ventrículos laterais, terceiro ou quarto ventrículo.
Tomografia Computadorizada	Hiper a isoatenuante. Padrão cístico hipoatenuante.	Hipo a hiperatenuante.	Hipo a hiperatenuante.	Hiperatenuante.
Densidade				
Ressonância Magnética	T1-Hipo a isoíntensa. T2-Hiper a isoíntensa. FLAIR – Hiperíntensa.	T1-Hipo a isoíntensa. T2-Hiper a isoíntensa. FLAIR – Hiperíntensa.	T1-Hipo a isoíntensa. T2-Hiper a isoíntensa. FLAIR – Hiperíntensa.	T1-Hipo a hiperíntensa. T2-Hiper a isoíntensa.
Formato	Variado	Redondo ou irregular.	Redondo ou irregular.	Redondo ou oval.
Contornos (margens)	Pouco a bem definidos.	Pouco definidos.	Pouco a bem definidos.	Bem definidos.
Intensificação do contraste	Intensa à uniforme.	Variável.	Variável.	Intensa à uniforme.
Efeito de massa	Presente.	Presente ou ausente.	Presente ou ausente.	Presente ou ausente.
Edema	Peritumoral ou difuso.	Peritumoral (discreto a moderado).	Peritumoral (discreto a moderado).	Periventricular (moderado).
Outras características	Formação da cauda dural.	Hemorragia intratumoral.	Hemorragia intratumoral. Necrose. Proliferação microvascular.	Focos de metástase intraventricular e intratecal (carcinoma do plexo coróide). Hidrocefalia.

* T1, T2 e FLAIR correspondem às ponderações na ressonância magnética.

A cirurgia representa a primeira opção terapêutica para os meningiomas solitários de cães e gatos, e agentes alquilantes normalmente não são indicados para o tratamento desses tumores (Coates e Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013), embora um relato de caso tenha evidenciado uma sobrevida de 13 meses em um cão da raça Schnauzer tratado com lomustina (60mg/m², VO, a cada 6 semanas) em combinação à prednisolona (1mg/kg, VO, q 12 horas) (Jung *et al.*, 2006). Resultados promissores foram observados na terapia dos meningiomas de pequenos animais com o emprego da hidroxiúria (20mg/kg, VO, q 24 horas), apontada como uma opção terapêutica, em potencial, para os meningiomas recorrentes ou não ressecáveis

(Forterre *et al.*, 2006; Greco *et al.*, 2006). Este antineoplásico específico para a fase S do ciclo celular ocasiona a destruição da enzima ribonucleosídeo-difosfato-redutase com consequente inibição da síntese do DNA (Gustafon & Page, 2013).

O elevado custo de implantação da radioterapia é extremamente limitante para a sua utilização na rotina clínica. No entanto, os benefícios desta modalidade terapêutica encontram-se bem estabelecidos para os caninos e felinos portadores de neoplasias intracranianas (Spugnini *et al.*, 2000). A escolha da dose e da técnica de administração deve-se basear no tipo tumoral, localização e

tolerância dos tecidos adjacentes não acometidos pela neoplasia (McEntee & Dewey, 2013).

A neurocirurgia se desenvolveu em função da disponibilidade da tomografia computadorizada e ressonância magnética, mas só foi possível pela ampliação das técnicas de anestesia e cuidados intensivos (McEntee & Dewey, 2013). Dentre as opções de tratamento, a cirurgia deve sempre ser considerada, seja para excisão completa ou parcial do tumor, ou mesmo para biópsia e diagnóstico histopatológico. A exérese total, no entanto, só é possível para as neoplasias extra-axiais, como os

meningiomas, principalmente na espécie felina, considerando-se a menor invasividade local (Coates & Johnson, 2010). O pós-operatório é o momento crítico para o sucesso cirúrgico já que diversas complicações, como aumento da PIC e a pneumonia por aspiração, podem ocorrer e serem limitantes a vida do paciente (Coates & Johnson, 2010; McEntee & Dewey, 2013). Nesse sentido, é de extrema importância a manutenção do animal em unidades de terapia intensiva para que as intercorrências possam ser minimizadas e controladas.

