

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

**Efeito da Radioterapia no Tratamento de Tumores
Intracranianos no Cão:
Meningiomas e Gliomas**

Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária

Tomás Rodrigues Magalhães

Orientador:

Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga



Vila Real, 2016

Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro

Efeito da Radioterapia no Tratamento de Tumores Intracranianos no Cão: Meningiomas e Gliomas

Dissertação de Mestrado em Medicina Veterinária

Tomás Rodrigues Magalhães

Orientador:

Professora Doutora Felisbina Luísa Pereira Guedes Queiroga



Vila Real, 2016

Resumo

A radioterapia tem sido considerada a terapia de eleição para vários tumores cerebrais no cão, nomeadamente o glioma e o meningioma intracraniano.

Após ter sido realizada uma revisão acerca da técnica e dos dois tipos de tumor, em particular, procedeu-se à realização de um estudo de carácter retrospectivo, com dados relativos a doentes tratados no hospital VRCC - Veterinary Referrals, no Reino Unido.

Os objetivos definidos foram avaliar a eficácia desta abordagem terapêutica e procurar estabelecer associações entre várias características epidemiológicas, clínicas, diagnósticas e terapêuticas com o tipo tumoral e os tempos de sobrevivência apresentados. Assim, foram incluídos 32 cães com diagnóstico de glioma ou meningioma intracraniano, tratados com radioterapia, cujos relatórios clínicos foram analisados. Procedeu-se, ainda, ao cálculo de dois tempos de sobrevivência: o total (TST) e o pós-tratamento (TSPT), que se assumiram desde o diagnóstico ou do fim da radioterapia, respetivamente, até à morte ou final do período de estudo. Apenas 30 doentes foram considerados para os cálculos de sobrevida.

O sexo e o realce pós-contraste exibiram associações estatisticamente significativas ($P < 0.05$) com o diagnóstico tumoral. Estes resultados traduziram-se numa predisposição sexual dos machos para o tipo glial e das fêmeas para o tipo meningeal e numa maior especificidade do realce pós-contraste, observado na ressonância magnética, para o meningioma. Verificou-se, ainda, que, apenas, a raça e o sexo se assumiram como fatores de prognóstico, tendo estado associados significativamente ($P < 0.05$) com os tempos de sobrevivência. Ser da raça boxer ou labrador retriever, bem como ser fêmea constituem, assim, um benefício na sobrevida destes doentes. Os valores medianos obtidos foram de 372 dias para o TSPT e de 446.5 dias para o TST, em termos globais. As taxas de sobrevida ao final de 1 e 2 anos foram, respetivamente, de 50% e 23.3%.

A radioterapia é, assim, uma metodologia de tratamento eficaz nestes quadros neoplásicos, apresentando resultados superiores a outras abordagens terapêuticas.

Palavras-Chave: radioterapia; cão; tumores; glioma; meningioma; tempos de sobrevivência.

Abstract

Radiation therapy has been considered the treatment of choice for many brain tumors in dogs, like glioma and intracranial meningioma.

After a review about the technique and these two types of tumor, in particular, a retrospective study was carried out, with the informations of patients treated in the hospital VRCC - Veterinary Referrals, in United Kingdom.

The goals were set to evaluate the efficacy of this therapeutic approach and to search associations between different epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic features with the tumor type and the survival times. This study included 32 dogs diagnosed with glioma and intracranial meningioma which undergone radiation therapy. The clinical reports were analyzed. Two survival times were calculated: overall (OST) and post-treatment (PTST), from the diagnosis or the end of the radiation, respectively, until death or end of the study period. Only 30 patientes were considered for these survival calculations.

Sex and contrast enhancement exhibited statistically significant associations ($P < 0.05$) with tumor diagnosis. These results showed a sexual predisposition of males for glial type and females for meningeal type and a greater specificity of contrast enhancement, observed on MRI, for meningioma. It was found that just the breed and the sex are prognostic factors, as they were significantly associated ($P < 0.05$) with survival times. Boxer and labrador retriever breeds and the female sex were considered as a survival benefit in these patients. Median values were 372 days for TSPT and 446.5 days for the TST. The 1- and 2-year survival rates were, respectively, 50% and 23.3%.

Thus, radiation therapy is an effective treatment option for these neoplastic cases, with better results than other therapeutic approaches.

Keywords: radiation therapy; dog; tumors; glioma; meningioma; survival times.

Índice Geral

Resumo.....	III
Abstract.....	IV
Índice de Figuras.....	VII
Índice de Gráficos.....	VIII
Índice de Tabelas.....	IX
Lista de siglas, abreviaturas, sinais e símbolos.....	X
Agradecimentos.....	XI
1. Nota Introdutória.....	1
2. Radioterapia.....	2
2.1 Enquadramento histórico.....	2
2.2 Princípios básicos.....	4
2.3 Técnicas, metodologias e equipamentos.....	6
2.4 Antes e após a radioterapia: cuidados a ter.....	10
2.5 Protocolos: definitivo vs paliativo.....	11
2.6 Efeitos secundários nos tecidos não tumorais.....	12
2.7 Combinação da radioterapia com outras terapêuticas.....	15
2.8 Limitações e restrições.....	16
2.9 Impacto na sociedade, aplicabilidade e sucesso terapêutico.....	18
3. Tumores intracranianos.....	20
3.1 Sistema nervoso central.....	20
3.2 Classificação tumoral.....	22
3.3 Etiologia e patogénia.....	23
3.4 Meningiomas e Gliomas.....	23
3.4.1 Características gerais e epidemiológicas.....	23
3.4.2 Sinais clínicos.....	24
3.4.3 Diagnósticos diferenciais.....	25
3.4.4 Diagnóstico.....	26
3.4.5 Opções terapêuticas.....	31
3.4.6 Tratamentos emergentes.....	36
3.4.7 Prognóstico.....	37
3.4.8 Considerações para o tutor.....	38
3.5 Importância para a investigação humana.....	38

4. Objetivos.....	39
5. Material e Métodos.....	40
5.1 Critérios de inclusão e processamento de dados.....	40
5.2 Acompanhamento dos casos.....	41
5.3 Análise estatística.....	43
6. Resultados.....	45
7. Discussão.....	64
8. Considerações Finais.....	70
9. Referências Bibliográficas.....	71
10. Anexos.....	77

Índice de Figuras

Figura 1 - Sala de radioterapia: acelerador linear (LINAC) de 6 mV e torre anestésica.....	44
Figura 2 - Cadela boxer posicionada para ser submetida a mais uma sessão de radioterapia para o tratamento do seu meningioma canino.....	44
Figura 3 - Peça superior do LINAC (<i>gantry</i>), responsável pela emissão do feixe de radiação.....	44
Figura 4 - Computador com consola de operador onde se controla a emissão de radiação por parte do LINAC.....	44
Figura 5 - Tempos de sobrevivência pós-tratamento e total: esquematização temporal.....	54
Figura 6 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da raça com o TSPT.....	60
Figura 7 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da raça com o TST.....	60
Figura 8 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do sexo com o TSPT.....	61
Figura 9 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do sexo com o TST.....	61
Figura 10 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do diagnóstico tumoral com o TSPT.....	61
Figura 11 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do diagnóstico tumoral com o TST.....	61
Figura 12 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do protocolo de radioterapia com o TSPT.....	62
Figura 13 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do protocolo de radioterapia com o TST.....	62
Figura 14 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da condição corporal do doente com o TSPT.....	63
Figura 15 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da condição corporal do doente com o TST.....	63
Figura 16 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da localização tumoral com o TSPT.....	63

Figura 17 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da localização tumoral com o TST.....	63
--	----

Índice de Gráficos

Gráfico I - Distribuição da amostra (n=32), segundo a raça.....	45
Gráfico II - Distribuição dos cães de raça (n=25), segundo o porte.....	46
Gráfico III - Distribuição da amostra (n=32), segundo a condição corporal.....	46
Gráficos IV - Distribuição da amostra (n=32), segundo o sexo.....	47
Gráficos V - Distribuição da amostra (n=32), segundo a condição reprodutiva.....	47
Gráfico VI - Distribuição da amostra (n=32), segundo a combinação das duas variáveis anteriores.....	47
Gráfico VII - Distribuição da amostra (n=32), segundo o motivo da consulta.....	48
Gráfico VIII - Distribuição da amostra (n=32), segundo a localização da massa.....	49
Gráfico IX - Distribuição da amostra, com informação, acerca da presença de realce pós-contraste (n=25).....	50
Gráficos X - Distribuição da amostra (n=32), segundo o tipo de protocolo de radioterapia estabelecido.....	51
Gráfico XI - Distribuição da amostra (n=32), segundo o esquema de tratamento.....	51
Gráfico XII - Distribuição da amostra (n=32), segundo o tipo de tratamento sintomático adicional adoptado.....	53
Gráfico XIII - Distribuição da amostra (n=31), segundo o estado de vida até ao final do período de estudo.....	53

Índice de Tabelas

Tabela I - Características clínicas associadas a pior prognóstico em tumores intracranianos no cão.....	37
Tabela II - Características imagiológicas de 13 animais: análise percentual e por tipo tumoral.....	50
Tabela III - Tempos de sobrevivência pós-tratamento e total: valores médio e mediano e intervalo de valores.....	54
Tabela IV - Valores de TSPT obtidos e o resultado da associação com as variáveis.....	56
Tabela V - Valores de TST obtidos e o resultado da sua associação com as variáveis.....	58

Lista de abreviaturas, siglas, símbolos e acrónimos

- 3D-CRT - Radioterapia conformacional tridimensional
- ADN - Ácido Desoxirribonucleico
- AINEs – Anti-inflamatórios não esteróides
- CTV - Volume de alvo clínico (“*Clinical target volume*”)
- EGFR - Recetor do fator de crescimento epidérmico
- EUA - Estados Unidos da América
- GV - Volume bruto (“*Gross volume*”)
- Gy - *Gray*
- IGRT - Radioterapia guiada por imagem
- IMRT - Radioterapia de Intensidade modulada
- IV - Volume irradiado (“*Irradiated volume*”)
- LCR - Líquido cefalorraquidiano
- OMS - Organização Mundial de Saúde
- p.ex. - Por exemplo
- PCNA - Antigénio nuclear de proliferação celular
- PET-CT - Tomografia por emissão de positrões com tomografia computadorizada
- PF_{PCNA} - Índice de deteção de antigénio nuclear de proliferação celular
- PTV - Volume de alvo de planeamento (“*Planning target volume*”)
- QCS - Queratoconjuntivite seca
- RM - Ressonância Magnética
- SBRT - Radioterapia estereotáxica corporal ou extracraniana
- SN - Sistema nervoso
- SNC - Sistema nervoso central
- SRS - Radiocirurgia estereotáxica
- SRT - Radioterapia estereotáxica
- TC - Tomografia computadorizada
- TSPT - Tempo de sobrevivência pós-tratamento
- TST - Tempo de sobrevivência total
- TV - Volume tratado (“*Treated volume*”)
- T1W - Imagens ponderadas em T1
- T2W - Imagens ponderadas em T2
- VEGF - Fator de crescimento do endotélio vascular
- VEGFR - Recetor do fator de crescimento do endotélio vascular
- “≈” - aproximadamente
- “σ” - Desvio-padrão

Agradecimentos

À Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro, ao Ex.^{mo} Senhor Reitor António Fontainhas Fernandes e a todos os docentes, que contribuíram de forma definitiva para a minha formação académica.

À Professora Doutora Felisbina Queiroga, minha orientadora, pela forma como me acompanhou na elaboração desta dissertação. O seu saber, a sua disponibilidade e o seu entusiasmo foram determinantes para o sucesso desta etapa.

A toda a equipa do Vets Now Swindon e do VRCC - Veterinary Referrals, por me terem dado a possibilidade de contactar com a medicina veterinária praticada no Reino Unido. Uma palavra de apreço à Dra. Susana Silva e ao Dr. Henry L'Epplatenier, responsáveis de estágio, pela forma como fui recebido e integrado.

À Dra. Susan North, do VRCC - Veterinary Referrals, que através da sua prática clínica, me despertou um interesse especial pela área da radioterapia. Agradeço ainda à enfermeira Claire Digby Maloney por toda a sua disponibilidade e ajuda na recolha de dados para este trabalho.

A todo o corpo clínico do Hospital Veterinário do Porto pela partilha de conhecimentos, experiências e ainda por me terem feito sentir parte dessa equipa. Agradeço de uma forma especial ao Doutor Luis Lobo pela oportunidade que me proporcionou e pelos conhecimentos transmitidos. A todos os meus colegas estagiários, por todos os momentos de ajuda e amizade.

Aos meus amigos, os de sempre e aqueles que conheci durante este percurso, pela sua presença e apoio incondicionais. Sem eles eu não estaria, nem seria o que sou hoje.

À minha família pela forma como sempre apoiou todas as minhas escolhas. À minha irmã pela cumplicidade e companheirismo de todas as horas. Aos meus pais pelos valores que me transmitiram e que fizeram de mim a pessoa que sou e o profissional que serei.

Obrigado!

Ao meu avô Luís,

1. Nota Introdutória

Esta dissertação de mestrado encontra-se dividida em duas partes principais.

Numa primeira fase, será feita uma revisão do estado da arte relativo à técnica de radioterapia, bem como aos tumores intracranianos no cão, durante a qual se atribuirá particular destaque ao glioma e ao meningioma.

Num segundo momento será desenvolvido um estudo retrospectivo, realizado com dados recolhidos durante o período de estágio no hospital VRCC - Veterinary Referrals, no Reino Unido. Este trabalho incluiu 32 doentes com diagnóstico de glioma e meningioma intracraniano, tratados com radioterapia entre Março de 2011 e Dezembro de 2015.

2. Radioterapia

2.1. Enquadramento histórico

A radioterapia, apesar de ser uma abordagem terapêutica de distribuição mundial e disponibilidade limitadas, a verdade é que é reportada como uma terapia de eleição para o tratamento de doentes oncológicos em medicina veterinária (LaRue & Custis, 2014).

Desta forma, ao longo dos próximos parágrafos, será realizada uma contextualização histórica, desde o final do século XIX, época em que surgiram os primeiros progressos na área, até à atualidade.

Considerando, a radiação, como a base energética da radioterapia, podemos afirmar que o primeiro passo dado para a sua criação data do ano de 1895, quando, pela primeira vez, foi descrita a existência dos raios-x pelo físico alemão Wilhelm Conrad Roentgen (Gillette, 1974). Um ano após esta descoberta, em 1896, dois grandes avanços foram realizados por investigadores alemães. No domínio da medicina humana, Wilhelm Alexander Freund reportou um caso clínico em que um sinal cutâneo sofreu regressão após tratamento com raios-x, evidenciando o efeito deste tipo de radiação no tratamento de lesões cutâneas (Green, 2009). Por outro lado, já no campo da medicina veterinária, Richard Eberlein descreveu a importância radiológica no diagnóstico de doenças dos animais de companhia, contribuindo para um maior interesse nesta nova área que se anunciava emergente. Richard Eberlein acabaria mesmo por ser considerado como o “pai da radiologia veterinária”, não só devido ao caráter inovador atribuído a esta descoberta, mas também por ter dado seguimento à investigação, que, em 1906, resultou na primeira publicação alusiva aos resultados da radioterapia em veterinária (revisto por Gillette, 1997).

Os anos seguintes foram pautados por uma constante pesquisa e aperfeiçoamento, quer do ponto de vista de utilização diagnóstica, quer de uso terapêutico. Estes desenvolvimentos foram observados sobretudo na Europa e América do Norte, sempre acompanhando os avanços da radioterapia na medicina humana (Gillette, 1974; Gillette, 1997).

Em 1927, a *Vienna Veterinary High School* fundou o Instituto Roentgen, que, a partir de 1938, pôde contar com um equipamento de raio-x, que obedecia às características de ortovoltagem (Gillette, 1997; Lattimer & Bommarito, 2010). Alois Pommer, médico veterinário austríaco, foi destacado, nesta altura, para diretor do Instituto, contribuindo de forma significativa para o desenvolvimento do mesmo (Gillette, 1997). Pommer ficou célebre pelo número vasto de publicações que realizou acerca da temática da radiação, particularmente dos seus efeitos no tratamento de lesões benignas e malignas em animais de companhia

(LaRue & Gillette, 2007). Além disso, estabeleceu um protocolo de radioterapia, que foi usado por vários clínicos nos anos que se seguiram, e que era composto por uma dose total máxima de 45 Gy distribuída por 10 a 15 tratamentos, ministrados de 2 em 2 dias. À medida que foi desenvolvendo vários estudos e aplicando diferentes abordagens terapêuticas, chegou a conclusões importantes, que ainda hoje são consideradas princípios básicos da radioterapia. Uma delas foi a de que o uso de doses fracionadas de radiação aumentava a possibilidade de se produzir efeito nas células que se encontravam em divisão celular. Deduziu, assim, que a fase mitótica seria uma etapa do ciclo celular, em que as células estariam mais suscetíveis à absorção de radiação, provocando um maior efeito deletério nas mesmas (Gillette, 1997).

Por volta deste mesmo período, aparece no continente americano, outro que seria um dos nomes incontornáveis da radioterapia, M.A. Emmerson, que, após estudar radiologia na Universidade da Pensilvânia, se desloca para a Áustria, onde passa a acompanhar os estudos levados a cabo por Pommer. Anos mais tarde, Emmerson regressa à América do Norte, onde acaba por se especializar em radiologia, tornando-se o primeiro veterinário nos Estados Unidos com este tipo de formação avançada (Gillette, 1997). Além disso, Emmerson, que viria a ser eleito presidente da *American Veterinary Radiology Association*, foi responsável por várias publicações e pela introdução de vários paradigmas na radioterapia (Gillette, 1974). Um exemplo é a utilização de fármacos anestésicos para a imobilização dos doentes durante os tratamentos, que, até então, era realizada com o auxílio de equipamento próprio que impossibilitava a movimentação do animal durante a irradiação (Gillette, 1997).

Com o passar dos anos, os aparelhos de fornecimento de radiação foram sendo substituídos, e as clássicas máquinas de ortovoltagem, deram lugar a equipamentos dependentes de fontes radioativas, tais como o cobalto ou o cério (Lattimer & Bommarito, 2010). No final dos anos 60, é reportada, no Reino Unido, a primeira aplicação daqueles que são, até à atualidade, os equipamentos mais utilizados em radioterapia: os aceleradores lineares. O médico veterinário responsável por esta primeira utilização foi L.N. Owen, da Universidade de Cambridge, que instituiu protocolos que se baseavam em doses altas por fração, fornecidos com uma frequência semanal. Esta opção decorria das limitações de acesso ao aparelho, uma vez que este se encontrava apenas disponível num hospital de medicina humana. Simultaneamente, surgem dois novos nomes de destaque na área da radioterapia veterinária: E.L. Gillette e W.D. Carlson. Estes dois médicos veterinários, ambos associados à Universidade do Colorado, foram responsáveis pela publicação de numerosos artigos e estudos, bem como pela introdução de programas de formação em radiologia, que permitiram a especialização de mais colegas (Gillette, 1997).

À medida que surgiam mais pessoas dedicadas à área e que os aparelhos iam ganhando maior disponibilidade, a radioterapia foi-se desenvolvendo e foi-lhe atribuído cada vez maior valor terapêutico. Em 1981, no Colorado, foi instalado o primeiro acelerador linear num hospital veterinário. Um dos fatores que mais potenciou esta expansão foi a criação da especialidade de *Radiation Oncology* pela *American College of Veterinary Radiation Oncology*, em 1994 (Gillette, 1997).

O progresso da radioterapia também esteve dependente do desenvolvimento imagiológico, principalmente no que diz respeito à tomografia computadorizada (TC) e à ressonância magnética (RM). Esta associação deve-se ao facto destes exames de imagem, permitirem um diagnóstico mais preciso das lesões a irradiar, bem como um planeamento individual mais detalhado dos tratamentos a instituir (LeCouteur, 1999).

Assim, até à atualidade, temos sido confrontados com constantes avanços no âmbito da radioterapia, que resultam num maior número de especialistas e num maior número de centros de atendimento médico-veterinários que dispõem deste tipo de opção terapêutica.

2.2. Princípios básicos

A radioterapia é uma terapêutica que depende do uso de energia na forma de radiação. A unidade internacional, atualmente usada, é o *Gray* (Gy) que equivale, do ponto de vista energético, a 1 joule por quilograma (LaRue & Gillette, 2007). A dose varia conforme os objetivos que se esperam alcançar para cada caso, bem como com as condições específicas de cada situação tumoral, oscilando dentro de diferentes intervalos, segundo o protocolo utilizado (McEntee, 2006). Esta dose define-se como a quantidade de radiação que será absorvida pelos tecidos irradiados (Green, 2009).

O objetivo primário da radioterapia é desencadear danos irreversíveis e a morte das células neoplásicas, através da aplicação de radiação, com ação ionizante no tecido tumoral (Thrall, 1997). Este efeito deletério nas células tumorais irradiadas é obtido através de duas formas: direta ou indireta. A ação direta é o resultado da absorção dos fótons pelo tecido em que incidem, o que promove a libertação de um eletrão por cada átomo afetado, que, com esta perda, adquire carga positiva (Green, 2009). Estes eletrões livres são, depois, responsáveis por danos no ácido desoxirribonucleico (ADN) das células lesadas, que, por sua vez, comprometem os mecanismos de divisão celular (Thrall, 1997). Relativamente à forma indireta, considerada mais frequente ($\approx \frac{2}{3}$ das situações), o dano celular é uma consequência da formação de radicais livres, resultantes do contacto dos eletrões livres com as moléculas de água, que, devido ao seu caráter instável, irão afetar a funcionalidade e estrutura das cadeias de ADN (Green, 2009).

Através destas reações, as células perdem capacidades funcionais, nomeadamente de replicação, e podem adquirir mutações genéticas, que conduzem à sua eliminação através de morte celular (Green, 2009). Contudo, este efeito não é exclusivo das células neoplásicas, mas sobretudo de todas as células de divisão celular rápida, o que determina o aparecimento de lesões precoces ou tardias em células normais, que, conforme será abordado criteriosamente mais à frente, limita a dose de radiação adotada (North & Banks, 2009^a).

Existem quatro princípios básicos a que os protocolos de radioterapia se deverão reger, e são eles os 4 R's: **reparação**, **reoxigenação**, **redistribuição** e **repopulação** (LaRue & Gillette, 2007).

O tratamento instituído deve prever tempo para a **reparação** do dano subletal associado à radiação (Thrall, 1997). Apesar de parecer controverso, tendo em conta que a possibilidade de reparação de células tumorais não é intenção desta terapia, a verdade é que as células neoplásicas precisariam de um período de tempo superior, àquele que é usualmente disponibilizado, para recuperarem (North & Banks, 2009^a). Em oposição, as células normais têm uma reparação mais eficiente, sendo que a maioria é estabelecida nas 24 horas, que se seguem à irradiação (LaRue & Gillette, 2007).

A **reoxigenação** é outro fator importante, uma vez que as células em estado de hipóxia são mais resistentes ao efeito da radiação. Em situações tumorais, a hipóxia é um fenómeno comum e deve-se à extensa replicação neoplásica, que faz com que as células mais profundas e afastadas da vasculatura experienciem condições mais pobres em oxigénio. Assim, com o tempo dado entre frações, estas células podem ter oportunidade de recaptar oxigénio, tornando-se mais sensíveis novamente à radiação (LaRue & Gillette, 2007). Uma explicação avançada para este fenómeno é a de que de com a eliminação das células tumorais mais superficiais, é dado espaço às células pobres em oxigénio localizadas em profundidade no tumor, permitindo-lhes situar-se mais próximas dos vasos sanguíneos, de onde retiram o oxigénio necessário (Thrall, 1997).