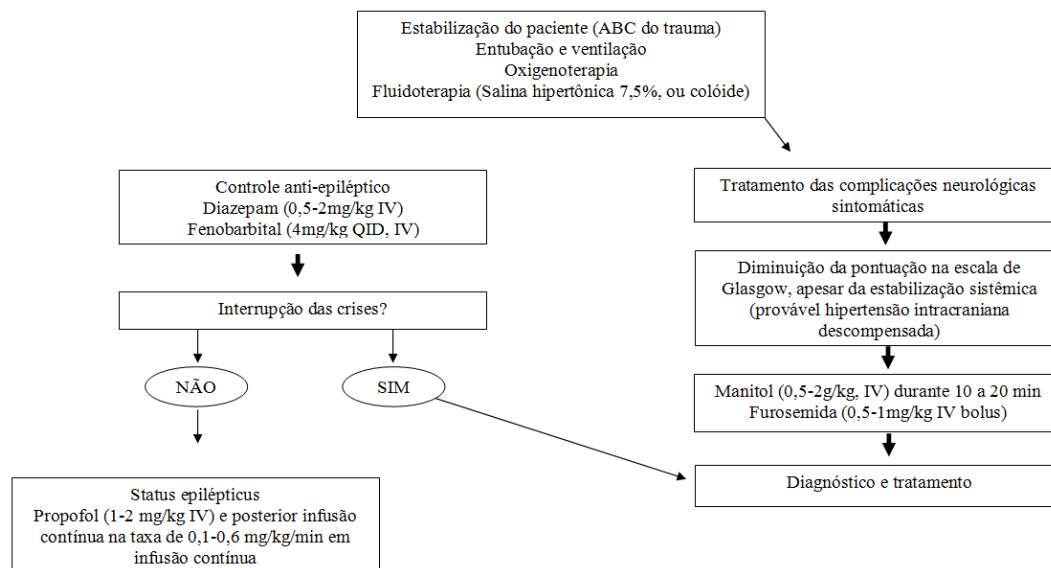


Figura 1 – Desenho esquemático do tratamento emergencial para pacientes com neoplasias intracranianas (adaptado de Rossmeisl & Pancotto, 2012).

Prognóstico

O prognóstico para as neoplasias intracranianas de cães e gatos é extremamente variável com o tamanho, tipo e localização anatômica do tumor, mas, de uma forma geral, é considerado desfavorável, principalmente para pacientes que recebem apenas tratamento paliativo.

Considerando todas as neoplasias intracranianas, a sobrevida média para cães tratados apenas com glicocorticoides e anticonvulsivantes é de dois a quatro meses (Foster *et al.*, 1988; Moore *et al.*, 1996). A utilização da radioterapia como primeira opção terapêutica demonstra resultados promissores com tempo médio de vida de oito (Spugnini *et al.*, 2000) e 23 meses (Bley *et al.*, 2005). Animais com neoplasias rostrotentoriais possuem sobrevida maior do que aqueles que apresentam tumor infratentorial, quando tratados com técnicas similares (Rossmeisl & Pancotto, 2012).

Em caninos, considerando apenas os meningiomas, a terapia cirúrgica, isolada, oferece uma sobrevida

média de sete meses (Niebauer *et al.*, 1991; Axlund *et al.*, 2002), mas que pode estender-se até 16 meses se o tratamento for complementado com radioterapia. Na espécie felina, a cirurgia isolada confere uma expectativa de 22 meses de vida, sendo que os gatos não tratados possuem uma sobrevida inferior a um mês (Troxel *et al.*, 2008). A recorrência dos meningiomas é extremamente frequente nos cães, mas pode ocorrer também em 20% dos gatos, com intervalo de quatro a 22 meses após a cirurgia. Apesar do limitado acesso à tecnologia de aspiração ultrassônica na Medicina Veterinária, a cirurgia aspirativa permite uma melhor excisão dos meningiomas intracranianos, reduzindo a hemorragia e o dano encefálico iatrogênico com uma sobrevida média de 42 meses nos caninos (Greco *et al.*, 2006).