A **redistribuição** é outro dos "4 Rs" e é o fenómeno pelo qual é possibilitada a reposição das células ao longo do ciclo celular (North & Banks, 2009^a). Desta forma, durante o período que decorre entre duas sessões de tratamento, este processo é desenvolvido, o que facilita a passagem de células de estadios mais resistentes à radiação (como é exemplo, o final da fase S) para estadios mais suscetíveis a este efeito (particularmente, a fase M, em que se dá a mitose) (LaRue & Gillette, 2007).

Por último, a **repopulação**, conforme o termo indica, diz respeito à regeneração dos tecidos através da chegada ao local, de células indiferenciadas para substituir as lesadas. Contudo, é necessário ter cuidado com o tempo fornecido para os tecidos normais

recuperarem, uma vez que, dependendo da extensão deste período, o tumor poderá ter também oportunidade de se repopular (North & Banks, 2009^a). Esta repopulação tumoral deve-se ao facto das células neoplásicas, que não são destruídas ao longo das sessões de radiação, continuarem a sofrer mitoses sucessivas, contribuindo para um maior número de células tumorais no local (LaRue & Gillette, 2007).

Em resposta a estas quatro premissas, surge a implementação dos protocolos de radioterapia com múltiplas doses fracionadas, que incluem períodos de tempo variáveis entre sessões de tratamento, com vista em fomentar a ocorrência dos processos descritos anteriormente (Lattimer & Bommarito, 2010).

2.3. Técnicas, metodologias e equipamentos

Teleterapia vs Braquiterapia

As técnicas utilizadas na radioterapia podem basear-se em duas premissas principais: na emissão externa de feixes de radiação (teleterapia) e na colocação de fontes radioativas no local da lesão ou nos locais adjacentes (braquiterapia) (LaRue & Gillette, 2007).

A **teleterapia**, também designada como radioterapia externa, representa o método mais usual em medicina veterinária, em que a radiação é aplicada à distância do doente na forma de raios-x, raios- γ ou eletrões (Morris & Dobson, 2001^a; LaRue & Gillette, 2007).

A **braquiterapia** depende do uso de radioisótopos que podem ser colocados de forma permanente (nomeadamente, o iodo-125 e o ouro-198) ou temporária (de que são exemplos, o céσιο-137, o cobalto-60 e o irídio-192) (Turrel *et al.*, 1983). A aplicação é feita na forma de pequenas cápsulas semelhantes a pequenas sementes, *seeds*, ou na forma de fios de arame, *wires*. O implante mais utilizado neste tipo de terapia é o irídio-192, cujo efeito deve-se à emissão de raios- γ (Walker, 1997). A principal vantagem apontada à braquiterapia, em detrimento da teleterapia, é a possibilidade de se obter doses mais altas na lesão tumoral, com uma duração de tratamento menor, permitindo evitar o efeito nefasto nos tecidos adjacentes (Turrel *et al.*, 1983; Walker, 1997). Na atualidade, o uso desta forma de radioterapia é limitado e foi caindo em desuso em medicina veterinária, devido a vários fatores. São de destacar, o risco inerente para a saúde de todos aqueles que são expostos ao efeito radioativo (terapeutas e tutores), a incapacidade de possuir condições adequadas de isolamento, a necessidade de submeter o animal a um procedimento invasivo e o possível risco de perda do material implementado ou deste ser ingerido pelo doente (Walker, 1997; Lattimer & Bommarito, 2010).

Elegendo a teleterapia como técnica de distribuição de radioterapia, podemos ter variantes diferentes, consoante o equipamento usado: ortovoltagem e megavoltagem (LaRue & Gillette, 2007).

Os equipamentos de ortovoltagem submetem o tumor ao efeito de raios-x, de baixa a média energia (150-400 kVp) e com baixo poder de penetração, tornando-a apenas aplicável em lesões localizadas até 2 a 3 cm de profundidade (McEntee, 2006; North & Banks, 2009^a). Devido a este facto, a dose máxima é experienciada na superfície corporal, observando-se uma redução significativa com a profundidade, o que, por um lado limita o uso deste método no tratamento de lesões profundas, e por outro faz com que a sua utilização sujeite a pele do animal a efeitos secundários precoces e tardios (McEntee, 2006; LaRue & Gillette, 2007). Outra característica limitante é o facto de promover uma maior absorção de radiação nos tecidos ósseos, em comparação com os tecidos moles, o que poderá desencadear danos no tecido ósseo quando irradiado, ou mesmo, em última instância, culminar em necrose do osso. Tendo em conta, estas duas limitações, o uso da ortovoltagem acabou por ser direccionado fundamentalmente para o tratamento de tumores superficiais e, em especial, aqueles cuja localização não é próxima de estruturas ósseas (McEntee, 2006). Ainda existem equipamentos deste tipo em funcionamento, mas têm caído em desuso, desde o aparecimento e desenvolvimento dos aparelhos de megavoltagem (North & Banks, 2009^a).

De entre a maquinaria de megavoltagem, é possível dividir os equipamentos em dois tipos: à base de cobalto-60 e os aceleradores lineares (North & Banks, 2009^a). Os aparelhos de cobalto-60 baseiam-se na irradiação tumoral através de raios- γ , provenientes do decaimento radioativo deste isótopo (McEntee, 2006). Os aceleradores lineares recorrem ao uso de feixes de raios-x de elevada energia ou de electrões para o tratamento de lesões profundas e superficiais, respetivamente (McEntee, 2004; Pruitt & Thrall, 2011). Os aceleradores lineares são, atualmente, os mais utilizados (McEntee, 2006; Pruitt & Thrall, 2011).

Existem vários tipos de aceleradores lineares, que diferem no valor energético da radiação emitida, podendo ir de 4 a 15 megavoltes (MV) (Lattimer & Bommarito, 2010), sendo que os mais usados são os de 6 MV (North & Banks, 2009^a). Ao contrário dos aparelhos de ortovoltagem, os de megavoltagem promovem o efeito de preservação da pele, "*skin-sparing*", que possibilita que a dose máxima de radiação não seja alcançada na superfície cutânea, mas sim mais profundamente, a cerca de 0.5 cm, minimizando os efeitos nefastos superficiais (McEntee, 2006). Apesar disso, é possível realizar o tratamento de tumores localizados na superfície cutânea, recorrendo ao auxílio de um material, conhecido por "*bolus*", que se caracteriza por ter uma densidade equivalente a tecido, e que deve ser

colocado por cima da lesão a irradiar (LaRue & Gillette, 2007). Uma outra vantagem, relativamente à anterior modalidade de teleterapia, é não se verificar absorção diferencial conforme a densidade do tecido irradiado, observando-se uma distribuição uniforme da radiação, que a torna mais segura quando depositada próxima de regiões ósseas (North & Banks, 2009^a). Um aspeto positivo destes aparelhos de megavoltagem reside no facto de se poderem movimentar à volta do doente, emitindo radiação de vários ângulos. Outro aspeto positivo é a possibilidade de modificação do campo onde vai recair o feixe, de acordo com a superfície onde pretendemos que incida a radiação. Este controlo é executado com o auxílio de um colimador, bem como recorrendo a blocos próprios, designados por “*lead blocks*”, que devido ao facto de serem radiopacos, permitem ajustar o feixe à configuração pretendida (McEntee, 2006).

Novos avanços: o futuro da radioterapia

Na última década, têm vindo a ser desenvolvidas novas técnicas, tais como a radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT), a radioterapia guiada por imagem (IGRT), a radioterapia de intensidade modulada (IMRT), a tomoterapia e a radioterapia estereotáxica (SRT) (LaRue & Gillette, 2007).

A 3D-CRT permite a representação dos tecidos e órgãos do doente, quer das regiões tumorais, como normais, em três dimensões, o que, conseqüentemente, possibilita, através de posterior estudo em suporte informático, delinear a localização e as margens neoplásicas, bem como o volume do tumor a tratar (LaRue & Custis, 2014).

A IGRT, por seu turno, alia a imagiologia às técnicas de irradiação, permitindo avaliar e controlar o progresso terapêutico numa base regular, através da captação de vários tipos de imagens, tais como as ecográficas, as de TC, as de RM ou ainda recorrendo a tomografia por emissão de positrões com TC (PET-CT). Um dos principais benefícios da IGRT, além do planeamento, é permitir a reprodutibilidade ao longo do curso de tratamento, eliminando os fatores de variação. Duas possíveis indicações para a IGRT são os tumores próximos de regiões críticas, como o sistema nervoso central, e os tumores gastrointestinais, que se localizam contidos ou adjacentes a órgãos em constante oscilação de volume, face às mudanças de conteúdo (Sterzing *et al.*, 2011).

A IMRT resulta da associação de colimadores do tipo “*multileaf*” (“multi-folhas”) aos aceleradores lineares (McEntee, 2006). Esta característica vai permitir que o feixe incida em várias direções e que a intensidade deste seja ajustada durante o tratamento, consoante o campo a irradiar (Mackie *et al.*, 2003). Por exemplo, em situações em que se delimitam zonas com doença neoplásica macroscópica e regiões onde esta apenas está expressa

microscopicamente, é possível modificar a intensidade de modo a emitir uma dose maior de radiação na primeira condição, em detrimento da segunda (Bhide *et al.*, 2012). Esta modalidade, estando associada a um sistema computadorizado, permite um planeamento mais preciso e mais personalizado à região-alvo, evitando o dano dos tecidos adjacentes, mesmo utilizando doses mais elevadas (LaRue & Custis, 2014). Uma outra particularidade importante é permitir a irradiação mais rigorosa de lesões com conformação irregular (Bhide *et al.*, 2012). Esta técnica pode ser do tipo estática ou rotacional, de que é exemplo a tomoterapia (Van Gestel *et al.*, 2013).

A tomoterapia é considerada uma variação da modalidade anterior, que resulta da associação desta com a IGRT (Van Gestel *et al.*, 2013). A tomoterapia é uma técnica que tira partido das propriedades da TC, sendo que a radiação é administrada através de movimentos semelhantes àqueles que se observam aquando da realização deste exame complementar. Assim, a peça superior do aparelho (“*gantry*”) descreve movimentos helicoidais em torno do animal, à medida que a mesa onde este se encontra se desloca (Piotrowski *et al.*, 2012). Ao se associar a esta técnica imagiológica, é possível realizar controlos de imagem, de modo a confirmar o correto posicionamento das regiões-alvo, antes de dar início à sessão. As vantagens da tomoterapia são o rigoroso planeamento e posicionamento e, ainda, a distribuição homogénea e segura da radiação (Van Gestel *et al.*, 2013). Uma das fortes indicações para o seu uso são os tumores cerebrais e de medula espinhal (Piotrowski *et al.*, 2012).

A radioterapia estereotáxica (SRT) permite a aplicação de doses mais elevadas por fração, durante um reduzido número de sessões (Bloomfield, 2015). A SRT começou a ser usada particularmente no tratamento de tumores cerebrais, acabando por ser adaptada, também, para o tratamento de tumores fora da região intracraniana, a que se deu o nome de radioterapia estereotáxica corporal ou extracraniana (SBRT) (Song *et al.*, 2012). No primeiro caso, para o tratamento de tumores intracranianos, recorre-se geralmente a 1 sessão de SRT, enquanto que para os tumores extra-cranianos o número varia entre 2 a 5 sessões de SBRT (LaRue & Custis, 2014). Exemplos de tumores tratados com este tipo de terapia, para além dos cerebrais, são os osteossarcomas, os tumores nasais e os tumores orais, por exemplo (Bloomfield, 2015). A SRT e a SBRT têm vindo a ser indicadas particularmente para tumores localizados e de menores dimensões (LaRue & Gillette, 2007). Um planeamento cuidado, com base na TC, é sempre necessário para o sucesso desta forma de radioterapia. As vantagens, relativamente à modalidade convencional, são a menor duração do curso de tratamento, a redução na quantidade de vezes que é necessário submeter o animal a anestesia geral e a maior precisão terapêutica (Bloomfield, 2015).

Uma outra técnica, muito semelhante à SRT, é a radiocirurgia estereotáxica (SRS), em que é promovida a irradiação do local, durante uma única sessão com doses que vão desde os 10 Gy aos 15 Gy, a partir do uso de estruturas metálicas colocadas à volta da cabeça do animal (Lester *et al.*, 2001). Mais recentemente, têm sido desenvolvidas técnicas de SRS para o tratamento de tumores intracranianos no cão que não necessitam de recorrer às estruturas mencionadas, que, por vezes, acarretavam algumas dificuldades e inconvenientes para os doentes (Mariani *et al.*, 2013).

Num estudo em que se identificaram os locais que ministravam radioterapia veterinária no ano de 2010, foi possível perceber a preferência pelo uso de aceleradores lineares. Concluiu-se, então, que de entre as 39 instituições que responderam ao inquérito, todas elas possuíam equipamento do tipo acelerador linear e se baseavam num sistema computadorizado para planeamento dos tratamentos. Além disso, 33% detinha a tecnologia IMRT e 28% tinha acesso às técnicas de radiocirurgia (Farrelly & McEntee, 2014).

2.4. Antes e após a radioterapia: cuidados a ter

Além das particularidades intrínsecas a cada técnica e metodologia abordadas anteriormente, existem vários cuidados que deverão anteceder e suceder ao protocolo terapêutico.

O planeamento da região a irradiar é um passo necessário, bem como preponderante para o sucesso da terapia a que o animal será submetido. Assim, é importante definir os diferentes volumes de tratamento, de forma a diferenciar entre as áreas tumorais e as áreas adjacentes de tecido normal. À extensão de doença macroscópica, dá-se o nome de volume bruto (GV; “*gross volume*”) e, se, a este volume, adicionarmos a doença microscópica contígua, passa a deter a designação de volume de alvo clínico (CTV; “*clinical target volume*”). Por seu turno, o volume de alvo de planeamento (PTV; “*planning target volume*”) assume-se como a combinação dos volumes anteriores, englobando, ainda, uma margem à volta, de modo a dar espaço a possíveis imprecisões no decorrer das sessões de tratamento. Surgem, igualmente, mais dois tipos de volumes tecidulares a identificar: o volume tratado (TV; “*treated volume*”) e o volume irradiado (IV; “*irradiated volume*”), correspondendo, o primeiro, ao volume que inclui o PTV, e que recebe a dose de radiação protocolada, e, o segundo, ao volume que recebe uma dose significativa, do ponto de vista clínico (North & Banks, 2009^a).

Outro procedimento que deverá ter lugar antes do início das sessões de radioterapia é a aquisição de imagens portais, “*port films*”. Estas imagens são do tipo radiográfico e são obtidas através de películas sensibilizadas pela fonte de radiação do aparelho, que será

usada no tratamento. Estas radiografias são importantes, pois permitem confirmar e ajustar a localização correta dos campos de tratamento definidos, de modo a minimizar a exposição dos tecidos normais e a possibilitar a reprodutibilidade desta operação ao longo do curso terapêutico. As imagens portais deverão ser obtidas no primeiro dia para verificar se as áreas estão de acordo com o que é pretendido e foi anteriormente definido. A partir daí, mais imagens portais deverão ser obtidas no decorrer do tratamento, de forma a realizar modificações, conforme as acima descritas, principalmente em situações que acarretem maior margem de erro, dada a sua complexidade (McEntee & Thrall, 1995).

A imobilização é uma questão muito importante, pois se corretamente assegurada, requererá um menor PTV, o que resulta, por sua vez, numa menor exposição dos tecidos vizinhos normais à ação da radiação (LaRue & Custis, 2014). A imobilização é obtida recorrendo à anestesia geral do doente (McEntee, 2006). Um cuidado, também importante, e que facilita a configuração do campo de tratamento, bem como o posicionamento do animal, antes de cada sessão, é a marcação da área superficial a irradiar com tinta ou corante, através, nomeadamente, do violeta de genciana ou da tatuagem permanente (McEntee & Thrall, 1997).

No que diz respeito ao período “pós-radioterapia”, este deve incluir a monitorização cuidada do doente irradiado, de forma a aferir qual foi o impacto desta terapia na doença neoplásica, e se existem, ou não, sequelas nos tecidos não tumorais. Assim, são aconselhadas visitas periódicas para controlo destas condições. O primeiro controlo após o tratamento deverá ter lugar nas 2 a 4 semanas que o sucedem, depois nos 2, 3, 5, 7, 9 e 12 meses seguintes e, a partir desse momento, decorrido 1 ano após a radioterapia, a cada 3 a 6 meses (McEntee, 2006). Estas reavaliações poderão incluir a repetição de exames de imagem, tais como TC e RM, para controlo da progressão da doença (Lester *et al.*, 2001; Bley *et al.*, 2005; Uriarte *et al.*, 2011; Mariani *et al.*, 2013).

2.5. Protocolos: definitivo vs paliativo

Os protocolos usados em radioterapia podem ser divididos, de forma genérica, em dois tipos: definitivo e paliativo (ou hipofracionado). Dependendo dos objetivos de cada protocolo, existem divergências na distribuição das doses de radiação, bem como na duração do tratamento (LaRue & Gillette, 2007).

Na modalidade definitiva, também designada por “curativa”, procura-se atingir um estado de remissão o mais longo possível, ou mesmo, a resolução clínica da lesão (Pruitt & Thrall, 2011). Assim, são usadas doses totais mais elevadas, entre 30 e 60 Gy, e doses individuais mais baixas, entre 2 e 4 Gy (McEntee, 2004). A dose total é ministrada ao longo

de 10 a 24 sessões, durante 2 a 4 semanas, numa base diária de segunda a sexta ou, em dias alternados (segunda, quarta e sexta) (McEntee, 2004; Lattimer & Bommarito, 2010).

Por outro lado, na forma paliativa, o intuito não é “curar” o animal, mas sim minimizar os sinais clínicos decorrentes do tumor, permitindo que o animal viva com a melhor qualidade de vida possível. Geralmente, opta-se por esta modalidade quando a possibilidade de resolução tumoral é baixa ou nula, e em que, por isso, o único manejo que pode ser praticado é no sentido de dar maior conforto ao animal. São exemplos, casos em que já existe metastização ou em que o curso da doença já se encontra num estadio clínico bastante avançado (Tollett *et al.*, 2016). Neste tipo de protocolo hipofracionado, adoptam-se doses totais mais baixas, até 50 Gy, mas por fração mais altas, entre 4 e 10 Gy (McEntee, 2004). O esquema terapêutico é usualmente constituído por 1 a 6 sessões, espaçadas por uma semana ou mais (McEntee, 2004; Lattimer & Bommarito, 2010).

O tipo de efeitos secundários que o animal pode experienciar, durante ou após o curso de tratamento, também depende do protocolo instituído. Por exemplo, os protocolos paliativos apresentam um risco maior de produzirem efeitos adversos tardios, uma vez que o uso de doses mais elevadas por fração tem tendência a lesar fundamentalmente os tecidos de divisão celular lenta (Lattimer & Bommarito, 2010; Pruitt & Thrall, 2011). Contrariamente, os protocolos definitivos estão muitas vezes associados aos efeitos secundários agudos ou precoces (Collen & Mayer, 2006). Por vezes, não é só o objetivo terapêutico que condiciona a seleção do protocolo, mas também a questão do desenvolvimento destas reações adversas. Assim, alguns autores optam pelo protocolo paliativo, porque consideram que o tempo de sobrevivência dos seus doentes será inferior ao tempo requerido para a manifestação das reações tardias, enquanto outros optam por protocolos que assentam em mais frações com doses pequenas (mais próximos da metodologia definitiva), devido ao carácter irreversível destas sequelas (Lattimer & Bommarito, 2010).

2.6. Efeitos secundários nos tecidos não tumorais

Efeitos secundários: Precoces vs Tardios

Os efeitos secundários, resultantes dos danos causados pela radiação em tecidos normais, são divididos em precoces e tardios (LaRue & Gillette, 2007). Estas complicações dependem de vários fatores, além da suscetibilidade individual de cada doente, tais como a dose total de tratamento, a dose de cada fração, o número de frações utilizadas e o período de tempo durante o qual o animal foi submetido a esta terapêutica (Lattimer & Bommarito, 2010).

Os efeitos secundários agudos verificam-se em tecidos de rápida divisão e renovação celular, de que são exemplo, o epitélio, a mucosa e a conjuntiva (Green, 2009). Este tipo de complicações ocorre durante o curso terapêutico e numa fase breve pós-radioterapia (LaRue & Gillette, 2007). Estes sinais aparecem geralmente na segunda ou terceira semana de tratamento e, ao serem na sua maioria de caráter auto-limitante, é expectável que apresentem resolução clínica nas duas a três semanas após o término do tratamento (LaRue & Gillette, 2007; Lattimer & Bommarito, 2010). Contudo, frequentemente, é necessário recorrer a tratamento sintomático para uma resolução mais rápida e eficaz dos sinais clínicos (LaRue & Gillette, 2007).

Os efeitos tardios, interpretados como sinais adversos “atrasados” no tempo, são expressos nos tecidos de divisão celular lenta, tais como o endotélio e o parênquima (Green, 2009). Ao contrário da forma aguda, estes manifestam-se apenas meses a anos após a estimulação provocada pela radiação, uma vez que os danos causados pela radiação ionizante encontram-se em estado latente, até mais tarde, com o tempo, se irem manifestando. O comprometimento vascular, a desmielinização, a fibrose e a necrose são alguns dos fenómenos descritos como resultantes da radioterapia a longo prazo (Pruitt & Thrall, 2011). Estes efeitos têm caráter crónico e irreversível, tendo em conta que os tecidos afetados não apresentam capacidade para realizar a repopulação local após a morte celular (Green, 2009).

Variação dos efeitos secundários com a região anatómica irradiada

As reações adversas decorrentes da irradiação de células normais dependem, conforme mencionado, da localização das mesmas. Tendo em conta que qualquer campo utilizado na radioterapia atravessa a pele, os sinais cutâneos são os mais frequentes (Tollett *et al.*, 2016). Dentro deste âmbito, numa fase precoce, podemos observar alterações, tais como a dermatite, a descamação húmida ou seca da pele, a alopecia e a ulceração cutânea (North & Banks, 2009^a; Lattimer & Bommarito, 2010). Há ainda autores que sugerem a predisposição de animais alérgicos a este tipo de manifestações dermatológicas pós-terapêuticas (Lattimer & Bommarito, 2010). O tratamento destas lesões passa, em primeira instância, pela colocação de um colar isabelino, que permite que se mantenha a higiene da região, impedindo o auto-traumatismo provocado por lambedura ou mordedura (Lattimer & Bommarito, 2010). Além disso, poderá ser necessário recorrer a corticoterapia para diminuição da resposta inflamatória, bem como a antibioterapia, se já existirem sinais de infeção. Numa fase mais tardia, poderão aparecer alterações, como mudança da coloração do pelo (leucotriquia) e áreas de fibrose e/ou ulceração cutâneas, para as quais, devido ao

caráter irreversível das mesmas, não se encontra descrito um tratamento eficaz (North & Banks, 2009^a).

No que diz respeito aos sinais oculares, que são frequentes em doentes tratados a tumores nasais e cerebrais, são de destacar, numa fase aguda, a conjuntivite, a blefarite, a queratite (com ou sem ulceração) e a queratoconjuntivite seca (QCS), e, numa fase crónica, as mesmas alterações com maior severidade, bem como a atrofia retinal e o desenvolvimento de cataratas. A conjuntivite e as cataratas foram as manifestações oculares, agudas e tardias, mais comuns no cão, respetivamente, descritas por Pinard e colaboradores num estudo retrospectivo. Este estudo avaliou as alterações secundárias à radioterapia de vários tumores, quando o feixe da radiação atravessava uni- ou bilateralmente a região ocular (Pinard *et al.*, 2012). A terapêutica a instituir depende da lesão, mas baseia-se no uso de medicação em forma de colírio e/ou pomada ótica, como antibiótico e anti-inflamatório, bem como lágrimas artificiais e ciclosporina oftálmica, no caso da QCS, por exemplo (Lattimer & Bommarito, 2010).

A inflamação da mucosa oral é outra reação precoce da radiação, que se poderá estender também à mucosa da faringe e/ou esófago (LaRue & Gillette, 2007). Os sinais clínicos decorrentes deste tipo de lesão são o aumento da viscosidade da saliva, halitose e aumento da sensibilidade oral (Lattimer & Bommarito, 2010). A resolução destas alterações passa por limpezas da cavidade oral, administração de anti-inflamatórios não-esteróides (AINEs) e/ou analgésicos para diminuir a inflamação e a dor locais, antibioterapia (com destaque para o uso de metronidazol) e manejo alimentar (que pode passar pela introdução de um tubo de alimentação esofágico ou gástrico), se a capacidade do animal para se alimentar se encontrar comprometida (North & Banks, 2009^a; Lattimer & Bommarito, 2010). Como reações tardias da cavidade oral, podemos observar a necrose da componente óssea local, bem como doença periodontal (North & Banks, 2009^a).

A nível da cavidade nasal, é possível denotar inflamação da mucosa e/ou corrimento consequente à irradiação local, na forma aguda. Estas alterações deverão ser abordadas com a utilização de antibioterapia apropriada (North & Banks, 2009^a).

O trato gastrointestinal também é suscetível a danos provocados pela radiação, sendo que a colite é um exemplo comum de reação aguda, especialmente em animais tratados a tumores da bexiga ou colorretais (LaRue & Gillette, 2007). O tratamento da inflamação gastrointestinal é obtido pela associação de antibioterapia e terapia anti-inflamatória, nomeadamente recorrendo ao uso de corticosteroides. É importante referir que mesmo meses ou anos após a radioterapia, os animais também poderão evidenciar estreituras no lúmen gástrico e/ou intestinal (North & Banks, 2009^a).

Os membros e as extremidades do animal são localizações onde é possível observar sequelas deste tipo de terapia, sendo exemplos numa fase aguda, a perda de integridade das almofadas plantares e/ou das unhas. O manejo destas lesões depende da colocação de um colar isabelino, para evitar o contínuo traumatismo da zona, e da aplicação de antibióticos, se estiverem presentes sinais de infecção. Exemplos de efeitos secundários tardios nesta área corporal são as neuropatias e as contraturas (North & Banks, 2009^a).

O tecido ósseo também é suscetível ao aparecimento de alterações decorrentes do efeito da radiação, nomeadamente a formação de fraturas e o aparecimento de tumores secundários na região irradiada. Por último, o cérebro e a medula espinhal também poderão ser lesados, exibindo sinais geralmente tardios, tais como encefalopatia e mielopatia (North & Banks, 2009^a).

Outros tecidos também podem evidenciar efeitos agudos ou tardios, tais como os pulmões, o coração, o fígado e os rins, mas optou-se por mencionar apenas os acima descritos, tendo em conta serem os mais representados na bibliografia revista (LaRue & Gillette, 2007; North & Banks, 2009^a; Pruitt & Thrall, 2011).

2.7. Combinação da Radioterapia com outras terapêuticas

A radioterapia é, por vezes, associada a outras modalidades de tratamento, tal como a cirurgia e a quimioterapia (North & Banks, 2009^a).

No que diz respeito à cirurgia, a terapia com radiação pode ter lugar antes ou depois do procedimento cirúrgico, sendo classificada como neoadjuvante ou adjuvante, respetivamente. A forma mais frequente de radioterapia associada à cirurgia é a adjuvante, tendo como intuito a eliminação da doença neoplásica microscópica que restou da excisão cirúrgica tumoral (North & Banks, 2009^a). Geralmente, nestes casos, para delineamento do campo de tratamento, localiza-se a ferida cirúrgica e marca-se uma margem de 3 cm à volta (McEntee & Thrall, 1995). Nesta situação, a radiação deverá ser aplicada imediatamente após a cirurgia ou apenas quando houver cicatrização da ferida, visto que a radiação pode atrasar este fenómeno de recuperação (Morris & Dobson, 2001^a). De qualquer forma, o seu uso poderá ter interessante previamente à cirurgia, em situações em que as condições da lesão, tais como a dimensão e a proximidade a certas estruturas, a tornam inoperável no momento. Assim, face ao efeito da radiação ionizante, procura-se obter a alteração conformacional do tumor, de forma a tornar a intervenção cirúrgica mais eficaz (North & Banks, 2009^a).

Existem vantagens e desvantagens para estas duas formas. Por exemplo, à radioterapia adjuvante associam-se duas principais vantagens: uma eficácia potencialmente

superior, visto que o alvo terapêutico é constituído por um menor número celular, e, também, um menor risco de metastização, uma vez que a doença macroscópica já foi removida previamente com a cirurgia, o que reduz o tempo em que esta está presente. Como desvantagens, são-lhe apontadas, a necessidade de campos de tratamento superiores (por incluírem a área cicatricial), que, por sua vez, vão potenciar os efeitos adversos nos tecidos normais adjacentes, e, ainda, os tempos de espera requeridos para o início da mesma, que estão dependentes da cicatrização cirúrgica (Green, 2009). Relativamente à quimioterapia, alguns citostáticos podem ser usados no tratamento de quadros neoplásicos, conjuntamente com a radioterapia. A sua administração pode auxiliar na destruição das células tumorais sujeitas também à radiação, mas o benefício principal que se procura com esta associação é o controlo da possível doença metastática concorrente, em tumores metastizados ou com alto risco de metastização (McEntee, 2006). Os agentes alquilantes, os compostos à base de platina e a doxorrubicina são alguns exemplos dos fármacos que podem ser utilizados. Devido ao risco de toxicidade do uso de agentes quimioterápicos, a dose utilizada, quando em combinação com a radiação, deverá ser inferior àquela que é utilizada nos protocolos de quimioterapia e geralmente é administrada ao doente, antes de este ser submetido à irradiação tumoral (North & Banks, 2009^a). Assim, a adição da quimioterapia a esta terapia oncológica deverá ser realizada de forma cuidada, uma vez que apesar dos possíveis benefícios supracitados, também pode apresentar alguns efeitos adversos, que irão comprometer o sucesso do tratamento já instituído, tais como a mielossupressão e a septicemia (McEntee, 2006).

2.8. Limitações e restrições

Existem várias limitações ao uso e ao sucesso dos tratamentos com base na radioterapia. A primeira limitação é a diferente suscetibilidade dos tecidos normais e tumorais à ação da radiação (North & Banks, 2009^a). Esta questão explica o porquê de na prática clínica, existirem tumores que respondem melhor (p.ex., os linfomas) e outros que respondem pior (como os fibrossarcomas) à ação da radiação (Thrall, 1997). Uma explicação para esta diferente capacidade de resposta dos tumores foi avançada por vários investigadores no âmbito da medicina humana. De destacar, o estudo *in vitro* levado a cabo por R.R. Weichselbaum e J.B. Little, que procurou aferir se esta diferente resposta neoplásica se poderia dever à aptidão para à reparação celular pós-irradiação. O que se concluiu foi que deter competência superior para corrigir os danos subletais após a terapia, parece conceder a essa linha celular, maior grau de resistência à radiação (Weichselbaum & Little, 1982). Outros estudos interessantes que contribuíram para esta ideia são,

nomeadamente, o de Deacon *et al.*, em 1984 e de Fertil e Malaise, em 1985. Quer uma publicação, quer outra vieram corroborar o que tinha sido anteriormente avançado por Weichselbaum e Little, em 1982, enaltecendo a capacidade de resposta e a suscetibilidade intrínseca de cada tumor perante a radiação, que até então era alvo de muita controvérsia. Desta forma, foi possível reforçar a ideia de que linhas tumorais mais resistentes estarão associadas a uma maior capacidade de reparação e, além disso, que é possível correlacionar as diferentes sensibilidades celulares perante a radiação com a variação efetiva das respostas clínicas (Fertil & Malaise, 1985).

Outra restrição ao uso da radioterapia no tratamento tumoral é a disponibilidade de locais com este tipo de serviço. O número de instituições que prestam cuidados médico-veterinários e que possuam aparelhos para este fim tem vindo a aumentar, mas existem, ainda, vários países desenvolvidos que não oferecem este tipo de terapia (Farrelly & McEntee, 2014). Portugal é um deles, sendo que alguns portugueses recorrem a hospitais em vários países da Europa para poderem fornecer esta terapêutica aos seus animais de companhia. Se avaliarmos a diferença existente entre a disponibilidade da radioterapia em medicina veterinária e em medicina humana, facilmente compreendemos a disparidade existente entre ambas e a extensão desta limitação na nossa área. No que diz respeito aos Estados Unidos da América, em 2001, foram identificados 42 locais que prestavam serviços de radioterapia veterinária (McEntee, 2004), enquanto que em 2004, foram reconhecidas 2246 instituições com este tipo de serviços, destinados a medicina humana (Ballas *et al.*, 2006). A diferença é de 1 instituição de medicina veterinária para, aproximadamente, 53.5 instituições de medicina humana, apesar de este rácio provavelmente ser ligeiramente superior já que de 2001 para 2004, provavelmente mais locais abriram ou adquiriram esta terapêutica veterinária.

Por último, outra limitação de grande importância é o custo associado a esta terapia. Este fator está intimamente relacionado com a limitação anterior, uma vez que devido aos encargos económicos que a instalação e manutenção destes aparelhos acarreta, apenas as instituições mais desenvolvidas e com mais fundos têm capacidade de suportar estas despesas, fazendo com que o custo influencie a disponibilidade (Morris & Dobson, 2001^a). Além disso, o próprio valor total do tratamento (que para além das sessões, inclui o internamento, o manejo médico e as deslocações) poderá desencorajar alguns tutores à sua utilização. O grau de disposição dos tutores em gastar este tipo de quantias mais elevadas de dinheiro no tratamento dos seus animais de companhia, foi estudada numa publicação de 2008, de Brockman *et al.*. Neste artigo, concluiu-se que os gastos nos cuidados médico-veterinários mais dispendiosos têm vindo a aumentar e que a aceitação por parte dos

tutores dos animais depende de várias variantes, tais como a relação emocional criada com estes, as expectativas existentes para o resultado do tratamento e da recuperação, os fatores intrínsecos, como a responsabilidade financeira e social, e por último, os fatores extrínsecos, como a influência da família e do médico veterinário (Brockman *et al.*, 2008). Tutores com restrições a nível financeiro, mas que, ainda assim, têm a intenção de que os seus animais usufruam de tratamento para controlo tumoral, poderão optar pelo esquema paliativo, em detrimento do definitivo, por essa mesma razão (Green, 2009).

Em suma, a radioterapia é, ainda, limitada por múltiplos fatores. A restringirem esta prática, temos condições associadas ao tumor a tratar, situações de falta de disponibilidade geográfica e/ou económica e, ainda, um conjunto de fatores associados aos tutores e à forma como estes vêem os seus animais.

2.9. Impacto na sociedade, aplicabilidade e sucesso terapêutico

Podemos afirmar que, já existe na atualidade, uma consciencialização crescente quanto aos benefícios da radioterapia no tratamento tumoral.

O efeito benéfico da radioterapia no tratamento oncológico de doentes em veterinária já tem sido provado para vários tipos de tumores, nomeadamente: linfoma, plasmocitoma, mastocitoma, adenocarcinoma, sarcomas de tecidos moles, osteossarcoma, melanoma, meningioma, glioma, fibrossarcoma e carcinoma das células escamosas, entre outros (North & Banks, 2009^a; Farrelly & McEntee, 2014). Além disso, a radioterapia tem sido aplicada em várias localizações anatómicas, de que se podem destacar a superfície cutânea, as cavidades nasal e oral, as regiões intracranianas, os segmentos medulares, os sacos anais, a bexiga, a uretra, a próstata, as extremidades e o tronco (Farrelly & McEntee, 2014). No estudo de 2001, da autoria de McEntee, o tumor mais comumente irradiado nos cães foi o mastocitoma e nos gatos foram os tumores das extremidades/tronco (McEntee, 2004). Já na pesquisa de Farrelly e McEntee, referente a 2010, os mais frequentes foram os sarcomas das extremidades/tronco e o carcinoma das células escamosas no cão e no gato, respetivamente, sendo que os tipos de tumores evidenciados no estudo anterior passaram a ocupar a segunda posição (Farrelly & McEntee, 2014).

O estudo das taxas de resposta e do impacto desta metodologia terapêutica nas várias classes de tumores, com exceção dos intracranianos, não foi considerado propósito desta dissertação, ao se desviar dos objetivos principais da mesma. Além disso, deste ponto em diante, apenas a espécie canina vai ser alvo de estudo. Assim, serão a aplicabilidade e o sucesso terapêutico, alcançado com a radioterapia no controlo e tratamento de tumores

intracranianos no cão (particularmente meningiomas e gliomas), os temas a serem abordados de forma mais detalhada ao longo do presente trabalho.

3. Tumores intracranianos

3.1. Sistema nervoso central

Estrutura e funcionamento

O sistema nervoso (SN) é constituído por uma componente central, da qual fazem parte o encéfalo e a medula espinhal, e uma periférica, que contempla os nervos e os gânglios periféricos (König *et al.*, 2008). Relativamente ao sistema nervoso central (SNC), o encéfalo é a localização anatómica com maior destaque para o presente trabalho, uma vez que, é ao nível da região intracraniana que se irão alojar os tumores abordados no decorrer do mesmo.

Podem ser distinguidas cinco áreas encefálicas diferentes, designadamente o telencéfalo, o diencefalo, o mesencefalo, o metencefalo e o mielencefalo. Por vezes, estas áreas aparecem agrupadas em duas regiões mais abrangentes, tendo em conta o desenvolvimento primitivo das mesmas. Assim, as duas primeiras constituem o prosencefalo e as últimas, o rombencefalo (König *et al.*, 2008).

O telencéfalo, comumente designado como cérebro, assume-se como a região mais extensa do SNC, albergando os dois hemisférios cerebrais, que se encontram separados pela fissura longitudinal. Distribuídos de forma simétrica nestes dois hemisférios, existem quatro pares de lobos principais, com funções neurológicas distintas: o frontal, o temporal, o occipital e o parietal (Evans & de Lahunta, 2010). De uma forma básica, ao lobo frontal são atribuídas as atividades motoras do foro voluntário e a aprendizagem, ao temporal, a audição, ao occipital, a visão e ao parietal, a propriocepção e a nocicepção. Fazem igualmente parte integrante do telencéfalo, outras estruturas, tais como: o hipocampo, os lobos piriformes, os bulbos e pedúnculos olfativos e, ainda, a nível subcortical, os núcleos basais (Lorenz & Kornegay, 2004).

O diencefalo é organizado em quatro zonas, o epitálamo, o tálamo, o metatálamo e o hipotálamo. A região do epitálamo, da qual faz parte a epífise, está relacionada com a regulação do ritmo circadiano e dos eventos associados à maturidade sexual, enquanto o tálamo, por outro lado, funciona como o centro de receção e integração das informações sensoriais, que posteriormente serão transmitidas a nível cortical. Aos corpos geniculados do metatálamo, mais particularmente, chegam as vias óticas e auditivas. Por seu turno, o hipotálamo, além de ser o centro do sistema nervoso autónomo, desempenha um papel importante a nível da coordenação neuroendócrina, nomeadamente através do eixo funcional que o une à hipófise (König *et al.*, 2008). Através dos pares cranianos I e II, são associadas ao diencefalo, funções olfativas e visuais, respetivamente. Além disso, devido às

ligações que possui ao sistema límbico, está, ainda, relacionado com o comportamento de cariz emocional (Garosi, 2004).

Do mesencéfalo fazem parte o teto do mesencéfalo, os pedúnculos cerebrais e o aqueduto e tegumento mesencefálicos. Estas estruturas interligam-se da seguinte forma: o aqueduto mesencefálico faz a ligação entre os ventrículos (3º e 4º) e o tegumento liga o teto com os pedúnculos cerebrais. A componente funcional deste segmento encefálico associa-se aos pares cranianos III e IV, cujos núcleos aqui se localizam. Assim, a nível mesencefálico, são produzidos reflexos auditivos e visuais, em associação aos colículos, e a par da coordenação motora, controlada pelo núcleo vermelho presente nesta região (König *et al.*, 2008).

O metencéfalo é composto pela ponte e pelo cerebelo (König *et al.*, 2008). A primeira é responsável pela atividade motora dos músculos mastigatórios, bem como da inervação sensorial da face e da mandíbula, através do par craniano V (Lorenz & Kornegay, 2004). O cerebelo, por sua vez, é constituído por dois hemisférios, e uma protuberância no meio, à qual se dá o nome de vérmis (König *et al.*, 2008). As funções do cerebelo relacionam-se com o equilíbrio, a coordenação motora do animal (König *et al.*, 2008), a regulação do tónus muscular e, ainda, apresenta ação inibitória na micção (Garosi, 2004).

Por fim, no mielencéfalo, encontra-se a medula oblonga, de que atividades orgânicas como a respiração, a circulação e a atividade reflexa dependem. A última resulta da presença, nesta localização, dos núcleos dos pares cranianos VI a XII, envolvidos numa variedade de funções sensoriais e motoras (König *et al.*, 2008).

Do ponto de vista celular, o tecido nervoso é constituído por vários tipos de células, dos quais se destacam os neurónios, como unidade básica e funcional do SN, e as células responsáveis pela sua manutenção estrutural e funcional, a que se dá o nome de células da glia ou neuroglia. Desta forma, a neuroglia presente a nível central, é constituída por vários tipos celulares: astrócitos, oligodendrócitos, células endimárias e microglia. Estas células exercem várias funções em associação com a componente neuronal, nomeadamente de comunicação e suporte, de controlo do ambiente extracelular (astrócitos), de isolamento elétrico, através da produção de mielina (oligodendrócitos), de auxílio no movimento do líquido cefalorraquidiano (células endimárias ciliadas) e, por último, de atividade fagocitária (microglia) (Junqueira & Carneiro, 2008). É a partir das células gliais, nomeadamente dos astrócitos e dos oligodendrócitos, que se formam os gliomas, um dos tumores a que este trabalho se dedica (North & Banks, 2009^b).

A revestir o encéfalo, bem como a medula espinhal, encontram-se três membranas de tecido conjuntivo, a que se dá o nome de meninges. A mais externa, é designada por dura-máter, ou paquimeninge, e assume-se, no interior da cavidade intracraniana, como a

interface entre a superfície óssea do crânio e as outras membranas, através da sua união com o perióstio (König *et al.*, 2008). Abaixo desta, encontra-se a aracnóide, à qual se segue a pia-máter, que, comunica com as células nervosas, através de prolongamentos dos astrócitos (Junqueira & Carneiro, 2008). A estas últimas, também se dá o nome de leptomeninges, sendo que o espaço localizado entre estas (espaço subaracnóide), é de grande importância, pois permite o contacto com o líquido cefalorraquidiano (LCR), que aqui circula. Este líquido tem como funções principais proteger o SNC de agressões mecânicas, conferindo além de suporte estrutural, também suporte metabólico, ao permitir a nutrição e a eliminação de produtos decorrentes do metabolismo das células neuronais (König *et al.*, 2008). O LCR é produzido e absorvido de forma ininterrupta, ocorrendo a sua produção ao nível dos plexos coróides, que revestem os ventrículos, e a sua absorção ao nível das vilosidades da superfície da aracnóide (Junqueira & Carneiro, 2008). É a partir das meninges que se formam os meningiomas, outro tipo tumoral estudado neste trabalho (North & Banks, 2009^b)

3.2. Classificação tumoral

Koestner *et al.* propôs um sistema de classificação para os tumores do sistema nervoso dos animais domésticos, sob o ponto de vista histológico. Distribuiu, desta forma, os tumores em oito grandes grupos: os neuroepiteliais, os meningeais, os hematopoiéticos e linfomas, os da região selar, os outros tumores primários e quistos, os metastáticos, as extensões locais de tumores regionais e, por fim, os tumores do sistema nervoso periférico. De destacar, para o presente trabalho, os dois primeiros grupos referidos, dos quais fazem parte os gliomas e os meningiomas, respetivamente. Assim, dentro da classe das neoplasias neuroepiteliais, encontram-se descritos os vários subtipos de gliomas (astrocitoma, oligodendroglioma, oligoastrocitoma, gliosarcoma, gliomatose cerebral e espongiblastoma), ao lado de outros tumores como os ependimomas e os do plexo coróide. Já na classe dos tumores meningeais, estão descritos as várias variantes deste tipo tumoral, que se distinguem histologicamente, conforme será abordado mais à frente (Koestner *et al.*, 1999).

Os tumores intracranianos podem, ainda, ser definidos como primários ou secundários, consoante têm origem no tecido nervoso ou provenham de outros tecidos do organismo, por extensão de regiões vizinhas, como a cavidade nasal, ou por metastização à distância, de qualquer localização, através da via sanguínea (Morris & Dobson, 2001^b). O tumor secundário com maior prevalência descrita é o hemangiossarcoma, destacando-se, como outros exemplos, também os tumores pituitários, os linfosarcomas e os carcinomas

metastásicos. A maior parte destas lesões tendem a aparecer a nível da região cerebral do SNC. Uma das explicações atribuídas a esta maior incidência tem a ver com o facto de, atualmente, existir uma maior “oportunidade temporal” para o aparecimento de tumores secundários a nível intracraniano. Esta condição deve-se aos avanços observados no âmbito da terapêutica oncológica, que permitem que os animais tenham um tempo de sobrevida superior, aumentando esse risco (Snyder *et al.*, 2008).

3.3. Etiologia e patogenia

A incidência de tumores cerebrais em cães foi descrita nos anos 80, como, aproximadamente, 14.5 casos em cem mil doentes (Vandeveld, 1984). Contudo, ainda não foi avançada nenhuma etiologia conhecida (Morris & Dobson, 2001^b).

A patogenia destes tumores está associada ao processo de expansão e crescimento dos mesmos, que leva à destruição do tecido nervoso onde se localizam, bem como a danos provocados pela compressão contínua nos tecidos adjacentes. Secundariamente a estes processos, outros fenómenos podem ser observados, tais como a formação de edema cerebral, o aumento da pressão intracraniana e até mesmo a herniação cerebral, que são, desta forma, considerados indícios de progresso tumoral, e que cursam com diversos sinais clínicos. O curso da doença neoplásica decorre de forma lenta e progressiva ao longo do tempo (LeCouteur & Withrow, 2007).

Relativamente à capacidade de metastização dos tumores cerebrais, sabe-se que o aparecimento de metástases, decorrentes destes, fora da cavidade intracraniana, é rara (Coates & Johnson, 2010; Mariani, 2011), mas ainda assim possível, estando descritos casos de envolvimento pulmonar secundário (Schulman *et al.*, 1992). Uma das razões apontadas para esta menor tendência de distribuição neoplásica à distância é a reduzida capacidade de esfoliação destes tumores, devido às suas capacidades de adesão aos tecidos adjacentes (Schulman *et al.*, 1992).

3.4. Meningiomas e Gliomas

3.4.1. Características gerais e epidemiológicas

O meningioma representa 45% dos tumores intracranianos primários no cão, assumindo-se como a entidade tumoral mais frequente deste grupo (Snyder *et al.*, 2006). Esta neoplasia, de origem meningeal, desenvolve-se fora do parênquima cerebral, assumindo-se, por isso, de caráter extra-axial, sendo associada, na maioria das suas variantes, a um comportamento benigno (Motta *et al.*, 2012; Horta *et al.*, 2015). Na

apresentação clínica, os doentes com quadros de meningioma têm uma idade média de 10 anos, sendo que existem casos reportados desde um ano de idade até aos 16 anos (Montoliu *et al.*, 2006; Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008). Comparativamente com outros tumores intracranianos, os doentes que apresentam este tipo tumoral são significativamente mais velhos (Snyder *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2011). É encontrada na bibliografia, predisposição racial para o meningioma, sendo que as raças dolicocefálicas, com destaque para os retrievers (labrador e golden) e os pastores alemães são as que possuem maior expressão (Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008). A par disso, o boxer aparece, também, sobrerepresentado (Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008). Não é encontrada predisposição sexual para este tipo de tumores (Montoliu *et al.*, 2006; Snyder *et al.*, 2006), apesar de existir um estudo que coloca a hipótese dos meningiomas terem um comportamento mais agressivo em fêmeas (Théon *et al.*, 2000).