Os resultados de diversos estudos confirmam que o prognóstico de cães e gatos com neoplasias intracranianas pode ser significativamente alterado, aumentando a sobrevida desses pacientes, a partir do tratamento com cirurgia, radioterapia e

quimioterapia, utilizados isoladamente ou em combinação (McEntee & Dewey, 2013).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na Medicina Veterinária, existem poucos estudos controlados, com grande número de animais que permitam um melhor esclarecimento sobre o comportamento biológico das neoplasias intracranianas, seu prognóstico e condutas terapêuticas. A morbidade e mortalidade associadas à neurocirurgia limita a biópsia e o tratamento cirúrgico aos centros veterinários que disponham de alta qualificação e técnicas avançadas de anestesia e cuidados críticos.

REFERÊNCIAS

- Adamo P.F., Forrest L. & Dubielzig R. 2004. Canine and feline meningiomas: diagnosis, treatment and prognosis. *Comp. Cont. Educ. Vet.*, 4: 951-965.
- Axlund T.W., McGlasson M.L. & Smith A.N. 2002. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002), *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 221: 1597-1600.
- Babicsak V.R., Zardo K.M., Santos D.R., Silva L.C., Machado V.M.V. & Vulcano L.C. 2011. Aspectos tomográficos de tumores cerebrais primários em cães e gatos. *Vet. Zootec.*, 18 (4): 531-541.
- Bagley R. S., Gavin P. R., Moore M. P., Silver G. M., Harrington M. L. & Connors R. L. 1999. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 215: 818-819.
- Bailey C.S. & Higgins R.J. 1986. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: a retrospective study. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 188: 414-417.
- Bley C.R., Sumova A., Roos M. & Kaser-Hotz B. 2005. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J. Vet. Int. Med.*, 19: 849-854.
- Brasileiro Filho G., Guimarães R.C. & Bogliolo L. 2006. *Distúrbios do crescimento e da diferenciação celular*, p. 198-236. In: Brasileiro Filho, G. Bogliolo: Patologia. 7ª ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- Coates, J.R. & Johnson, G.C. 2010. *Nervous system neoplasia*, p. 186-194. In: Henry, C.J. & Higginbotham M.L. Cancer Management in Small Animal Practice. 1st ed. Saunders, Missouri.
- Delahunta A. & Glass E. 2009. *The neurologic examination*, p. 487-501. In: Delahunta, A. & Glass E. Veterinary Neuroanatomy and Clinical Neurology. 3rd ed. Saunders, St. Louis.
- Forterre F., Fritsch G., Kaiser S., Matiassek K. & Brunberg L. 2006. Surgical approach for tentorial meningiomas in cats: a review of six cases. *J. Fl. Med. Surg.*, 8: 227-233.
- Foster E.S., Carrillo J.M. & Patnaik A.K. 1988. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs, *J. Vet. Int. Med.*, 2 (2): 71-74.
- Fox J.G., Snyder S.B., Reed C. & Campbell L.H. 1973. Malignant ependymoma in a cat. *J. Small Anim. Pract.*, 14 (1): 23-26.
- Frankhauser R., Luginbuhl H., McGrath J.T. 1974. *Tumours of the nervous system*. Bull World Health Organization, 50: 53-69.
- Greco J.J., Aiken S.A., Berg J.M., Monette S. & Bergman, P.J. 2006. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996- 2004). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 229 (3): 394-400.
- Gustafon D.L. & Page R.L. 2013. *Cancer Chemotherapy*, p. 157-179. In: Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. Saunders, Philadelphia.
- Hübner F., Braun V., Richter H.P. 2001. Case reports of Symptomatic metastases in four patients with primary intracranial gliomas. *Acta Neurochirurgica*, 143 (1): 24-29.
- Jung D.I., Kim H.J., Park C., Kim J.W., Kang B.T., Lim C.Y., Park E.H., Sur J.H., Seo M.H. Hahm D.H. & Park H.M. 2006. Long-term chemotherapy with lomustine of intracranial meningioma occurring in a miniature Schnauzer. *J. Vet. Med. Sci.*, 68 (4): 383-386.
- Kay W.J. 1977. Diagnosis of intracranial neoplasms. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 7: 145-152.
- Koblik P.D., LeCouteur R.A., Higgins R.J., Bollen A.W., Vernau K.M., Kortz G.D. & Ilkiw J.E. 1999. CT-guided brain biopsy using a modified Pelorus mark III stereotactic system: experience with 50 dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound*, 40 (5): 434-440.
- Kornegay J.N., Oliver Jr J.E. & Gorgacz E.J. 1983. *Clinicopathologic features of brain herniation in animals*, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 182 (10): 1111-1116.