O glioma, por seu turno, é o segundo tipo de neoplasia cerebral primária mais frequente no cão, com uma representação de 31%. É diferenciado em 2 subtipos principais, o astrocitoma (17%) e o oligodendroglioma (14%) sendo que serão estas as duas variantes estudadas no seguimento deste trabalho (Snyder *et al.*, 2006). Origina-se no parênquima cerebral, classificando-se como intra-axial, e está associado a menores tempos de sobrevida relativamente ao meningioma (Hu *et al.*, 2015). A idade média dos doentes à apresentação é 8 anos, apesar do intervalo descrito poder ir dos 2 aos 15 anos (Snyder *et al.*, 2006; Young *et al.*, 2011). Tal como nos meningiomas, também os gliomas apresentam predisposição racial, sendo, neste caso, direcionada para as raças braquicefálicas (Stoica *et al.*, 2011). Uma representação maior de raças como os boxers e os boston terriers tem sido descrita (Snyder *et al.*, 2006; Young *et al.*, 2011). Não existe, igualmente, associação significativa com o sexo do animal (Stoica *et al.*, 2011; Young *et al.*, 2011).

3.4.2. Sinais clínicos

Existem vários sinais clínicos que decorrem deste tipo de lesões intracranianas. São eles, por ordem de maior para menor frequência, a convulsão, as alterações do estado mental, os sinais vestibulares, a cegueira, a dor cervical, a anisocoria, os tremores da cabeça e/ou membros e os movimentos em círculos para um dos lados (Snyder *et al.*, 2006). Estes sinais clínicos muitas vezes só se tornam evidentes, depois do tumor ter atingido um tamanho considerável (Dennis, 2003).

A convulsão é o sinal clínico mais frequentemente relatado em doentes com tumores intracranianos, nomeadamente nos quadros de meningioma e de glioma em estudo (Snyder *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2011; Mariani *et al.*, 2013). Apesar disso, não existe uma

correlação significativa entre o tipo de tumor e o desenvolvimento destes quadros. Estas convulsões podem-se manifestar de forma generalizada ou focal, sendo que a primeira condição é a mais frequente (Schwartz *et al.*, 2011). Estes animais tendem a manifestar vários episódios de forma recorrente, estabelecendo-se uma doença neurológica crónica, identificada como epilepsia, definida ainda como secundária ou sintomática (Podell, 2004). Possíveis fatores que explicam o desencadeamento da atividade epilética, associada a um processo tumoral, são a isquemia cerebral, as alterações iónicas, a deservação de regiões corticais e o desequilíbrio dos neurotransmissores, por exemplo. O manejo da epilepsia baseia-se na administração de fármacos antiepiléticos, que podem ser aliados a corticosteroides para diminuição do edema peri-tumoral, com vista na redução do risco de ocorrência destas manifestações (Schwartz *et al.*, 2011). São exemplos desses fármacos, a imepitoína, o levetiracetam, o fenobarbital, o brometo de potássio, o felbamato e a gabapentina, sendo que os dois primeiros estão associados a uma maior segurança, ao apresentarem menores efeitos adversos decorrentes da sua administração (Charalambous *et al.*, 2016). Contudo, estes quadros clínicos associados a tumores cerebrais podem ser de difícil controlo, uma vez que, frequentemente, não é possível impedir os mecanismos que lhe dão origem (Schwartz *et al.*, 2011).

Todos os sinais clínicos exibidos estão dependentes da localização do tumor (Morris & Dobson, 2001^b). As convulsões, por exemplo, estão associadas ao córtex cerebral, particularmente, ao lobo frontal (Schwartz *et al.*, 2011). De igual forma, as alterações dos pares cranianos e os estados de paresia estão associados ao tronco do encéfalo, a dismetria e a ataxia ao cerebelo, as alterações do estado mental ao hipotálamo e os fenómenos de cabeça inclinada (*head tilt*), de movimentos em círculo (*circling*) e de nistagmo à componente vestibular central, nomeadamente (Morris & Dobson, 2001^b).

A medicação instituída para manejo sintomático deverá ser adequada a cada caso (Coates & Johnson, 2010). Isto é especialmente importante, uma vez que a maioria dos efeitos secundários experienciados pelos animais durante um curso de radioterapia advem do uso dos fármacos anticonvulsivos e dos corticosteroides (Hu *et al.*, 2015). São exemplos a poliúria, a polidipsia, a polifagia e o estado de sedação (Rossmeisl Jr *et al.*, 2013; Hu *et al.*, 2015).

3.4.3. Diagnósticos Diferenciais

Para além dos vários tipos de neoplasias cerebrais se assumirem como diferenciais uns dos outros, existem várias doenças que, por apresentarem sinais clínicos idênticos e cursos de doença semelhantes, se encontram na “lista de diagnósticos diferenciais” dos

tumores intracranianos no cão. São exemplo, as doenças vasculares cerebrais, as doenças infecciosas (de origem bacteriana, vírica, fúngica ou parasitária), as doenças inflamatórias (como a meningoencefalite granulomatosa), bem como vários quadros metabólicos e de toxicidade (Troxel, 2015). Além disso, sendo a convulsão a apresentação clínica mais comum destes tumores, a epilepsia idiopática também terá de ser colocada como hipótese (North & Banks, 2009^b; Mariani, 2011). Assim, por forma a descartar estas várias possibilidades e melhor caracterizar o quadro neoplásico em questão, estão disponíveis várias ferramentas diagnósticas, que se descrevem em seguida.

3.4.4. Diagnóstico

Tomografia computadorizada vs Ressonância magnética

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) são dois exames imagiológicos, que permitem o estabelecimento do diagnóstico presuntivo de tumores cerebrais. O valor das duas modalidades é diferente, sendo que o da TC reside na avaliação de alterações no tecido ósseo, enquanto que o da RM é particularmente direcionado para os tecidos moles (Dennis, 2003). Concretamente, em situações tumorais, é atribuído à RM um valor superior na deteção de alterações decorrentes de quadros de neoplasia cerebral (Kraft *et al.*, 1997; LeCouteur, 1999; Dennis, 2003).

Apesar das suas qualidades, a RM nem sempre permite um diagnóstico e pode, inclusive, conduzir a incorreções (Ródenas *et al.*, 2011; Wolff *et al.*, 2012). Um exemplo é um estudo de 2011, que reporta uma precisão de 70% para o diagnóstico de tumores cerebrais primários, recorrendo à RM, e em que se observou um certo grau de inexatidão em alguns tipos tumorais, como os meningiomas e os gliomas (Ródenas *et al.*, 2011).

Foi publicado um estudo que avaliou o grau de concordância, entre observadores, de diversas características em exames de RM de doentes caninos. No mesmo, foram demonstrados bons resultados para achados como o efeito massa, a presença e intensidade do realce pós-contraste e a precisão no estabelecimento de um diagnóstico. Contudo, certas características, como o padrão do realce ou mesmo o edema e o sinal de cauda dural, frequentes nos quadros de neoplasia intracraniana, exibiram maior variabilidade, conduzindo a um menor grau de concordância (Leclerc *et al.*, 2013). Apesar disso, a RM continua a ser o método imagiológico de eleição para o diagnóstico presuntivo de tumores cerebrais (Ródenas *et al.*, 2011).

Os meningiomas correspondem na sua forma mais típica, a massas bem diferenciadas, de base ampla, com uma forma esférica a ovóide e com margens de aspeto variável (Kraft *et al.*, 1997). Apresentam-se, na sua maioria, de forma iso- ou hipointensa em

imagens ponderadas em T1 (T1W) e iso- ou hiperintensa nas imagens ponderadas em T2 (T2W) (Thomas *et al.*, 1996; Kraft *et al.*, 1997; Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008). Quanto à uniformidade de sinal, este é particularmente, heterogéneo em T1W e homogéneo em T2W. A presença de edema é frequente (cerca de 94% dos casos) e o seu aspeto é variável, podendo localizar-se à volta do tumor ou de forma difusa (Sturges *et al.*, 2008). O realce pós-contraste é uniformemente forte (Kraft *et al.*, 1999; Wisner *et al.*, 2011), sendo que o seu padrão é frequentemente heterogéneo (Thomas *et al.*, 1996; Snyder *et al.*, 2006). A sua localização preferencial é o telencéfalo e o tronco encefálico (Ródenas *et al.*, 2011). Dentro da região telencefálica, a região olfatória é descrita com frequência (Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008), bem como os lobos frontais (Mariani, 2011). O efeito massa consiste no desvio estrutural da linha média, acompanhado ou não de compressão ventricular (Ródenas *et al.*, 2011) e está, geralmente, presente de forma subtil (Thomas *et al.*, 1996). Um achado que, embora não seja patognomónico, está muito associado a esta neoplasia é o sinal de cauda dural (Graham *et al.*, 1998; Sturges *et al.*, 2008; Wisner *et al.*, 2011). É possível identificar este sinal em imagens ponderadas em T1, após administração de contraste, sendo visualizado como um “realce linear da dura-máter espessada, adjacente a uma massa extra-axial” (Graham *et al.*, 1998).

Os gliomas, por seu turno, assumem-se como massas únicas de localização intra-axial, bem-definidas, e com conformação que oscila entre redonda a ovóide. Exibem-se, ainda, na sua maioria, como massas hipointensas em T1W e hiperintensas em T2W, de forma uniforme, em relação à matéria cinzenta (Thomas *et al.*, 1996; Snyder *et al.*, 2006; Young *et al.*, 2011). A presença de edema é variável, mas geralmente é definida como mínima a moderada, enquanto que o grau de efeito massa oscila entre moderado a severo (Thomas *et al.*, 1996). O realce pós-contraste apresenta também variabilidade, com uma tendência para ser mais marcado com o aumento do grau histológico (Young *et al.*, 2011; Wisner *et al.*, 2011). O padrão do realce é frequentemente heterogéneo (Thomas *et al.*, 1996; Snyder *et al.*, 2006), podendo-se apresentar também em forma de anel (Thomas *et al.*, 1996; Young *et al.*, 2011). Uma diferença apontada entre os dois tipos de glioma é o seu contacto com a superfície cerebral, que se verifica ser mais frequente nos oligodendrogliomas e que poderá dever-se a uma maior capacidade de invasão periférica (Young *et al.*, 2011). Relativamente à localização, os gliomas tendem a aparecer na região do prosencéfalo (Stoica *et al.*, 2011; Young *et al.*, 2011). Os lobos temporal e piriforme são duas regiões onde este tipo tumoral aparece com frequência (Mariani, 2011).

Na ressonância magnética podem ser encontrados outros sinais transversais a estes dois tipos tumorais, que permitem a sua caracterização e permitem reforçar o diagnóstico. São exemplos, a presença de estruturas como quistos e de processos, como hemorragia,

mineralização, necrose e hiperostose (Ródenas *et al.*, 2011; Motta *et al.*, 2012). As estruturas quísticas correspondem a formações bem definidas compostas por fluido ou áreas de necrose no seu interior (Cherubini *et al.*, 2005) e foram descritas em 26% dos meningiomas analisados num estudo (Sturges *et al.*, 2008). Apesar de no estudo de Kraft *et al.* (1997), a presença de quistos não ter sido associada, em específico, a nenhum tipo tumoral, em estudos mais recentes, estas áreas, bem como as de necrose, foram observadas, com maior frequência, no tipo glial (Ródenas *et al.*, 2011; Young *et al.*, 2011). A hiperostose, por seu turno, resulta de erosão óssea em consequência do processo tumoral e é denominado por “*signal void*” (Motta *et al.*, 2012)

Um outro aspeto importante é a possibilidade de caracterização do tumor quanto ao seu comportamento, tendo por base as alterações observadas na RM. Por exemplo, margens tumorais irregulares, invasão tumoral e hemorragia são sinais associados a neoplasias com um caráter mais agressivo (Kraft *et al.*, 1997).

As características destes quadros neoplásicos, observadas na TC, são bastante idênticas às referidas para a RM. Na TC, os meningiomas assumem-se como massas de densidade igual (isodensas) ou superior (hiperdensas) em relação ao restante tecido cerebral, enquanto que os gliomas, além destas duas formas, também se podem apresentar com densidade inferior (hipodensas), comparativamente. Após a administração de meio de contraste, o realce exibido ao nível das lesões é homogeneamente forte nos tumores meningeais, enquanto que nos gliais pode apresentar-se de forma mais variável (entre ausente a forte) e de padrão homogéneo, heterogéneo ou, em anel, tal como na RM. Alterações patológicas transversais aos dois tipos tumorais, como o edema e o efeito massa, também são denotados com esta forma imagiológica, bem como fenómenos mais específicos como o sinal de cauda dural e o processo de hiperostose (Hecht, 2011).

Histopatologia, Imunohistoquímica e Biomarcadores

Apesar da maioria destas neoplasias ser diagnosticada recorrendo à imagiologia descrita no ponto anterior, a verdade é que o único meio de diagnóstico definitivo é a análise histopatológica do tumor, através de biópsia do mesmo (Motta *et al.*, 2012). Esta recolha de material para análise, é, geralmente, feita aquando do momento cirúrgico (North & Banks, 2009^b). Têm sido verificados avanços para melhorar a técnica nesta localização, tendo-se complementado, para isso, com a imagiologia (TC ou RM). Surgiu, desta forma, a biópsia cerebral estereotáxica, com intuito de conferir maior segurança e precisão (Stoica *et al.*, 2011; Dickinson, 2014).

Do ponto de vista histológico, os meningiomas caninos podem ser diferenciados em nove subtipos, segundo o sistema de classificação proposto pela Organização Mundial de

Saúde (OMS). São parte integrante destas nove variantes, os meningiomas meningotelial, de transição, fibroblástico, psamomatoso, angiomaso, mixóide, papilar, granular e anaplásico, sendo que as primeiras oito encontram-se agrupadas no grupo de comportamento benigno, e a última no grupo de comportamento maligno (Koestner *et al.*, 1999). Outro subtipo que foi, entretanto, identificado e descrito, é o microcístico (Sturges *et al.*, 2008). O subtipo meningotelial e o de transição são os mais frequentemente reportados (Barnhart *et al.*, 2002; Montolui *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008).

Em medicina humana, os tumores meningeais são divididos em mais variantes, além de serem distinguidos por grau de malignidade, em grau I ou benigno, grau II ou atípico, e grau III ou anaplásico (Louis *et al.*, 2016). Apesar desta diferenciação em graus histológicos não estar definida em medicina veterinária, alguns autores utilizam esta distinção por comparação com a medicina humana. Um estudo separou os meningiomas diagnosticados, desta forma, incluindo no grau I, cinco variantes de meningioma anteriormente referidas: meningotelial, de transição, psamomatoso, angiomaso e microcístico. Dos 112 meningiomas, 56% eram de grau I, 43% de grau II e apenas 1% de grau III, demonstrando uma maior prevalência das neoplasias de comportamento benigno (Sturges *et al.*, 2008). Os meningiomas também podem ser avaliados quanto à marcação imunohistoquímica, existindo, para isso, vários marcadores, de que são exemplo a vimentina, a proteína S100, a enolase neuronônio-específica, a citoqueratina e a proteína ácida fibrilar glial (Montoliu *et al.*, 2006). De destacar a vimentina, cuja marcação é observada na totalidade dos meningiomas testados (Barnhart *et al.*, 2002; Montoliu *et al.*, 2006). A imunohistoquímica torna-se importante ao permitir a confirmação do diagnóstico, uma vez que é possível identificar uma associação entre determinados marcadores com este tipo tumoral e estabelecer relações entre a marcação observada e o subtipo histológico em questão (Barnhart *et al.*, 2002; Montoliu *et al.*, 2006).

Conforme avançado anteriormente, é possível distinguir vários tipos de gliomas, através de características histológicas. Dentro dos astrocitomas, é possível distinguir, ainda, entre tumores de baixo, médio e alto grau. Os astrocitomas de baixo grau são definidos como bem diferenciados e divididos em três categorias: fibrilar, protoplasmático e gemistocítico. Por outro lado, temos o astrocitoma de médio grau, também designado por anaplásico, e o de alto grau, ao qual se dá a designação de glioblastoma (Koestner *et al.*, 1999). A marcação imunohistoquímica, referida anteriormente para os meningiomas, é também utilizada no diagnóstico dos gliomas, sendo que a proteína ácida fibrilar glial é encontrada, particularmente, ao nível dos tumores astrocíticos (Stoica *et al.*, 2011).

Outra ferramenta utilizada no diagnóstico tumoral são os biomarcadores, cuja expressão está aumentada neste tipo de neoplasias. São exemplos o fator de crescimento

do endotélio vascular (VEGF), e o seu recetor (VEGFR), o recetor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) e o recetor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR). De destacar o VEGF e o VEGFR, que estão associados aos fenómenos de carcinogénese, de alteração da permeabilidade vascular e de neovascularização tumoral e que se podem encontrar expressos nos meningiomas e gliomas, em estudo (Dickinson *et al.*, 2006^a; Stoica *et al.*, 2011). É detetada uma expressão maior destes marcadores nos gliomas, em relação aos primeiros, e dentro do grupo dos tumores meningeais é superior naqueles cujo grau tumoral é mais elevado (Dickinson *et al.*, 2006^a). Dentro dos gliomas, são o oligodendroglioma e, principalmente o glioblastoma multiforme os que apresentam expressão superior de VEGF e VEGFR. Desta forma, uma associação entre o aumento da expressão destes biomarcadores e o aumento do grau de malignidade tumoral é considerada. Por fim, a identificação desta marcação não detém apenas valor diagnóstico, mas também poderá revelar-se importante do ponto de vista terapêutico, uma vez que estes estudos colocam a hipótese da utilização de terapias direcionadas a estes fatores no tratamento de tumores intracranianos no cão (Dickinson *et al.*, 2006^a; Rossmesl *et al.*, 2007; Stoica *et al.*, 2011).

Outros meios de diagnóstico

Para além do acima referido, deverão ser, também, realizados exames rotineiros e transversais à prática clínica, como o hemograma, a bioquímica sérica e a análise de urina. Os resultados destas provas são geralmente normais nos quadros tumorais em questão (Troxel, 2015)

Outros exames complementares, que nos podem dar informação acerca do tumor primário ou da possibilidade de existir uma etiologia diferente para as alterações cerebrais, são a radiografia torácica e a ecografia abdominal (LeCouteur & Withrow, 2007). Estes exames permitem ainda detetar outras doenças concomitantes, o que poderá ter impacto aquando da decisão da terapêutica a instituir para o quadro primário (Marcello *et al.*, 2013).

As radiografias do crânio são também uma opção, mas a sua utilidade é muito limitada, detendo apenas valor para a identificação de tumores presentes a nível nasal ou do crânio, que, por extensão local, afetam também a região cerebral. Alterações, como os fenómenos de lise, hiperostose e mineralização, associadas a estes tumores, podem ser também detetadas a partir deste meio (LeCouteur & Withrow, 2007).

A análise do LCR é outra ferramenta complementar de diagnóstico aconselhada em doentes com quadros de alterações do foro cerebral. Este exame poderá reforçar a suspeita de neoplasia, ao descartar situações inflamatórias (LeCouteur & Withrow, 2007). Achados

como a elevação da contagem celular total e da concentração proteica total no LCR têm sido encontrados em associação ao diagnóstico de tumores cerebrais (Dickinson *et al.*, 2006^b; Snyder *et al.*, 2006; Ródenas *et al.*, 2011). Os gliomas, por exemplo, estão associados a contagens celulares no LCR mais elevadas, comparativamente a outros tipos tumorais (Ródenas *et al.*, 2011). Outros dois fenómenos observados são os de pleocitose mista e dissociação albuminocitológica, tendo o primeiro sido considerado a alteração citológica mais comum em doentes com tumores intracranianos primários (Snyder *et al.*, 2006). Podem ser encontradas células neoplásicas no LCR, mas é um achado considerado raro (Snyder *et al.*, 2006). Apesar de todas estas anomalias, numa reduzida percentagem de casos (cerca de 10% a 16%), a análise do LCR pode estar normal (Dickinson *et al.*, 2006^b; Snyder *et al.*, 2006). Um cuidado importante aquando da realização deste exame está relacionado com a sua recolha, uma vez que a mesma irá promover alterações de pressão com a saída de LCR, que aliadas ao facto de a pressão intracraniana (PI) nestes animais estar frequentemente elevada, predispõe à herniação cerebral. De forma a prevenir esta problemática, poderá ser administrada uma solução de manitol e promovida a hiperventilação do animal, de modo a diminuir a PI, antes de se proceder à recolha do LCR (LeCouteur & Withrow, 2007).

O teste de potenciais evocados do tronco do encéfalo e a eletroencefalografia encontram-se também descritos na bibliografia, com o intuito de localizar a lesão nas vias auditivas e no cérebro, respetivamente (LeCouteur, 1999).

3.4.5. Opções terapêuticas

Tratamento sintomático

O tratamento sintomático baseia-se na associação de vários fármacos, dos quais se destacam, os antiepiléticos, para o controlo da epilepsia secundária ao tumor e os corticosteroides para a redução do edema peri-tumoral. Tendo em conta a necessidade de fazer o maneio destes efeitos decorrentes da neoplasia cerebral, esta forma de terapia está quase sempre presente, em combinação com outras estratégias terapêuticas (North & Banks, 2009^b).

Contudo, existem casos em que a abordagem é exclusivamente sintomática. Isto acontece, quando a realização de terapias mais invasivas, como a cirurgia e a radioterapia, se encontra inviabilizada por diferentes fatores. São exemplos, as características individuais do tumor, como a profundidade, mas também as imposições dos próprios tutores dos animais, particularmente no que diz respeito a restrições económicas. É, então, face a estas

limitações, e de forma a controlar os sinais clínicos, que se opta unicamente pela terapia sintomática (Motta *et al.*, 2011).

Apesar dos seus efeitos comprovados, é sabido que os doentes tratados unicamente através de manejo sintomático apresentam um prognóstico bastante reservado, com um tempo mediano de sobrevida que ronda valores de apenas 60 a 69 dias (Van Meervenne *et al.*, 2012; Rossmeisl Jr *et al.*, 2013).

Quimioterapia

Relativamente à quimioterapia, esta assume-se como uma terapia de aplicação limitada no tratamento de tumores cerebrais. Várias características deste tipo de tumores e da sua localização podem ser avançadas para justificar esta falta de resposta. Relativamente às propriedades intrínsecas dos tumores cerebrais, são de destacar dois fatores: a heterogeneidade da população celular intratumoral e a sensibilidade perante as doses usadas. A variabilidade celular presente nestas neoplasias faz com que apenas uma pequena parte do tumor seja sensível a determinado fármaco selecionado, não havendo uma resposta terapêutica constante e uniforme (LeCouteur & Withrow, 2007). Esta característica é principalmente observada em tumores intra-axiais, como os gliomas, que apresentam diferentes tipos celulares, bem como variações histológicas (Jeffery & Brearley, 1993). Além disso, a utilização de doses terapêuticas a nível tumoral pode não ser possível, sem acarretar, com isso, danos nos tecidos envolventes, que se assumem, assim, como dose-limitantes. Por último, outra condição relevante é a barreira hematoencefálica, que impede a passagem dos fármacos antineoplásicos da corrente sanguínea para o tecido cerebral, negando a adequada exposição aos tumores e o consequente efeito expectável destes fármacos (LeCouteur & Withrow, 2007). Tendo em conta esta premissa, uma hipótese avançada para aumentar a permeabilidade a estes fármacos na proximidade do tumor é a de provocar a rutura desta barreira através da administração de uma solução hiperosmótica, como a de manitol. Contudo, este procedimento parece não apresentar resultados satisfatórios em tecidos cerebrais com lesões neoplásias, ao contrário do que é verificado em áreas normais, dada a sua diferente biologia (Groothuis *et al.*, 1990).

Ainda que os resultados reportados não sejam os mais favoráveis à sua utilização, existem publicações que exaltam o papel da quimioterapia veterinária no controlo tumoral. Dois exemplos de citostáticos usados com este intuito são a hidroxiureia e a lomustina (Jeffery & Brearley, 1993; Tamura *et al.*, 2007).

Resultados satisfatórios foram obtidos num caso de meningioma intracraniano canino, em que se utilizou a combinação de hidroxiureia com corticoterapia, como

tratamento único. Os autores destacaram a diminuição do volume tumoral, acompanhada de melhoria nos sinais clínicos, exaltando os benefícios desta terapia conjugada, que terá visado a supressão do crescimento tumoral, com diminuição da dimensão neoplásica, bem como a redução do edema peri-lesional (Tamura *et al.*, 2007)

O impacto da utilização da lomustina, encontra-se, também, evidente em várias publicações. Por exemplo, concluiu-se que a administração deste agente alquilante apresenta benefícios terapêuticos, apesar da fraca capacidade de controlo tumoral a longo prazo, quando administrada como estratégia terapêutica única (Jeffery & Brearley, 1993). Resultados semelhantes são reportados noutras publicações (Jung *et al.*, 2006). Um estudo descreve, ainda, um tempo de sobrevivência mediano de 93 dias, quando a lomustina é administrada em conjunto com o tratamento sintomático. Apesar disso, o impacto desta adição não foi considerado significativo em termos de sobrevivência total dos doentes (Van Meervenne *et al.*, 2012).

De forma sumária, a quimioterapia parece ter benefício terapêutico, mas este é de valor limitado, quando aplicada como estratégia única (Dickinson, 2014).

Cirurgia

A cirurgia pode assumir vários papéis na abordagem a tumores cerebrais no cão. Por um lado, pode revelar-se como método curativo, permitindo a remoção total do tumor, por outro, apenas como forma de redução do volume tumoral (processo designado como “*debulking*”) e pode, ainda, assumir-se como auxiliar de diagnóstico, ao permitir a biópsia da massa neoplásica (Troxel, 2015). Na maior parte das vezes são as duas últimas aplicações que são concretizadas, uma vez que geralmente, não é possível a remoção total do tumor, devido às propriedades invasivas deste tipo de neoplasias (Evans *et al.*, 1993). Doentes com neoplasias extra-axiais (de que é exemplo o meningioma) e cujo tumor se localize nas faces dorsal e/ou laterais do cérebro, são considerados melhores candidatos a intervenção cirúrgica. Apesar disso, mesmo obedecendo a estas condições, a recorrência tumoral é frequente, quando utilizado este método de tratamento de forma isolada, devido ao crescimento da porção residual (Mariani, 2011). Os meningiomas, por exemplo, tendem a recorrer até 1 ano pós-craniotomia, se não acompanhada de mais nenhuma terapia adjuvante (Fossum, 2013). Uma exceção são os tumores dos lobos frontais do cérebro, que, por vezes, possibilitam uma recessão cirúrgica completa (LeCouteur, 1999).

Face à dificuldade de remover o meningioma de forma total, aquando da cirurgia tradicional, foram desenvolvidas técnicas que recorrem a equipamentos próprios, com o objetivo de permitir uma mais ampla excisão tumoral, assegurando, ainda, margens

mais seguras. Exemplos desses equipamentos auxiliares são o aspirador cirúrgico (Greco *et al.*, 2006), e o endoscópico para uso intracraniano (Klopp & Rao, 2009). A aplicação destas novas tecnologias representa uma vantagem no tempo de sobrevivência dos doentes tratados, em comparação com aqueles aos quais se procede apenas à cirurgia tradicional ou à combinação desta com a radioterapia adjuvante (Greco *et al.*, 2006; Klopp & Rao, 2009). Os autores responsáveis pela avaliação da técnica endoscopicamente assistida, exaltaram, ainda, o facto de que, além desta metodologia apresentar uma vantagem na sobrevida, também reduz significativamente o tempo de hospitalização do animal, em comparação com os que realizam radioterapia posterior, repercutindo-se, este facto, num menor impacto económico para o tutor do animal (Klopp & Rao, 2009).

A intervenção cirúrgica, com o intuito da recessão tumoral, pode assentar em um de vários acessos, sendo que os principais são o acesso transfrontal (Greco *et al.*, 2006; Klopp & Rao, 2009; Uriarte *et al.*, 2011; Fossum 2013), o rostrotentorial (Greco *et al.*, 2006; Klopp & Rao, 2009; Fossum, 2013) e o suboccipital (Klopp & Rao, 2009; Fossum, 2013). Estão, ainda, descritos outros, tais como o sinotemporal (Uriarte *et al.*, 2011), o transnasal ou transcribiforme, o frontoparietal, o parietotemporal, o transpetrosal, e ainda, os acessos através do tronco encefálico ventral e através do foramen transótico (Klopp & Rao, 2009).

O problema dos procedimentos cirúrgicos é a possibilidade de deixarem lesões nos tecidos normais circundantes (Jeffery & Brearley, 1993), além de poderem contribuir para fenómenos de infeção bacteriana local, pneumocrânio (Klopp & Rao, 2009), hemorragia e aumento da pressão intracraniana, que conforme já referido, tende já a ser elevada nestas situações (Mariani, 2011). Apesar disso, existem estudos que consideram que a morbilidade e mortalidade associadas ao método de craniotomia apresentam um grau “aceitavelmente baixo” (Niebauer *et al.*, 1991).

É associado, na literatura revista por Hu *et al.*, 2015, um tempo de sobrevivência mediano de 312 dias para os tumores intracranianos no cão, tratados cirurgicamente, com um intervalo de 27 a 2104 dias (Hu *et al.*, 2015). Relativamente aos cães com meningioma, em específico, é observada uma grande variação de valores consoante a abordagem. Por exemplo, nos casos em que se recorreu a técnicas mais avançadas, como a utilização do aspirador cirúrgico ou o endoscópio, foram obtidos tempos medianos de sobrevida de respetivamente 41.8 meses (3.5 anos) (Greco *et al.*, 2006) e 70 meses (5.8 anos) (Klopp & Rao, 2009). Estes valores contrastam significativamente com os obtidos em publicações relativas a técnicas mais tradicionais, das quais resultam, nomeadamente, resultados de sobrevivência médios, como 6.6 meses (valor médio) (Niebauer *et al.*, 1991) e 7 meses (valor mediano) (Axlund *et al.*, 2002). Não foram encontradas publicações onde foram

estudados, em particular, os tempos de sobrevivência de doentes com tumores do tipo glial, que recorreram a esta terapia como única abordagem

Radioterapia

Existem vários protocolos de radioterapia preconizados para o tratamento de tumores do SNC no cão, que variam no esquema de tratamento, dose total e dose por fração. O esquema de tratamento que pode ser instituído vai desde o que contempla três dias por semana, tal como segunda, quarta e sexta-feira (M-W-F), ao que decorre durante os vários dias da semana, de segunda a sexta-feira (M-F), existindo, ainda, o regime semanal. Em relação às doses totais e por fração, estas podem variar geralmente dentro do intervalo compreendido entre os 24 e os 54 Gy, e entre os 2 e os 6 Gy, respetivamente (McEntee, 2004). Um esquema aconselhado é o fornecimento de uma dose total de radiação de 45 Gy em 15 frações, durante um período de 3 semanas (LeCouteur & Withrow, 2007).

Existem várias publicações, cujo objeto de estudo foi a avaliação dos tempos de sobrevivência de cães com tumores cerebrais tratados com radioterapia. O tempo de sobrevivência mediano, avançado por Hu *et al.*, no seu trabalho de revisão, foi de 351 dias (\approx 12 meses), apontando um intervalo entre 139 e 906 dias (\approx 4.6 e 30.2 meses, respetivamente) (Hu *et al.*, 2015). Um dos estudos sujeito a revisão por Hu *et al.*, avaliou, ainda, a percentagem de doentes que se encontravam vivos, um e dois anos após esta terapêutica, tendo obtido os valores de 37% e 5%, respetivamente (Spugnini *et al.*, 2000).

A radioterapia é, desta forma, considerada o método de tratamento com maior sucesso nestes quadros neoplásicos (Heidner *et al.*, 1991; Evans *et al.*, 1993; Hu *et al.*, 2015). Conforme abordado anteriormente, esta modalidade pode ser associada a outras terapêuticas, sendo comum a aplicação de radiação pré- ou pós-intervenção cirúrgica (North & Banks, 2009^b). O estudo de Axlund e colaboradores, em 2002, apresentou um tempo de sobrevivência mediano significativamente superior para os cães com meningioma intracraniano tratados com esta combinação, em comparação com aqueles que foram apenas submetidos a ressecção cirúrgica do tumor, numa razão de 16.5 meses para 7 meses, respetivamente (Axlund *et al.*, 2002). Outro resultado semelhante, e que reforça igualmente esta premissa, foi obtido num estudo de 2011, em cães com meningiomas localizados a nível do lobo frontal, cuja localização é associada a pior prognóstico na bibliografia revista pelos autores. O que se concluiu foi que os doentes que para além da intervenção cirúrgica, realizaram um curso de radioterapia complementar, evidenciaram um tempo médio de sobrevivência de 18 meses (Uriarte *et al.*, 2011). Um exemplo do impacto da

radioterapia nesta combinação é o que foi descrito por Keyerleber *et al.*, em que o tempo médio de sobrevivência para doentes que recorreram apenas a radioterapia conformacional tridimensional (3D-CRT) e o tempo para doentes que realizaram adicionalmente cirurgia, era semelhante. Assim, os autores enaltecem o papel desta forma de radioterapia, evidenciando o seu possível interesse quando a cirurgia não é uma opção (Keyerleber *et al.*, 2013).

3.4.6. Tratamentos emergentes

Além dos tratamentos anteriormente descritos, cuja utilização faz parte da realidade clínica atual, existem outras possíveis “ferramentas terapêuticas” em desenvolvimento, que se poderão assumir como tratamentos do “futuro”.

Um desses exemplos é a terapia genética. O objetivo da implementação da mesma seria o “enfraquecimento” tumoral e, conseqüente, aumento da sua sensibilidade perante as terapias já atualmente usadas. Duas possibilidades seriam a introdução de genes supressores ou modeladores, ou, ainda, a de agentes virais (LeCouteur, 1999; Dickinson, 2014).

Tem-se especulado, também, acerca do impacto de tratamentos hormonais, nomeadamente direcionados à progesterona e seus recetores, no tratamento de meningiomas caninos. Esta hipótese tem sido posta em causa, uma vez que vários estudos indicam a presença elevada de recetores de progesterona ao nível destes tumores (Théon *et al.*, 2000; Adamo *et al.*, 2003). É exemplo, um estudo, que descreve que 70% dos meningiomas caninos testados quanto à imunoreatividade destes recetores, apresentaram reação positiva (Théon *et al.*, 2000). Contudo, apesar desta presença significativa, o mesmo não acontece para os recetores de estrogénios, cuja deteção é menor (Adamo *et al.*, 2003) ou mesmo nula (Théon *et al.*, 2000) nos tumores avaliados. Um aspeto, também interessante, e que faz com que esta deteção permita não só avançar com possíveis aplicações terapêuticas, mas também aferir acerca do prognóstico, é o facto de que existe uma relação entre a expressão dos recetores de progesterona e a malignidade do tumor (Adamo *et al.*, 2003). Igualmente com valor prognóstico, é a deteção de antigénio nuclear de proliferação celular (PCNA), que se correlaciona inversamente com a expressão dos recetores mencionados anteriormente, e que também permite diferenciar entre tumores mais ou menos agressivos e com maior ou menor sensibilidade terapêutica (Théon *et al.*, 2000). O grau de significado destas características tumorais para o prognóstico encontra-se referido, no ponto seguinte, na Tabela I. A área da imunoterapia também tem sofrido investigação no sentido de aplicabilidade no tratamento de tumores intracranianos no ser

humano, no entanto ainda não há registo de estudos similares em medicina veterinária (Dickinson, 2014).

3.4.7. Prognóstico

Dois fatores com impacto no prognóstico do doente e, conseqüentemente, no tempo de sobrevivência do mesmo, são a metodologia terapêutica adotada e, nomeadamente, no que diz respeito à radioterapia, o tipo de protocolo instituído. Para além destes dois aspetos, existem outros que, *a priori*, fazem com que, perante determinado quadro tumoral, seja estabelecido um pior prognóstico (Tabela I).

Tabela I - Características clínicas associadas a pior prognóstico em tumores intracranianos no cão

Características clínicas	Associação a um pior prognóstico	Referências Bibliográficas
Sinais clínicos	Manifestação de mais sinais clínicos e/ou maior severidade dos mesmos à apresentação	Heidner <i>et al.</i> , 1991; Jeffery & Brearley 1993; LeCouteur & Withrow, 2007; Mariani, 2011
Localização	Tumores intra-axiais (vs extra-axiais) Tumores infra-tentoriais (vs supratentoriais) Meningiomas do prosencéfalo (vs do tronco do encéfalo)	Brearley <i>et al.</i> , 1999; Hu <i>et al.</i> , 2015 Rossmeisl Jr <i>et al.</i> , 2013 Klopp & Rao, 2009
Envolvimento cerebral	Envolvimento de várias regiões do cérebro	Heidner <i>et al.</i> , 1991; LeCouteur & Withrow, 2007
Análise do LCR	Aumento da contagem leucocitária no LCR	Heidner <i>et al.</i> , 1991; LeCouteur & Withrow, 2007
Diagnóstico	Diagnóstico tardio	Mariani, 2011
Tipo tumoral	Tumores não-meningiomas	Heidner <i>et al.</i> , 1991; Klopp & Rao, 2009; Hu <i>et al.</i> , 2015
Tumores 1 ^{ários} vs 2 ^{ários}	Tumores secundários	Heidner <i>et al.</i> , 1991
Desenvolvimento da doença	Progressão rápida	Heidner <i>et al.</i> , 1991
Recorrência tumoral	Tumores recorrentes	Motta <i>et al.</i> , 2012
Variante histológica	Meningioma anaplásico	Greco <i>et al.</i> , 2006
Expressão de recetores de progesterona (meningiomas)	Tumores com menor expressão de recetores	Théon <i>et al.</i> , 2000; Adamo <i>et al.</i> , 2003
Índice de Proliferação medido pelo PCNA (meningiomas)	Tumores com ↑ índice proliferativo	Théon <i>et al.</i> , 2000

3.4.8. Considerações para o tutor

Nas situações em que é diagnosticado um tumor intracraniano primário, várias considerações deverão ser feitas para elucidar o tutor perante esta nova questão e esclarecer possíveis dúvidas. Assim, um ponto importante é definir quais os possíveis efeitos secundários que poderão ocorrer durante o curso de terapia. As reações adversas, agudas ou crônicas, resultantes da radioterapia, abordadas em detalhe no ponto 2.6. deverão ser explicadas ao tutor. Também os efeitos que podem advir do tratamento médico deverão ser mencionados, principalmente no que diz respeito aos efeitos da corticoterapia e do tratamento anticonvulsivo (Rossmeisl Jr *et al.*, 2013; Troxel, 2015).

Tal como é realizado em centros de referência da prática oncológica, como é exemplo o VRCC - Veterinary Referrals, local onde decorreu o estudo seguidamente abordado, além dos efeitos adversos, também os tempos de sobrevida médios deverão ser comunicados ao tutor. Assim, os tutores destes animais ficam com uma ideia do prognóstico associado a cada metodologia terapêutica e, mesmo dentro da radioterapia, do que é esperado de cada protocolo, podendo, assim, definir as suas expectativas com maior rigor e conhecimento.

3.5. Importância para a investigação humana

O cão é considerado um bom modelo pré-clínico para os tumores do SNC no ser humano. Dois aspetos relevantes que contribuem para esta premissa são, por um lado, o facto de o aparecimento destes tumores ser de carácter espontâneo/ natural nesta espécie e, por outro, as dimensões dos mesmos, que permitem estabelecer comparações adequadas com o ser humano. Estes dois fatores assumem-se como uma vantagem relativamente ao uso convencional de roedores neste tipo de ensaios experimentais. Além disso, existem várias semelhanças entre as duas espécies, que justificam e incentivam o estudo de amostras caninas, tais como o aspeto macro- e microscópico das lesões, o padrão da marcação imunohistoquímica, a expressão de fatores de crescimento, as características imagiológicas observadas na ressonância magnética e as alterações patológicas decorrentes do quadro tumoral. A investigação deste tipo de tumores caninos foi impulsionada fundamentalmente pelo aumento do número de doentes oncológicos diagnosticados e submetidos a tratamento e pelo interesse crescente por novas opções terapêuticas. Apesar disso, o número de casos disponível, os encargos financeiros para os tutores e as questões éticas, movidas pela relação emotiva com os animais, têm limitado os avanços na área (Hicks *et al.*, 2015).

4. Objetivos

Da presente dissertação de mestrado, foram considerados os seguintes objetivos:

- Analisar todos os doentes, da espécie canina, com diagnóstico de tumor cerebral, submetidos a radioterapia no hospital VRCC - Veterinary Referrals, entre Março de 2011 e Dezembro de 2015
- Estudar, de forma retrospectiva, os casos com diagnóstico de glioma ou meningioma intracraniano, sinalizados na análise anterior
- Caracterizar a amostra, do ponto de vista epidemiológico, e analisar quanto às abordagens clínica, diagnóstica e terapêutica, adotadas em casa situação
- Investigar a associação existente entre as variáveis incluídas no estudo e o diagnóstico e a sobrevida dos doentes

5. Material e Métodos

5.1. Critérios de inclusão e processamento de dados

Procedeu-se à análise retrospectiva de todos os cães com tumores intracranianos, submetidos a radioterapia, no VRCC - Veterinary Referrals, desde Março de 2011 até Dezembro de 2015.

Neste estudo, os critérios de inclusão, utilizados foram: 1) ser da espécie canina; 2) ter um diagnóstico de meningioma ou glioma, ainda que presuntivo; 3) ter sido submetido a um protocolo de radioterapia como tratamento primário da sua condição intracraniana; 4) ter completado o tratamento de radioterapia até ao final de Dezembro de 2015. Assim, apesar de terem sido identificados trinta e sete doentes, cinco acabaram por ser excluídos por diferentes razões: dois morreram durante o tratamento, dois ainda estavam a ser tratados e um tinha sido submetido a cirurgia prévia ao tratamento com radioterapia.

Desta forma, foram incluídos trinta e dois cães (n=32), 16 com glioma e 16 com meningioma, cujos ficheiros clínicos foram revistos, tendo-se registado as informações relevantes para o presente estudo, de acordo com a informação disponível.

As variáveis estudadas para cada animal, incluíram: idade, tipo e porte da raça, peso, condição corporal, sexo, condição reprodutiva, motivo da consulta, exame neurológico aquando da apresentação, método de diagnóstico, diagnóstico e localização tumorais, características imagiológicas (tais como a intensidade de sinal nas imagens ponderadas em T1 e T2, a presença de efeito massa e edema, a presença e o padrão de realce pós-contraste e a existência de estruturas quísticas e de sinal de cauda dural), protocolo de radioterapia usado, esquema de tratamento, número de frações, doses de tratamento e por fração, número de campos, tratamentos sintomáticos adicionais, tempos de sobrevivência pós-tratamento e total e, por fim, nos doentes mortos, a causa da morte.

A informação disponível referente às variáveis categóricas foi agrupada de forma a promover a sua classificação, da forma mais sistemática possível. Assim, os indivíduos foram agrupados por raças, tendo sido o porte das mesmas definido como pequeno, médio ou grande. A condição corporal do doente foi definida, de acordo com o sistema de classificação da Purina®, em três categorias principais: abaixo do peso ideal (correspondente aos graus 1 a 3), peso ideal (4 e 5) e acima do peso ideal (entre 6 e 9). Os animais foram divididos em machos e fêmeas, no que diz respeito ao sexo, e em inteiros ou castrados/esterilizados, no que diz respeito à condição reprodutiva. As razões que despoletaram a ida ao veterinário local, numa primeira instância, foram divididas em um de

três grupos: convulsões, outros défices ou convulsões e outros défices. O exame neurológico aquando da apresentação foi definido como normal ou anormal. O método de diagnóstico agrupou os doentes em duas modalidades, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) e o diagnóstico obtido foi descrito como um de dois tipos: glioma ou meningioma. No que diz respeito à localização, os vários tumores foram divididos por três regiões: prosencéfalo, tronco do encéfalo e cerebelo. A intensidade de sinal observada na RM foi classificada como hipo-, iso- ou hiperintensa, ou ainda, como mista nas sequências de T1 e T2. A presença de efeito massa, realce pós-contraste, edema, estruturas quísticas e sinal de cauda dural foram também avaliados, quando presentes. O padrão do realce pós-contraste foi diferenciado em homogéneo, heterogéneo ou em anel. Os protocolos de radioterapia usados foram apenas dois: o definitivo e o hipofracionado ou paliativo. Os esquemas de tratamento foram de três tipos: segunda a sexta, segunda, quarta e sexta ou semanal. Os tratamentos médicos adicionais foram distribuídos em 4 grupos: só prednisolona, fenobarbital e prednisolona, levetiracetam e prednisolona, imepitoína e prednisolona e, por último, prednisolona e hidroxiureia. As mortes foram classificadas como relacionadas com o tumor ou não relacionadas com o tumor, e nos casos em que a causa não era clara, foi assumido que estaria associada à doença neoplásica.

Os tempos de sobrevivência total e pós-tratamento foram definidos como o número de dias desde o diagnóstico ou desde a última fração de tratamento, respetivamente, até à morte do animal ou final do estudo.

5.2. Acompanhamento dos casos

Devido ao cariz retrospectivo do estudo proposto, não foi possível o acompanhamento de todos os casos nele referidos. No entanto, foi possível a assistência das sessões de radioterapia dos cães tratados entre Outubro e Dezembro de 2015.

A maioria dos cães apresentava-se no hospital VRCC, já com diagnóstico presuntivo, obtido através da realização prévia de TC ou de RM, proveniente de outro centro. A primeira consulta do doente era preparada, a partir do estudo da história médica pregressa e dos resultados obtidos nos exames complementares e de diagnóstico, enviados pelo médico veterinário, que acompanhava o animal. À chegada, a especialista em oncologia avaliava o animal e discutia com os tutores, as várias opções terapêuticas possíveis e, sendo a radioterapia a modalidade selecionada, qual o protocolo a adoptar. Neste primeiro contacto, eram também feitas várias considerações relativas ao tratamento a que o animal iria ser sujeito, tal como as reações adversas que poderia experienciar, assim como as expectativas que existiam a curto, médio e longo prazo. Após decisão conjunta, entre a médica

veterinária e os tutores, era delineado um esquema de tratamento, segundo o qual se iria estabelecer o protocolo.

Para planeamento das sessões de radioterapia, era sempre realizado um exame de TC, onde se procurava observar o tumor cerebral e avaliar a extensão do mesmo. Esta modalidade de imagem permitia determinar a localização tumoral exata, sendo esta marcada na pele do animal, após tricotomia, através de linhas desenhadas com canetas destinadas para o efeito. Esta marcação permitia que, em cada sessão de tratamento, fosse possível ajustar o feixe para que incidisse nesta região. Desta forma, os tutores eram aconselhados a ter atenção à manutenção desta área livre de sujidades, que pudessem impossibilitar a subsequente leitura da marcação. A partir das imagens de TC, era delineado, posteriormente, o esquema de tratamento através de várias medições, que permitam estabelecer o número de campos necessários e as doses de radiação a serem distribuídas.

Estes animais eram submetidos a um de dois tipos de protocolo: definitivo ou hipofracionado. Na primeira forma, o esquema de tratamento consistia, geralmente, em submeter o doente a uma sessão diária de segunda a sexta-feira, pelo que, durante a semana, o animal permanecia internado no hospital. No segundo protocolo, como o esquema adotado era frequentemente do tipo semanal, o animal era admitido apenas no dia da sessão.