- Kraft S.L. & Gavin P.R. 1999. Intracranial neoplasia. *Clin. Tech. Small Anim. Pract.*, 14: 112-123.
- Kroll R.A. & Neuwelt E.A. 1998. Outwitting the blood-brain barrier for therapeutic purposes: osmotic opening and other means. *Neurosurg.*, 42: 1083-1099.
- LeCouteur R.A. 1999. Current concepts in the diagnosis and treatments of brain tumours in dogs and cats, *J. Small Anim. Pract.*, 40: 411-416.
- Lynam L.M., Lyons M.K., Drazkowski J.F., Sirven J.I., Noe K.H., Zimmerman R.S. & Wilkens J.A. 2007. Frequency of seizures in patients with newly diagnosed brain tumors: a retrospective review. *Clin. Neurol. Neurosurg.*, 109 (7): 634-638.
- McEntee M.C. & Dewey C.W. 2013. *Tumors of the nervous system*, p. 583-596. In: Withrow S.J., Vail D.M. & Page R.L. Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology. 5th ed. Saunders, Philadelphia.
- Moore M.P., Bagley R.S., Harrington M.L. & Gavin P.R. 1996. Intracranial tumors. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 26: 759-777.
- Niebauer G.W., Dayrell-Hart B.L. & Speciale J. 1991. Evaluation of craniotomy in dogs and cats, *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 198 (1): 89-95.
- Rossmeisl J. & Pancotto T. 2012. *Intracranial neoplasia and secondary pathological effects*, p. 461-478. In: Platt S. & Garosi L. Small Animal Neurological Emergencies. 1st ed. Manson, London.
- Schulman F.Y., Ribas J.L., Carpenter J.L., Sisson A.F. & LeCouteur R.A. 1992. Intracranial meningioma with pulmonary metastasis in tree dogs. *Vet. Pathol.*, 29(3): 196-202.
- Schwartz M., Lamb C.R., Brodbelt D.C. & Volk H.A. 2011. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factor for development of epileptic seizures. *J. Small Anim. Pract.*, 52 (12): 632-637.
- Sessums K. & Mariani C. 2009. Intracranial meningioma in dogs and cats: a comparative review. *Comp. Cont. Educ. Vet.*, 330-339.
- Shamji M.F., Fric-Shamji E.C. & Benoit B.G. 2009. Brain tumors and epilepsy: pathophysiology of peritumoral changes. *Neurosurg. Rev.*, 32 (3): 275-285.
- Snyder J.M., Lipitz L., Skorupski K.A., Shofer F.S. & Van Winkle T.J. 2008. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986-2003). *J. Vet. Int. Med.*, 22 (1): 172-177, 2008.
- Snyder J.M., Shofer F.S., Van Winkle T.J. & Massicotte C. 2006. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J. Vet. Int. Med.*, 20(3): 669-675.
- Spugnini E.P., Thrall D.E., Price G.S., Sharp N.J., Munana K. & Page R.L. 2000. Primary irradiation of canine intracranial masses, *Vet. Radiol. Ultrasound*, 41 (4): 377-380.
- Thomas W.B. 2010. Evaluation of veterinary patients with brain disease. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 20: 1-19.
- Troxel M.T., Vite C.H., Van Winkle T.J., Newton A.L., Tiches D., Dayrell-Hart B., Kapatkin A.S., Shofer F.S. & Steinberg S.A. 2003. Feline intracranial neoplasia: retrospective review of 160 cases (1985-2001). *J. Vet. Int. Med.*, 17 (6): 850-859.
- Turrel J.M. 1986. Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 188: 851-856.
- Walmsley G.L., Herrtage M.E., Dennis R., Platt S.R. & Jeffery N.D. 2006. The relationship between clinical signs and brain herniation associated with rostral tentorial mass lesions in the dog. *Vet. J.*, 172 (2): 258-264.
- Wisner E.R., Dickinson P.J. & Higgins R.J. 2011. Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Vet. Radiol. Ultrasound*, v.52 (1): 52-61
- Zaki F.A. 1977. Spontaneous central nervous system tumors in the dog. *Vet. Clin. North Am.: Small Anim. Pract.*, 7: 153-163.