O fornecimento da radiação ao longo do protocolo foi assegurado por um acelerador linear de 6 MV (LINAC) (Figura 1). Cada sessão de radioterapia tinha uma duração média de 10 a 15 minutos. O animal era transportado à trela até à sala de radioterapia, onde era dada a pré-medicação (butorfanol 0.1-0.2 mg/kg IV) e a indução (propofol 2-4 mg/kg IV). O cão era posteriormente entubado, colocado na mesa de tratamento e ligado a um circuito anestésico, sendo a anestesia geral mantida através do isoflurano. Uma vez colocado na mesa, o animal era posicionado de acordo com o plano definido logo na primeira sessão, sendo esta de grande importância, uma vez que era nessa fase que se realizavam as radiografias portais e se definia o posicionamento a repetir nas frações seguintes. Este posicionamento podia exigir a utilização de materiais como fios para melhor colocação dos membros, placas para elevação da cabeça, sacos de areia para manter o corpo em determinada orientação, entre outros (Figura 2). Depois, eram colocados os vários valores, que permitiam o movimento da peça superior do LINAC (*gantry*) no sentido de ajustar a direcção do feixe, sendo repetido, este procedimento, a cada campo de tratamento (Figura 3). Após o correto posicionamento do animal e do aparelho, todo o pessoal médico envolvido retirava-se para uma sala anexa, protegida da radiação, onde se encontrava um sistema informático, no qual eram colocados os valores relativos à dose que seria ministrada

(Figura 4). Quando tudo estava preparado, o aparelho era ativado e o feixe de radiação era emitido. Durante todo este processo, o animal continuava a ser monitorizado através da existência de dois ecrãs: um que exibia o que se passava dentro da sala e outro com os dados relativos ao pulsioxímetro, capnógrafo e ECG. No fim deste processo, e sendo de novo segura a entrada na sala, o aparelho era colocado na sua posição normal, sendo retirado todo equipamento utilizado e acordando, assim, o animal.

Depois da última fração, findo o protocolo de radioterapia, os tutores eram instruídos relativamente a vários cuidados a ter *a posteriori*. Nos animais que se encontravam a realizar corticoterapia era, geralmente, aconselhado manter a mesma dose por mais 2 semanas e depois procurar descontinuar lentamente a mesma, ao longo das 6 a 8 semanas seguintes. Em relação, aos doentes medicados com fenobarbital, não era usual a sua descontinuação, como com a prednisolona, sendo mantida a sua utilização indefinidamente, mas com o cuidado de regularmente monitorizar os seus níveis sanguíneos (intervalo de referência: 40 - 160 $\mu\text{mol/l}$), bem como a avaliação bioquímica dos valores referentes às enzimas hepáticas. Os tutores eram encorajados a trazer o seu animal para reavaliações periódicas, sendo que a primeira deveria ser realizada nas 2 a 4 semanas que sucediam o fim da terapia. Depois, o acompanhamento do doente deveria ser feito numa base regular (a cada 3 meses, por exemplo), sendo possível que o mesmo fosse feito no veterinário que referiu o caso. Em relação a controlos imagiológicos (TC ou RM), aconselhava-se que o primeiro tivesse lugar 2 a 3 meses após o tratamento, de modo a servir de ponto de referência para posteriores avaliações. Este procedimento deveria ser repetido a cada 6 a 12 meses para monitorização tumoral.

Para a obtenção de informações determinantes para este estudo, nomeadamente no que diz respeito ao curso de vida pós-tratamento, procedeu-se ao contacto telefónico com os médicos veterinários das instituições que referiram estes doentes para o VRCC. Definiu-se a data de 31 de Agosto de 2016 como o final do período de estudo, de forma a averiguar o estado (morto vs vivo) dos doentes até esse momento.

5.3. Análise estatística

As informações de cada doente para as diversas variáveis em estudo, foram organizadas numa base de dados criada no Microsoft Excel® 2008. Este programa foi, ainda, utilizado para a construção de tabelas e gráficos, que figuram ao longo dos resultados. Os dados foram, posteriormente, importados para o programa SPSS® (versão 24), usado para a realização da análise estatística. Os resultados foram expressos em frequências absolutas e relativas e, para as variáveis numéricas, foi calculada a média e o

desvio-padrão. As comparações entre as variáveis categóricas foram realizadas através do método do Qui-quadrado e do teste exato de Fisher, quando apropriado.

A sobrevida foi calculada pelo método de Kaplan-Meier. A associação da sobrevida com os diferentes parâmetros clínico-patológicos foi estudada através do teste de Log-Rank. As associações encontradas foram consideradas significativas para valores de $P < 0.05$.

Figura 1 (à esquerda) - Sala de radioterapia: acelerador linear (LINAC) de 6 mV e torre anestésica

Figura 2 (à direita) - Cadela boxer posicionada para ser submetida a mais uma sessão de radioterapia para o tratamento do seu meningioma intracraniano (fotografias tiradas ao longo do período de estágio sob a autorização do hospital)



Figura 3 (à esquerda) - Peça superior do LINAC (*gantry*), responsável pela emissão do feixe de radiação

Figura 4 (à direita) - Computador com consola de operador onde se controlava a emissão de radiação por parte do LINAC

(fotografias tiradas ao longo do período de estágio sob autorização do hospital)



6. Resultados

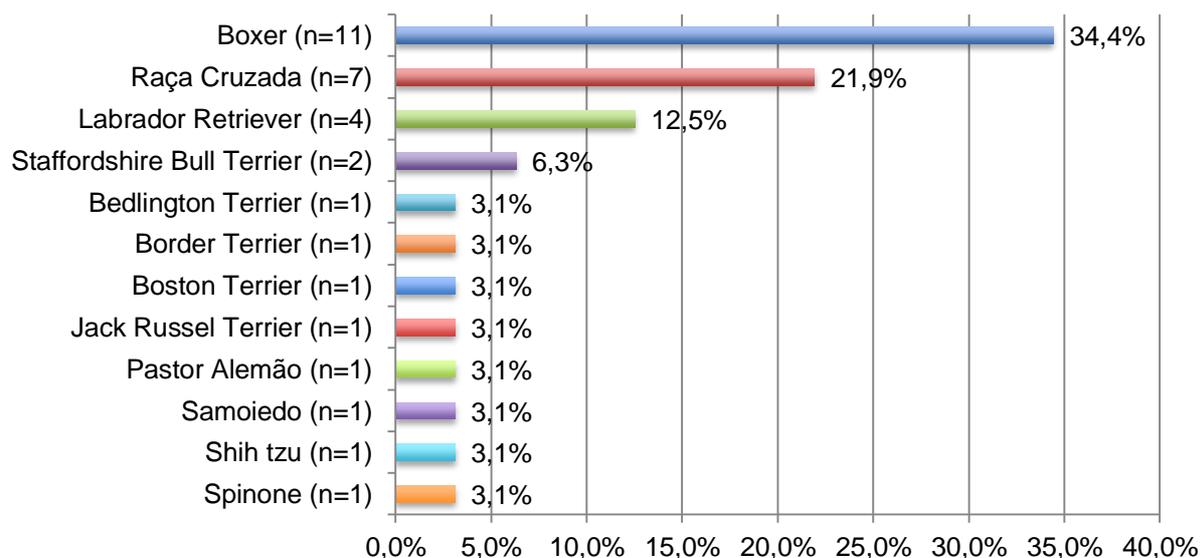
6.1. Caracterização da amostra

6.1.1. Características intrínsecas do doente

Relativamente à idade, o valor médio obtido foi de 9.44 ± 2.69 anos (mínimo: 4 anos; máximo: 16 anos). Quando esta variável foi estudada nas sub-amostras de indivíduos com diagnóstico de glioma e de meningioma, a idade média obtida foi de 9.00 ± 3.06 anos (min: 4; máx:16) e 9.88 ± 2.28 anos (min: 5; máx: 14), respetivamente, não se tendo obtido uma diferença estatisticamente significativa ($P=0.366$).

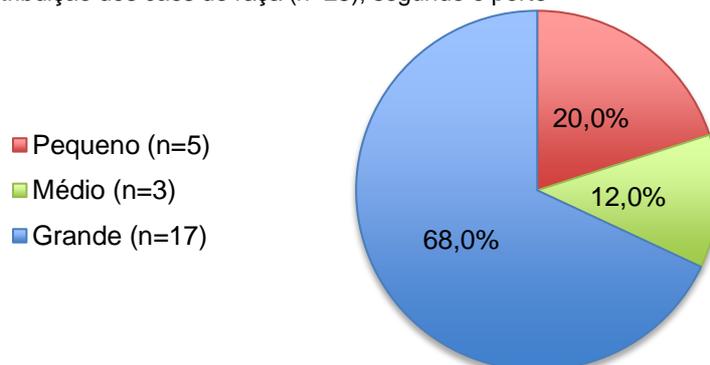
No que diz respeito à raça do animal, a raça boxer foi a mais representada, com uma percentagem de 34.4% ($n=11$), seguida dos indivíduos de raça cruzada (21.9%; $n=7$), do labrador retriever (12.5%; $n=4$) e do staffordshire bull terrier (6.3%; $n=2$). Foram detetados, ainda, um único exemplar para as raças bedlington terrier, border terrier, boston terrier, jack russel terrier, pastor alemão, samoiedo, shih tzu e spinone, tendo cada um, a percentagem relativa de 3.1% (Gráfico I). Dentro dos cães diagnosticados com glioma ($n=16$), a maioria dos indivíduos pertenciam à raça boxer (31,3%; $n=5$) ou a uma das raças indefinidas (31.3%; $n=5$). Em relação ao meningioma ($n=16$), tal como observado para o glioma, os boxers também predominaram (37.5%; $n=6$). A raça não apresentou associação estatística significativa com o diagnóstico glioma vs meningioma ($P=0.587$).

Gráfico I - Distribuição da amostra ($n=32$), segundo a raça



Os 25 doentes com raça definida foram, ainda, classificados quanto ao porte, observando-se uma predominância dos cães de raça grande (68%; n=17), depois de raça pequena (20%; n= 5) e, por fim, de raça média (12%; n=3) (Gráfico II). Em 11 cães com glioma e 14 cães com meningioma, 7 (63.6%) e 10 (71.4%), respetivamente, pertenciam a raças de grande porte. O porte dos animais também não apresentou uma associação estatisticamente significativa com o tipo de tumor (P=0.700).

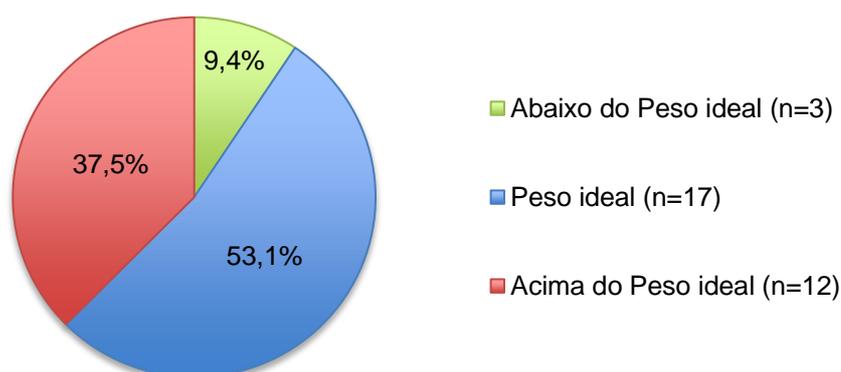
Gráfico II - Distribuição dos cães de raça (n=25), segundo o porte



O peso médio dos 32 animais foi de 26.84 ± 10.45 kg, oscilando entre 7 e 46 kg. O valor médio desta variável contínua foi de 28.31 ± 11.88 kg (min: 7; máx: 46) e 25.38 ± 8.94 kg (min: 8; máx: 42), para os indivíduos diagnosticados com glioma e meningioma, respetivamente, não se tendo observado diferenças estatisticamente significativas para esta variável (P=0.435).

No que diz respeito à condição corporal, a maioria dos animais encontrava-se com o peso ideal (53.1%; n=17), contudo 37.5% dos animais (n=12) encontravam-se em situação de sobrepeso e 9.4% (n=3) abaixo do peso ideal (Gráfico III). Relativamente aos doentes diagnosticados com o tipo glial, (n=16), 50% (n=8) encontravam-se com excesso de peso, enquanto que dos cães diagnosticados com o tipo meningeal, 68.8% (n=11) mantinham o peso ideal. A variável condição corporal não apresentou relação estatisticamente significativa com o diagnóstico tumoral (P=0.208).

Gráfico III - Distribuição da amostra (n=32), segundo a condição corporal

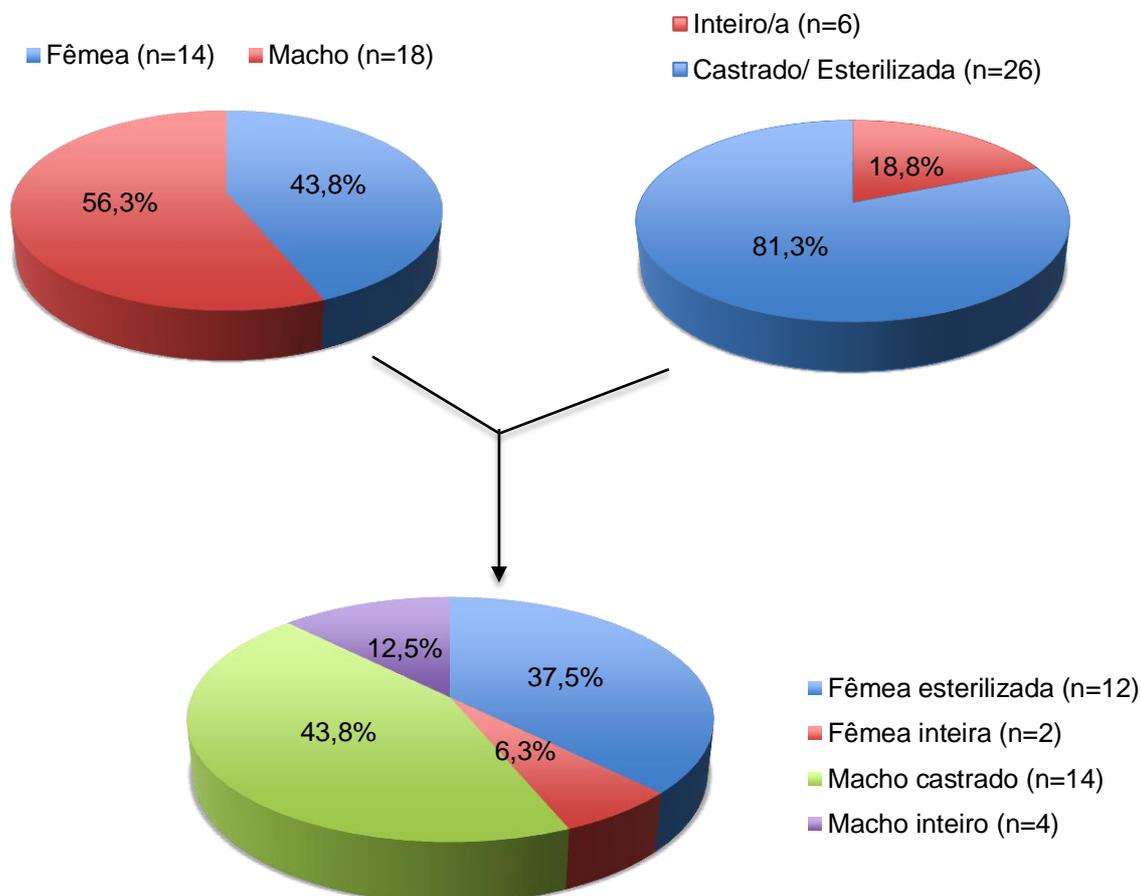


Relativamente ao sexo, 56,3% da amostra eram machos (n=18), face a 43,8% de fêmeas (n=14) (Gráfico IV). No grupo dos gliomas (n=16), 75% (n=12) dos indivíduos eram machos, enquanto que no grupo dos meningiomas, a maioria dos animais afetados eram do sexo feminino, 62,5% (n=10). Curiosamente, o sexo revelou uma associação estatisticamente significativa com o diagnóstico dos tumores estudados (P=0.037).

Quando avaliada a condição reprodutiva destes animais, a maioria encontrava-se no estado castrado/esterilizado (81,3%, n=26), sendo que, apenas, 18,8% (n=6) se encontrava, ainda, no estado inteiro (Gráfico V). O estado castrado/esterilizado foi o mais frequente na amostra em estudo, representando 75% (n=12) dos cães com glioma (n=16) e 87,5% (n=14) dos cães com meningioma (n=16). Ao contrário da variável anterior, a associação da condição reprodutiva com o tipo de diagnóstico, não se revelou significativa do ponto de vista estatístico (P=0.654).

Cruzando estas duas últimas variáveis, mais uma vez, em termos globais, foi possível determinar que os machos castrados se apresentam, nesta amostra, com maior representatividade (43,8%; n=14), seguidos das fêmeas esterilizadas (37,5%; n=12), dos machos inteiros (12,5%; n=4) e, por último, das fêmeas inteiras (6,3%; n=2) (Gráfico VI).

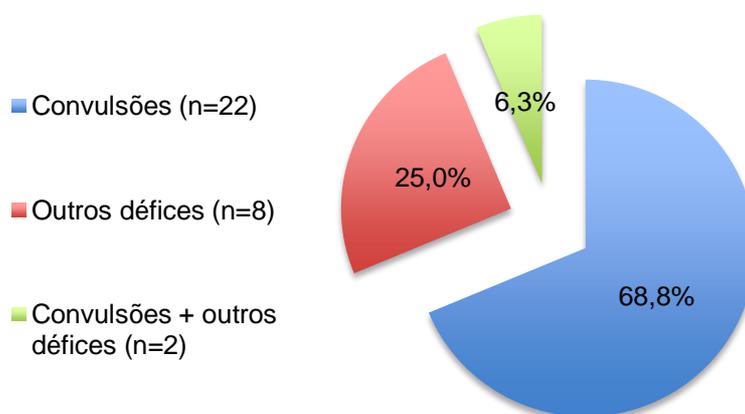
Gráfico IV, V e VI - Distribuição da amostra (n=32), segundo o sexo, a condição reprodutiva e a combinação das duas variáveis



6.1.2. Do motivo da consulta ao diagnóstico

Em 68.8% dos casos (n=22), a história de convulsões foi definida como o motivo da consulta. Contudo, em 25% (n=8) e em 6.3% (n=2) dos cães, foi a exibição de outros défices e a associação destes com as convulsões, respetivamente, que levou à apresentação destes doentes (Gráfico VII). Os outros défices exibidos pelos cães neste estudo foram a presença de cabeça inclinada (n=4), de alterações oculares (n=3), de movimentos involuntários/ tremores da cabeça (n=3), de alterações do estado mental (n=2), de défices posturais (n=2), de ataxia (n=2), de desorientação (n=1), de alterações de comportamento (n=1), de estado de tetraparese (n=1), de atrofia da região temporal (n=1) e, por último, de fenómenos neurológicos como pressionar a cabeça (*head pressing*) (n=1) e movimentos em círculo (n=1). Nos dois grupos, a razão que levou à apresentação maioritária dos cães foi a história convulsiva. Em termos percentuais, esta premissa assume-se com os valores de 81.3% (n=13) no grupo dos gliomas (n=16) e de 56.3% (n=9) no grupo dos meningiomas. A variável relacionada com o motivo da consulta não apresentou relação estatisticamente significativa com o tipo de tumor diagnosticado (P=0.256).

Gráfico VII - Distribuição da amostra (n=32), segundo o motivo da consulta

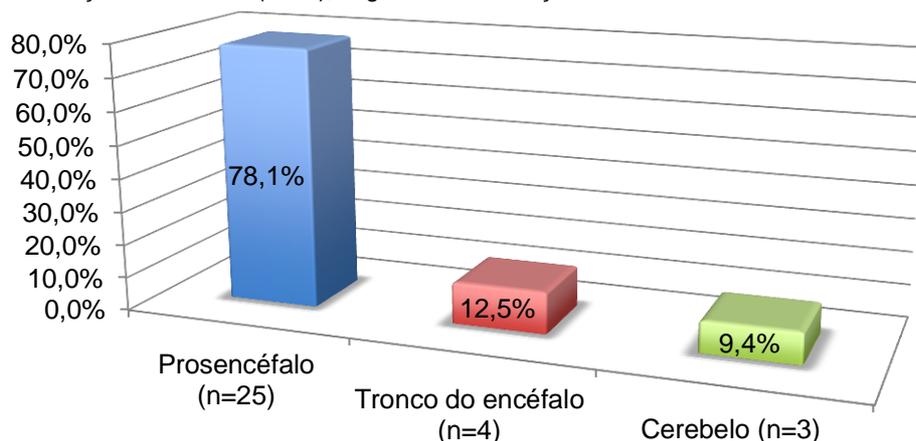


Relativamente ao exame neurológico, dos 26 doentes em que foi possível ter acesso aos resultados deste teste, 50% detinha um exame normal (n=13) e 50% detinha um exame com alterações (n=13). Dos 26 animais, metade (13) eram indivíduos pertencentes ao grupo glial e outra metade ao grupo meningeal. No primeiro grupo, o resultado normal ao exame foi o mais frequente (69.2%; n=9) e no segundo, com a mesma percentagem e nº de animais, o resultado anómalo predominou. O resultado do exame neurológico não apresentou associação estatística significativa com o diagnóstico glioma vs meningioma (P= 0.115).

O diagnóstico presuntivo dos 32 cães foi realizado, através de tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM), sendo que 87.5% (n=28) destes animais obteve o seu diagnóstico através da segunda modalidade. Por outro lado, em 12.5%, o diagnóstico foi baseado na TC (n=4). Todos os 16 gliomas foram diagnosticados através de RM. Relativamente aos meningiomas, a RM foi usada para diagnosticar 12 dos 16 casos (75%). A variável referente ao método de diagnóstico também não apresentou relação estatisticamente significativa com o diagnóstico tumoral ($P=0.069$).

A localização preferencial destes tumores foi o prosencéfalo (78.1%; n=25), à qual se seguiu o tronco do encéfalo (12.5%; n=4), e, com menor representatividade, o cerebelo (9.4%; n=3) (Gráfico VIII). A localização preferencial para os dois tipos tumorais foi o prosencéfalo: 93.8% (n=15) para os gliomas (n=16) e 62.5% (n=10) para os meningiomas. A associação desta variável com o diagnóstico, também não demonstrou significado estatístico ($P=0.082$).

Gráfico VIII - Distribuição da amostra (n=32), segundo a localização da massa



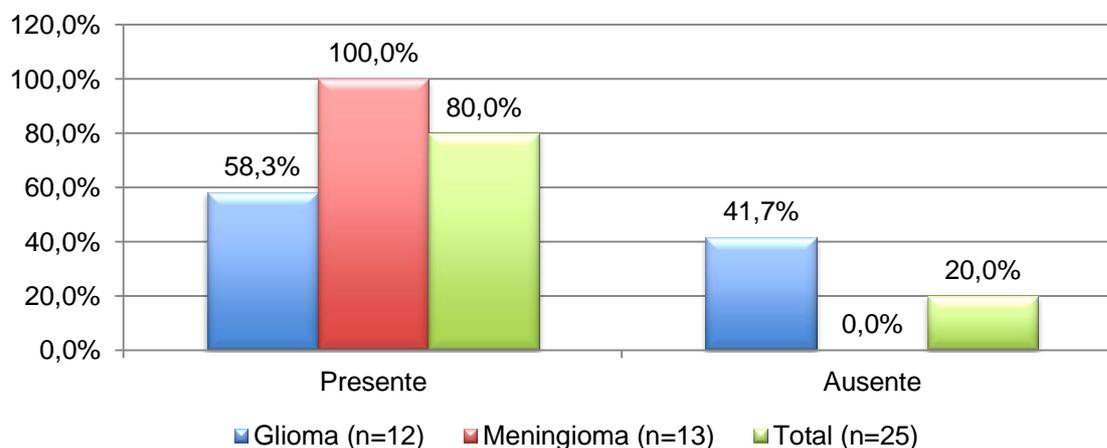
6.1.3. Características de imagem: TC ou RM

Em 13 animais foi possível obter as características imagiológicas da massa diagnosticada. As percentagens obtidas, de cada variável observada em RM, encontram-se representadas na Tabela II, quer em termos globais, quer segundo diagnóstico tumoral.

Apenas a presença de realce pós-contraste apresentou associação estatisticamente significativa com o diagnóstico tumoral ($P=0.015$) (Gráfico IX). As restantes associações com o diagnóstico, em que foi possível obter o valor da significância estatística, foram com as seguintes variáveis: intensidade de massa em T1W ($P=0.175$), padrão de realce pós-contraste ($P=0.380$) e presença de edema ($P=1.000$) e de estruturas quísticas ($P=0.704$), uma vez que as outras demonstraram resultados constantes.

Variáveis Categóricas	Glioma		Meningioma		Total		P =
	n	%	n	%	n	%	
Intensidade da Massa em T1W (n=13)							0.175
Hipointensa	5	50.0%	2	66.7%	7	53.8%	
Isointensa	4	40.0%	0	0.0%	4	30.8%	
Hiperintensa	1	10.0%	0	0.0%	1	7.7%	
Mista	0	0.0%	1	33.3%	1	7.7%	
Intensidade da Massa em T2W (n=13)							—
Hiperintensa	9	100.0%	4	100.0%	13	100.0%	
Realce Pós-Contraste (n=25)							0.015
Ausência	5	41.7%	0	0.0%	5	20.0%	
Presença	7	58.3%	13	100.0%	20	80.0%	
Padrão de Realce Pós-Contraste (n=13)							0.380
Homogêneo	1	16.7%	3	42.9%	4	30.8%	
Heterogêneo	1	16.7%	2	28.6%	3	23.1%	
Em Anel	4	66.7%	2	28.6%	6	46.2%	
Efeito Massa (n=13)							—
Presença	8	100.0%	5	100.0%	13	100.0%	
Edema (n=13)							1.000
Ausência	1	11.1%	0	0.0%	1	7.7%	
Presença	8	88.9%	4	100.0%	12	92.3%	
Estruturas Quísticas (n=32)							0.704
Ausência	10	62.5%	12	75.0%	22	68.8%	
Presença	6	37.5%	4	25.0%	10	31.3%	
Sinal de Cauda Dural (n=4)							—
Presença	0	0.0%	4	100.0%	4	100.0%	

Gráfico IX - Distribuição da amostra com informação acerca da presença de realce pós-contraste (n=25)

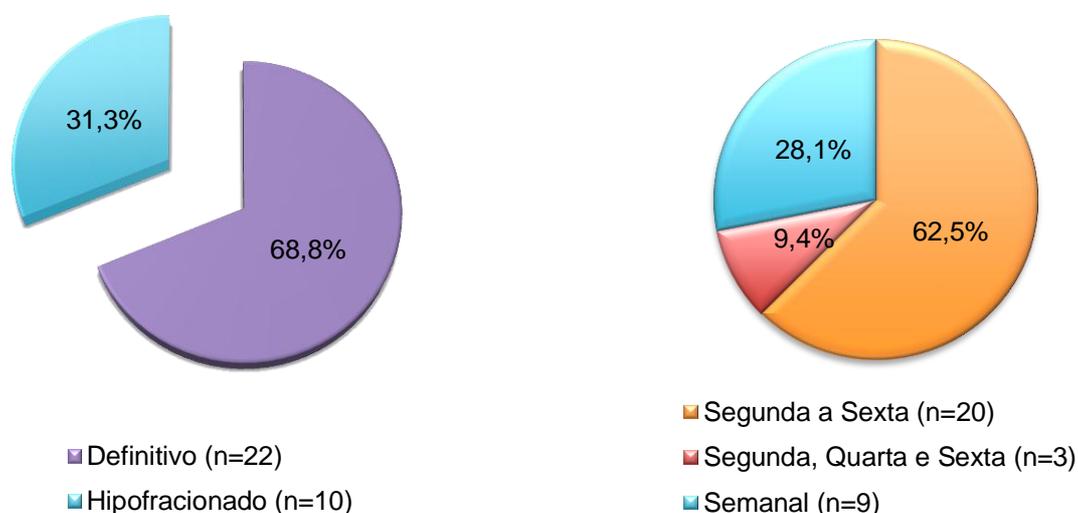


6.1.4. Plano terapêutico: protocolo de radioterapia e outros tratamentos

Aquando da seleção do protocolo de radioterapia a instituir, foi optado, na maioria dos doentes, pelo protocolo definitivo (68.8%; n=22) em detrimento do regime hipofracionado ou paliativo, utilizado em menos de metade dos animais (31.3%; n=10) (Gráfico X). Esta predominância foi unânime para os dois tipos tumorais, apresentando as percentagens de 62.5% (n=10) no grupo dos gliomas (n=16) e 75% (n=12) no dos meningiomas. Esta variável não revelou associação com o diagnóstico tumoral, de significado estatístico (P=0.704).

No que diz respeito ao esquema de tratamento, 62.5% dos cães (n=20) tiveram uma sessão de tratamento diária de segunda a sexta-feira, 28.1% (n=9) tiveram uma aplicação semanal e só em apenas 9.4% (n=3) dos animais é que se optou pela estratégia de dias alternados (segunda, quarta e sexta) (Gráfico XI). Se se avaliar qual o esquema mais utilizado para cada um dos protocolos referidos, percebe-se que quando os doentes são tratados com a modalidade definitiva tendem a ser tratados de segunda a sexta-feira (n=20) ou, com menor frequência, em 3 dias por semana (n=2). Já no hipofracionado, o regime que predomina é o semanal (n=9), seguido do ministrado segunda, quarta e sexta (n=1). Se cruzarmos a informação, compreendemos que o esquema de segunda a sexta-feira é o mais utilizado para os dois tumores, o que, em termos de percentagens, representa 56.3% (n=9) nos gliomas e 68.8% (n=11) nos meningiomas. O esquema de tratamento utilizado não apresentou relação estatisticamente significativa com o tipo de tumor diagnosticado (P=0.732).

Gráficos X e XI - Distribuição da amostra (n=32), segundo o tipo de protocolo de radioterapia estabelecido (à esquerda) e o esquema de tratamento (à direita), respetivamente

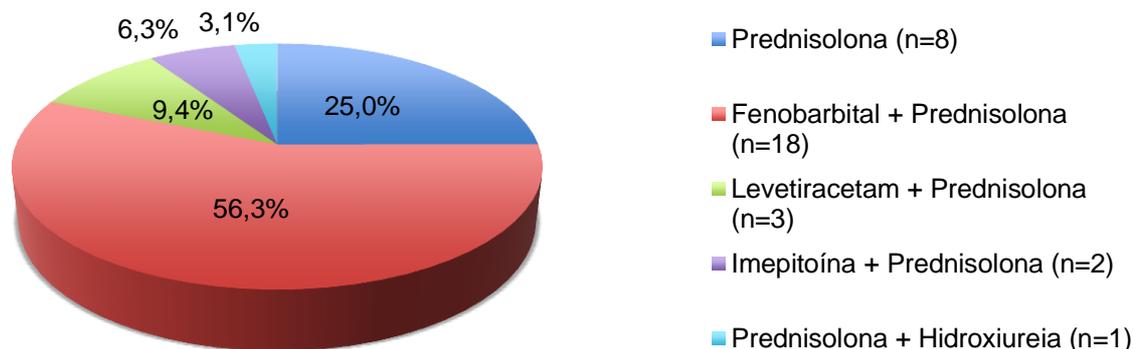


Definido o tipo de protocolo e esquema a submeter a cada doente, foi definido o número de frações em que o tratamento se iria dividir. O número de frações médio adotado foi de 12.44 ± 4.89 frações (min: 4; máx: 16) no global, de 11.94 ± 5.03 frações (min: 5; máx: 16) para o grupo dos gliomas, e de 12.94 ± 4.85 frações (min: 4; máx: 16) para o grupo dos meningiomas. A associação desta variável com o tipo neoplasia não revelou significado estatístico ($P=0.571$).

Em relação à média das doses instituídas, os valores obtidos foram de 43.30 ± 5.77 Gy (min: 31.5; máx: 48) e de 4.18 ± 1.85 Gy (min: 2.75; máx: 8) para as doses médias total e por fração de tratamento, respetivamente. No grupo dos gliomas, os valores calculados foram de 43.05 ± 6.28 Gy (min: 31.5; máx: 48) para a dose média total e 4.30 ± 1.78 Gy (min: 3; máx: 8) para a dose média por fração. Já no grupo dos meningiomas, as médias obtidas foram de 43.56 ± 5.39 Gy (min: 32; máx: 48) para a dose total e 4.06 ± 1.96 Gy (min: 2.75; máx: 8) para a dose por fração. Destas duas variáveis, dose total e dose por fração, nenhuma apresentou associação estatisticamente significativa com o diagnóstico tumoral ($P=0.805$ e $P=0.721$, respetivamente).

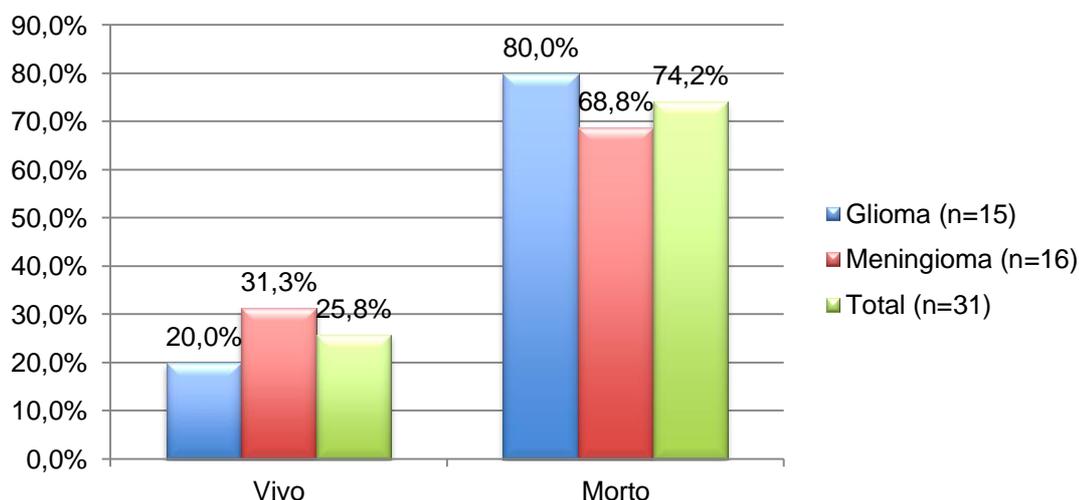
O número médio de campos de tratamento utilizados foi de 3.09 ± 0.93 na amostra geral, 3.13 ± 0.89 no grupo dos doentes com glioma e 3.06 ± 1.00 campos no grupo dos doentes com meningioma. O intervalo foi sempre de 1 a 4 campos (dorsal, ventral, lateral esquerdo e/ou lateral direito). Esta variável não apresentou relação estatisticamente significativa com o diagnóstico do doente ($P=0.853$).

Relativamente à existência e ao tipo de tratamento sintomático adicional, todos os cães foram submetidos ao uso de prednisolona, durante o curso de radioterapia. Este corticosteroide foi prescrito de forma única em 25% dos casos ($n=8$), mas, na sua maioria foi conjugado com outros fármacos. A prednisolona fez, assim, parte da medicação dos restantes animais, em conjunto com um anticonvulsivo, que foi o fenobarbital (56.3%; $n=18$), o levetiracetam (9.4%; $n=3$) ou a imepitoína (6.3%; $n=2$). Num caso apenas (3.1%), o cão foi submetido a um agente quimioterápico (hidroxiureia), juntamente com a corticoterapia referida (Gráfico XII). Em 68.8% ($n=11$) dos casos de glioma ($n=16$) e em 43.8% ($n=7$) dos casos de meningioma, foi a combinação de fenobarbital com prednisolona, a selecionada como forma de manejo sintomático. Esta variável também não revelou relação estatisticamente significativa com o diagnóstico tumoral ($P=0.377$).

Gráfico XII - Distribuição da amostra (n=32), segundo o tipo de tratamento sintomático adicional adotado

6.1.5. Mortos vs Vivos

Dos 31 animais, em que foi possível obter informação acerca do seguimento clínico, 23 (74.2%) foram dados como mortos e 8 (25.8%) como vivos. No grupo dos gliomas, (n=15), 12 (80%) já tinham morrido, enquanto 3 (20%) ainda se encontravam vivos. Relativamente aos meningiomas (n=16), 11 (68.8%) já tinham tido a sua morte declarada, em contraste com 5 (31.3%), ainda dados como vivos (Gráfico XIII). A variável do estado morto vs vivo do animal não apresentou associação estatisticamente significativa com o diagnóstico do doente ($P=0.685$).

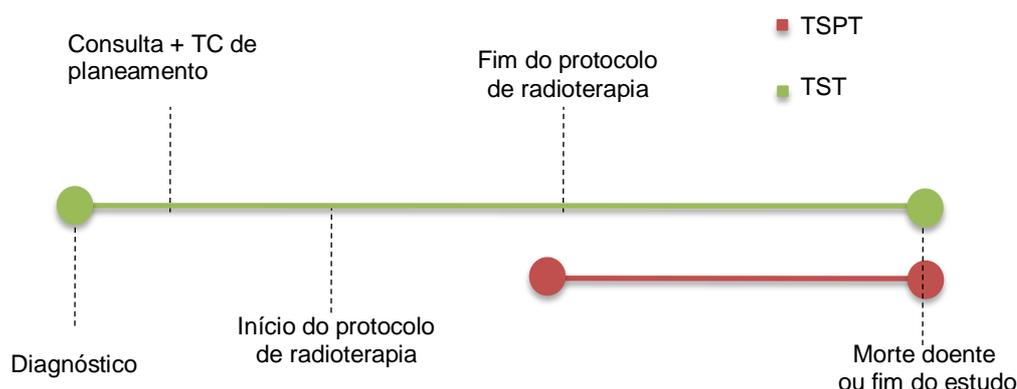
Gráfico XIII - Distribuição da amostra (n=31), segundo o estado de vida até ao final do período de estudo

A causa da morte dos 23 cães foi classificada como relativa à situação tumoral ou relacionada com outra condição patológica. Em 19 animais (82.6%), a morte foi consequência da recorrência e/ou agravamento do tumor intracraniano, enquanto que 4 (17.4%) morreram devido a outro problema de saúde. Destes 23 animais, a maior parte foi eutanasiado (82.6%; n=19), enquanto que apenas 4 morreram em casa (17.4%).

6.1.6. Tempos de Sobrevivência: pós-tratamento e total

O tempo de sobrevivência pós-tratamento (TSPT) foi calculado desde o dia em que se realizou a última fração de tratamento até ao dia da morte do animal. Já o tempo de sobrevivência total (TST), sendo mais abrangente, assumiu-se como o intervalo de tempo, também em dias, desde o diagnóstico tumoral até à morte do doente ou fim do estudo (Figura 5).

Figura 5 - Tempos de sobrevivência pós-tratamento e total: esquematização temporal



Da análise de sobrevida, fizeram parte apenas 30 doentes, uma vez que 1, conforme já referido, foi perdido ao longo do seguimento clínico, e outro soube-se, pelo veterinário que o referiu, que morreu em casa, mas não havia informação quanto à data. Assim, os valores médio e mediano do TSPT e do TST obtidos, bem como o intervalo de dias, encontram-se expressos na Tabela III.

Tabela III - Tempos de sobrevivência pós-tratamento e total: valores médio e mediano e intervalo de valores

Variável	Glioma	Meningioma	Total
Tempo de sobrevivência pós-tratamento (TSPT)	Intervalo: 41 - 1333 dias Média: 448.67 dias Mediana: 325 dias	Intervalo: 28 - 1443 dias Média: 544.07 dias Mediana: 436 dias	Intervalo: 28 - 1443 dias Média: 496.37 dias Mediana: 372 dias
Tempo de sobrevivência total (TST)	Intervalo: 77 - 1372 dias Média: 519.53 dias Mediana: 360 dias	Intervalo: 81 - 1477 dias Média: 584.33 Mediana: 474 dias	Intervalo: 77 - 1477 Média: 551.93 Mediana: 446.5 dias

Procedeu-se, também, ao cálculo das taxas de sobrevida, que permitiu aferir que 50% (n=15) e 23.3% (n=7), dos doentes, estavam vivos até ao final de 1 e 2 anos, respetivamente. Três anos após a realização da radioterapia, apenas 13.3% (n=4) dos doentes estavam vivos.

Com o intuito de compreender o impacto de determinadas variáveis na sobrevivência dos indivíduos, procurou-se relacionar as mesmas com os tempos de sobrevida obtidos. Foram consideradas apenas as características, cuja associação com os tempos de sobrevivência se assumiu como sendo pertinente e meritório de investigação nesse sentido. Assim, nas Tabelas IV e V, encontram-se sistematizados, os valores de TSPT e TST dentro de cada variável e o resultado da sua associação. De notar, que os valores se encontram expressos de acordo com a mediana, com o intuito de permitir uma mais fácil e direta comparação com os correspondentes, reportados na bibliografia disponível.

Tabela IV - Valores de TSPT obtidos e o resultado da sua associação com as variáveis (S: significativo; NS: não significativo)

Variável	n	Tempo de sobrevivência pós-tratamento (valores medianos)	P =
Idade			
≤ 9 anos	14	562.0	0.422 (NS)
> 9 anos	16	484.0	
Raça			0.000 (S)
Boxer	11	484.0	
Raça indefinida	6	190.5	
Labrador retriever	4	610.5	
Staffordshire bull terrier	1	356.0	
Bedlington terrier	1	881.0	
Border terrier	1	833.0	
Boston terrier	1	325.0	
Jack russel terrier	1	66.0	
Pastor alemão	1	268.0	
Samoiedo	1	436.0	
Shih tzu	1	28.0	
Spinone	1	1128.0	
Porte			0.454 (NS)
Pequeno	5	325.0	
Médio	2	356.0	
Grande	17	562.0	
Condição corporal			0.409 (NS)
Abaixo do peso ideal	3	484.0	
Peso ideal	16	436.0	
Acima do peso ideal	11	562.0	
Sexo			0.031 (S)
Fêmea	12	732.0	
Macho	18	388.0	
Condição reprodutiva			0.418 (NS)
Inteiro	5	833.0	
Castrado	25	436.0	
Motivo da Consulta			0.348 (NS)
Convulsões	20	517.0	
Outros défices	8	388.0	
Convulsões + outros défices	2	654.0	
Exame neurológico			0.147 (NS)
Sem alterações	12	654.0	
Com alterações	13	436.0	
Diagnóstico			0.352 (NS)
Glioma	15	484.0	
Meningioma	15	517.0	
Localização			0.595 (NS)
Prosencéfalo	23	517.0	
Tronco do encéfalo	4	388.0	
Cerebelo	3	436.0	

Intensidade da massa em T1W			
Hipointensa	7	296.0	
Isointensa	4	868.5	0.594
Hiperintensa	1	654.0	(NS)
Mista	1	1128.0	
Realce Pós-contraste			
Ausente	5	654.0	0.951
Presente	18	517.0	(NS)
Padrão de Realce Pós-contraste			
Homogêneo	4	436.0	0.770
Heterogêneo	2	833.0	(NS)
Em anel	5	484.0	
Estruturas quísticas			
Ausência	20	436.0	0.372
Presença	10	656.0	(NS)
Protocolo de tratamento			
Definitivo	20	562.0	0.203
Hipofracionado	10	356.0	(NS)
Esquema de tratamento			
Segunda a Sexta-feira	19	567.0	0.227
Segunda, Quarta e Sexta-feira	2	147.0	(NS)
Semanal	9	484.0	
Número de frações			
≤ 12 frações	11	436.0	0.152
> 12 frações	19	567.0	(NS)
Dose total de tratamento			
≤ 40 Gy	10	356.0	0.203
> 40 Gy	20	562.0	(NS)
Dose por fração de tratamento			
≤ 4 Gy	20	562.0	0.203
> 4 Gy	10	356.0	(NS)
Tratamento sintomático adicional			
Prednisolona	8	388.0	0.249
Fenobarbital + Prednisolona	16	562.0	(NS)
Imepitoína + Prednisolona	2	28.0	
Levetiracetam + Prednisolona	3	325.0	
Hidroxiureia + Prednisolona	1	732.0	

Tabela V - Valores de TST obtidos e o resultado da sua associação com as variáveis (S: significativo; NS: não significativo)

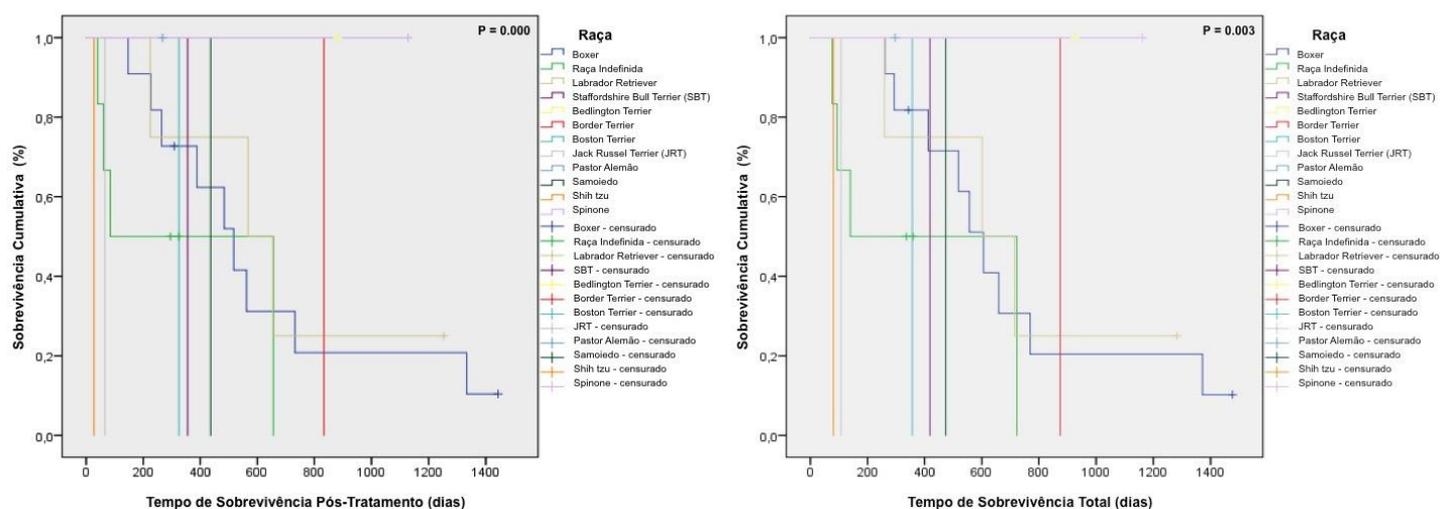
Variável	n	Tempo de sobrevivência total (valores medianos)	P =
Idade			
≤ 9 anos	14	659.0	0.313 (NS)
> 9 anos	16	518.0	
Raça			0.003 (S)
Boxer	11	557.0	
Raça indefinida	6	238.0	
Labrador retriever	4	658.5	
Staffordshire bull terrier	1	419.0	
Bedlington terrier	1	927.0	
Border terrier	1	874.0	
Boston terrier	1	357.0	
Jack russel terrier	1	108.0	
Pastor alemão	1	297.0	
Samoiedo	1	474.0	
Shih tzu	1	81.0	
Spinone	1	1162.0	
Porte			0,390 (NS)
Pequeno	5	357.0	
Médio	2	419.0	
Grande	17	606.0	
Condição corporal			0.307 (NS)
Abaixo do peso ideal	3	518.0	
Peso ideal	16	602.0	
Acima do peso ideal	11	606.0	
Sexo			0.016 (S)
Fêmea	12	769.0	
Macho	18	419.0	
Condição reprodutiva			0.434 (NS)
Inteiro	5	874.0	
Castrado	25	518.0	
Motivo da Consulta			0.240 (NS)
Convulsões	20	606.0	
Outros défices	8	412.0	
Convulsões + outros défices	2	715.0	
Exame neurológico			0.078 (NS)
Sem alterações	12	715.0	
Com alterações	13	474.0	
Diagnóstico			0.479 (NS)
Glioma	15	606.0	
Meningioma	15	557.0	
Localização			0.460 (NS)
Prosencéfalo	23	606.0	
Tronco do encéfalo	4	412.0	
Cerebelo	3	474.0	

Intensidade da massa em T1W			
Hipointensa	7	336	
Isointensa	4	900.5	0.594
Hiperintensa	1	715.0	(NS)
Mista	1	1162.0	
Realce Pós-contraste			
Ausente	5	715.0	0.895
Presente	18	557.0	(NS)
Padrão de Realce Pós-contraste			
Homogêneo	4	474.0	0.770
Heterogêneo	2	874.0	(NS)
Em anel	5	518.0	
Estruturas quísticas			
Ausência	20	474.0	0.238
Presença	10	723.0	(NS)
Protocolo de tratamento			
Definitivo	20	602.0	0.353
Hipofracionado	10	518.0	(NS)
Esquema de tratamento			
Segunda a Sexta-feira	19	606.0	0.528
Segunda, Quarta e Sexta-feira	2	474.0	(NS)
Semanal	9	518.0	
Número de frações			
≤ 12 frações	11	518.0	0.258
> 12 frações	19	606.0	(NS)
Dose total de tratamento			
≤ 40 Gy	10	518.0	0.353
> 40 Gy	20	602.0	(NS)
Dose por fração de tratamento			
≤ 4 Gy	20	602.0	0.353
> 4 Gy	10	518.0	(NS)
Tratamento sintomático adicional			
Prednisolona	8	412.0	0.157
Fenobarbital + Prednisolona	16	659.0	(NS)
Imepitoína + Prednisolona	2	81.0	
Levetiracetam + Prednisolona	3	357.0	
Hidroxiureia + Prednisolona	1	769.0	

Analisando as duas tabelas, conclui-se que apenas duas variáveis estão relacionadas significativamente com os tempos de sobrevivência: a raça e o sexo.

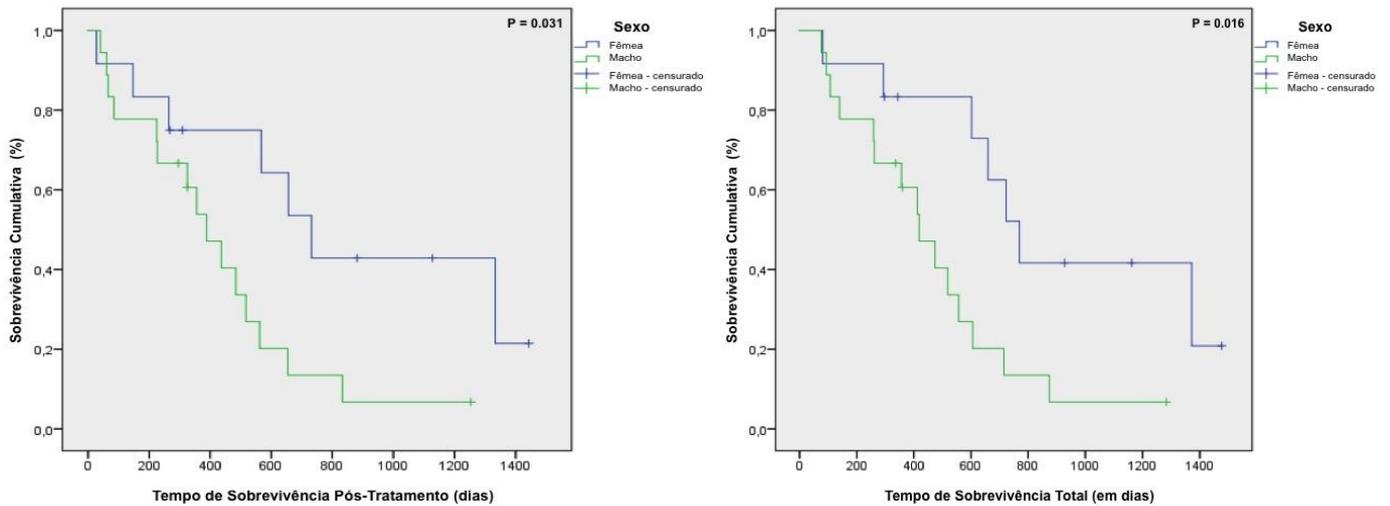
Relativamente à raça, o facto de esta associação ser significativa é bastante interessante, uma vez que *a priori* não era muito expectável, face à variabilidade de raças representadas. Contudo, se analisarmos os gráficos de Kaplan-Meier referentes a esta relação (Figuras 6 e 7), podemos observar que os boxers e os labradores vivem mais do que os doentes de outras raças. Este aspeto é especialmente evidente, se avaliarmos ao fim de, por exemplo, 3 anos (1095 dias), uma vez que nesse momento temporal, apenas temos exemplares vivos destas duas raças. Esta característica racial esteve mais associada ao TSPT ($P=0.000$) do que ao TST ($P=0.003$).

Figuras 6 e 7 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da raça com o TSPT (à esquerda) e com o TST (à direita)



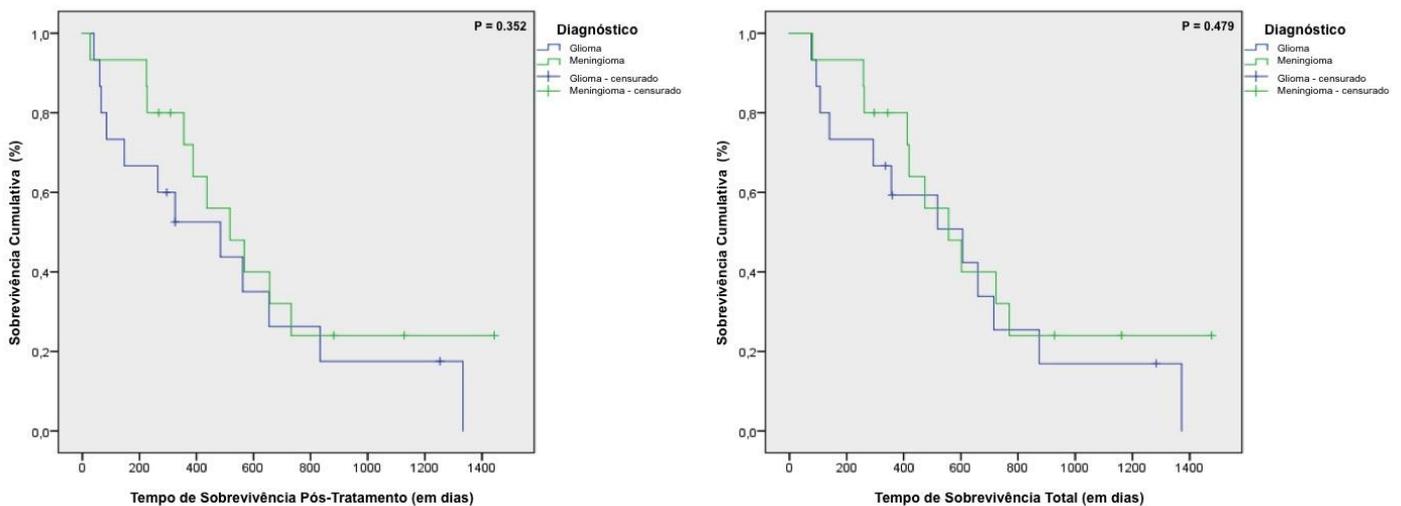
No que diz respeito ao sexo, esta variável teve relação estatisticamente significativa com o TSPT ($P=0.031$) e, ainda em maior grau, com o TST ($P=0.016$). Através da observação das linhas que compõem os gráficos das figuras 8 e 9, podemos compreender que as fêmeas tendem a viver mais do que os machos. Um outro pormenor a destacar é a queda percentual que os machos demonstraram até aos 2 anos (730 dias), altura em que menos de 20% dos indivíduos deste sexo estavam ainda presentes.

Figuras 8 e 9 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do sexo com o TSPT (à esquerda) e com o TST (à direita)

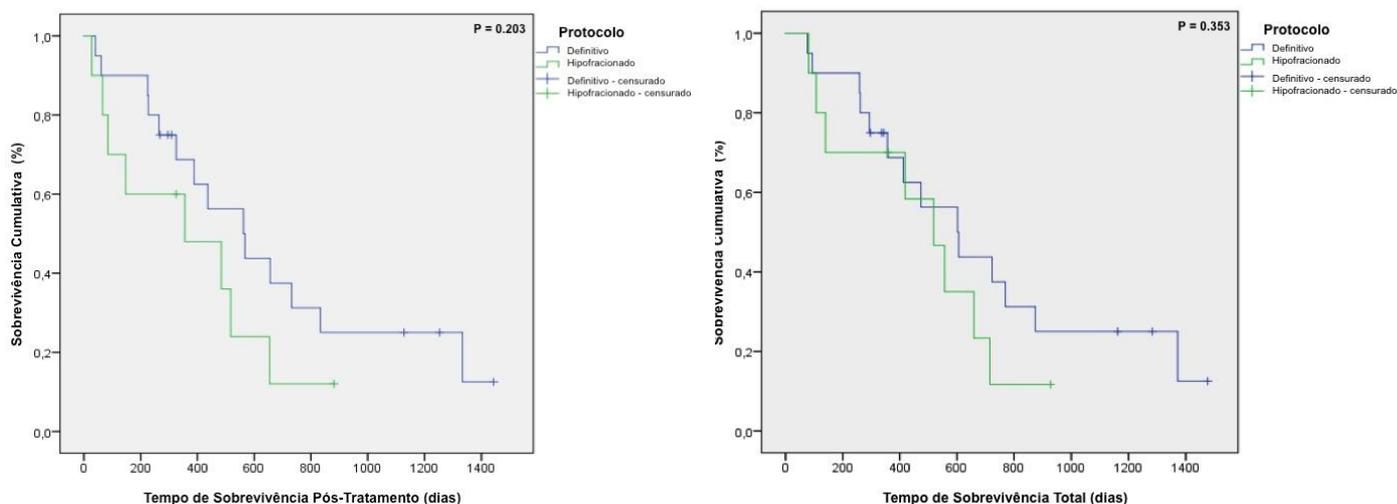


Um dos objetivos principais deste estudo era a avaliação do impacto do tipo tumoral diagnosticado (glioma vs meningioma), bem como do protocolo de radioterapia adotado (definitivo vs hipofracionado) com o tempo de sobrevivência dos doentes. O que se concluiu desta análise foi que nenhum dos tempos de sobrevivência calculados revelou relação estatística significativa com estes fatores. Os valores obtidos para a relação com o TSPT foram $P=0.352$ e $P=0.203$, para o diagnóstico e para o protocolo, respectivamente. Já o TST apresentou os valores de $P=0.479$ e $P=0.353$, quando associado ao diagnóstico e ao protocolo, respetivamente (Figuras 10-13).

Figuras 10 e 11 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do diagnóstico tumoral com o TSPT (à esquerda) e com o TST (à direita)



Figuras 12 e 13 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação do protocolo de radioterapia adotado com o TSPT (à esquerda) e com o TST (à direita)

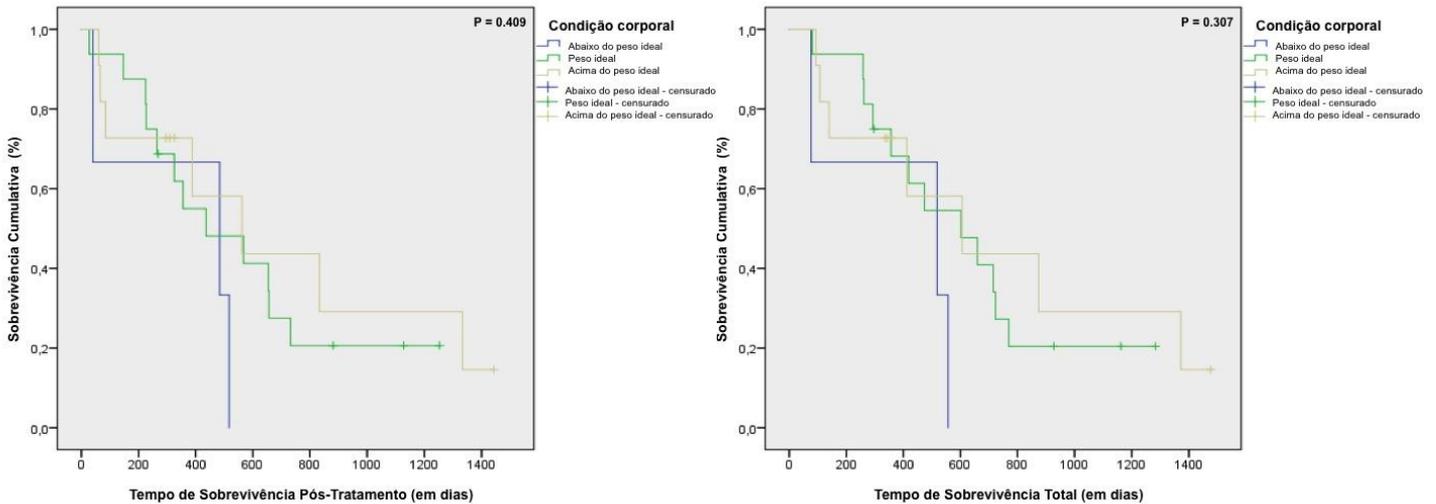


Ao longo desta análise, foram detetadas duas variáveis que manifestaram curvas de Kaplan-Meier com potencial interesse clínico, apesar de não terem exibido associação significativa com os tempos de sobrevida: a condição corporal do doente e a localização tumoral.

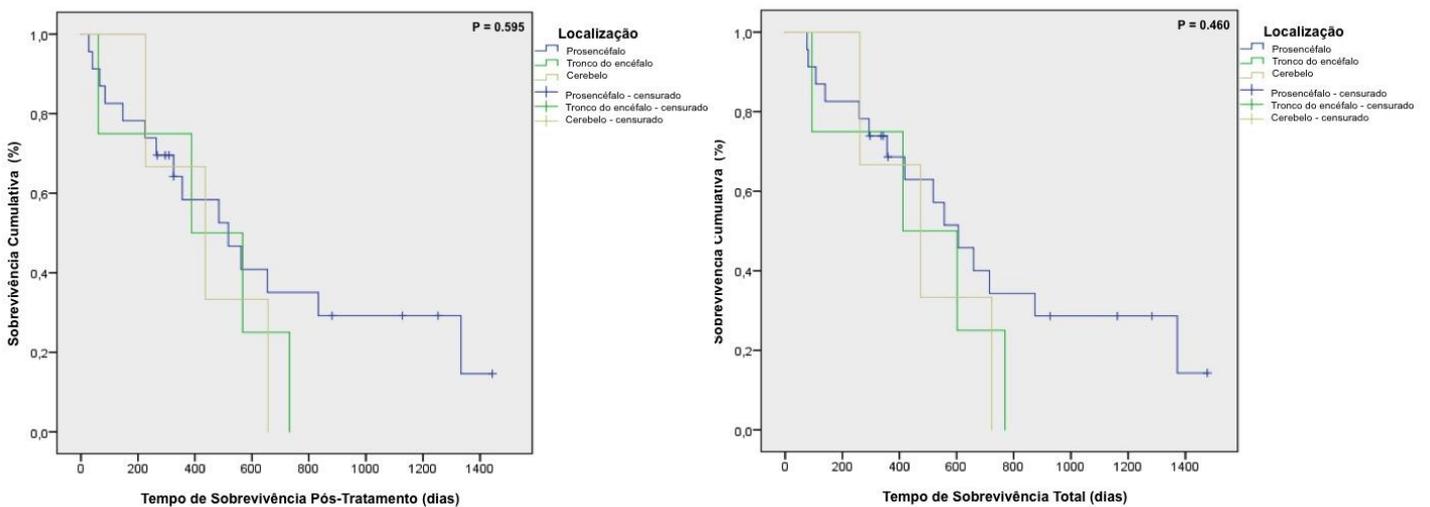
A condição corporal apresentou valores de significância de $P=0.409$ e $P=0.307$, para os tempos de sobrevivência pós-tratamento e total, respetivamente. Ainda assim, se estudarmos os gráficos das figuras 14 e 15, podemos chegar a conclusões curiosas. Por exemplo, se avaliarmos as curvas aos 600 dias, observamos que nenhum doente com peso abaixo do ideal se encontra vivo. Pelo contrário, os doentes com peso ideal e sobrepeso sobrevivem até depois dos 1200 e dos 1400 dias, respetivamente.

A localização também não se encontrou associada, de forma significativa, aos tempos de sobrevida, resultando desta relação, valores de $P=0.595$ e $P=0.460$, para TSPT e TST, respetivamente. Nos gráficos referentes a esta variável (Figuras 16 e 17), é possível destacar que aos 800 dias (≈ 2 anos e 2 meses), apenas estão vivos os cães diagnosticados com tumores presentes no prosencéfalo. Outro aspeto interessante é que os doentes com este tipo de neoplasias no cerebelo morrem logo pouco depois dos 600 ou 700 dias, conforme estejamos a ver para o TSPT ou para o TST, respetivamente. Já os cães com tumores situados na região do tronco do encéfalo, desaparecem pouco depois dos 700 ou antes dos 800 dias, dependendo se analisarmos o gráfico da esquerda ou da direita, respetivamente.

Figuras 14 e 15 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da condição corporal do doente com o TSPT (à esquerda) e com o TST (à direita)



Figuras 16 e 17 - Curvas de sobrevivência de Kaplan-Meier: associação da localização tumoral com o TSPT (à esquerda) e com o TST (à direita)



7. Discussão

Ao longo deste trabalho, foram estudados 32 cães com diagnóstico de glioma e meningioma intracraniano. Apesar de se tratar de uma pequena parte da população atual acometida por esta doença neoplásica, foi possível comparar os resultados obtidos neste estudo com o que já se encontrava descrito por outros autores.

Começando pelo diagnóstico, os dois tipos tumorais apresentaram, curiosamente, frequências iguais (n=16), contrariamente ao que seria de esperar, uma vez que o meningioma é referido, na bibliografia, com uma frequência relativa mais elevada (Spugnini *et al.*, 2000; Snyder *et al.*, 2006; Rossmeisl Jr *et al.*, 2013).

A idade média global de 9.44 anos encontra-se de acordo com estudos semelhantes (Bley *et al.*, 2005; Snyder *et al.*, 2006), o que é válido também para a idade obtida nos doentes com glioma (Snyder *et al.*, 2006; Young *et al.*, 2011) e com meningioma (Montoliu *et al.*, 2006; Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008). Este trabalho confirma, uma vez mais, a tendência de aparecimento destes tumores em cães de meia-idade a séniores, ainda que, o mesmo possa ocorrer em idades mais precoces (10 animais foram diagnosticados com menos de 9 anos). Apesar da média de idades para os cães com meningioma ter sido superior à dos que tinham glioma, a associação desta variável com o diagnóstico não se revelou estatisticamente significativa. Este aspeto não está de acordo com alguns estudos, que concluíram que os doentes com meningioma eram significativamente mais velhos, em relação àqueles que apresentavam outros tipos tumorais (Snyder *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2011).

Os boxers encontraram-se sobrerrepresentados neste estudo, o que vem comprovar a predisposição racial destes indivíduos para os tumores intracranianos no cão (Snyder *et al.*, 2006). Da mesma forma que seria expectável uma maior representatividade da raça boxer no grupo dos animais com gliomas, seria também de esperar que raças como os golden retrievers, os labradores retrievers e os pastores alemães, assumissem maior destaque no grupo dos animais com meningiomas, dada a predisposição das raças dolicocefálicas para este tipo neoplásico (Motta *et al.*, 2008; Horta *et al.*, 2015). A ausência de indivíduos da raça golden retriever na amostra, contrasta com os resultados obtidos por outros autores, em que esta raça apresentou percentagens expressivas (Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008). Duas razões para que esta predisposição não tenha tido tanta evidência neste trabalho poderão ser o número reduzido de doentes com o diagnóstico de tumor meningeal (n=16) e o facto de, ao se seleccionar unicamente indivíduos tratados para meningiomas e gliomas, ter-se deixado de parte vários outros tumores cerebrais, em que esta raça poderia estar representada. É interessante observar que fora do grupo das raças

puras, encontra-se uma percentagem considerável de indivíduos de raça indefinida/cruzada, tal como presente noutras publicações (Montoliu *et al.*, 2006; Snyder *et al.*, 2006; Rossmeisl Jr *et al.*, 2013).

Relativamente ao porte e à condição corporal dos doentes em estudo, houve uma predominância de indivíduos de porte grande e com sobrepeso, o que se traduziu num peso médio de 24.5 kg. Este valor é muito semelhante ao já avançado por Bley *et al.* (2005).

O sexo do animal foi a única variável, dentro das características intrínsecas ao doente, cuja associação com o diagnóstico revelou significância estatística ($P=0.037$). A significância desta variável contrasta com a ausência de predisposição sexual referida por outros autores para estes dois tipos de tumor (Snyder *et al.*, 2006; Sturges *et al.*, 2008; Stoica *et al.*, 2011; Young *et al.*, 2011). Apesar de, no conjunto, as percentagens terem sido relativamente semelhantes (56.3% de machos para 43.8% de fêmeas), os machos predominaram no grupo dos gliomas e as fêmeas no dos meningiomas. O facto de haver uma representação significativa de fêmeas com meningioma poderá indicar, por um lado, um comportamento tumoral diferente, segundo o sexo, e, por outro lado, um possível papel das hormonas sexuais no desenvolvimento deste tipo tumoral nos cães. Estas duas premissas foram já avançadas anteriormente por Théon *et al.* (2000). Relativamente à predominância significativa dos machos nos gliomas, não foram encontrados resultados semelhantes na bibliografia estudada. Este achado é curioso e permite colocar a hipótese de uma possível influência sexual na etiopatogenia deste tumor, tal como foi referido para o meningioma. Penso que seria interessante realizar um estudo que incidisse numa amostra maior de cães com glioma e em que, por exemplo, se procedesse à deteção de recetores hormonais. Um dos problemas destes ensaios, e que impossibilitam a obtenção de conclusões adequadas é o facto de a maioria dos doentes se encontrar no estado castrado/esterilizado (Sturges *et al.*, 2008; Young *et al.*, 2011), como também ficou evidente neste estudo.

A história de atividade convulsiva/ epilepsia foi o motivo que levou mais animais a procurarem intervenção médico-veterinária, o que está de acordo com outras amostras populacionais estudadas (Foster *et al.*, 1988; Axlund *et al.*, 2002; Snyder *et al.*, 2006; Schwartz *et al.*, 2011). Ainda que sem significado estatístico, os cães com glioma apresentaram convulsões, com maior frequência (81.3%) do que os doentes com meningioma (56.3%). Desta forma, um doente que desenvolva glioma parece estar mais predisposto à manifestação de convulsões do que um que seja diagnosticado com meningioma. Esta premissa é suportada por Snyder *et al.* (2006), ao referir que os cães com oligodendroglioma têm 3.6 vezes mais probabilidade de exibirem estes sinais, em relação a cães com outros tumores intracranianos primários. Contudo, trata-se de uma questão

controversa, já que no que diz respeito ao desenvolvimento deste sinal clínico, outro estudo dá primazia aos indivíduos com meningioma (Schwartz *et al.*, 2011). Ainda assim, tal como no presente estudo, Schwartz *et al.*, não obteve relação significativa entre este fator e o tipo tumoral diagnosticado.

No que diz respeito, ao exame neurológico, os doentes com glioma tiveram tendência a apresentar um exame normal, enquanto que os cães com meningioma surgiram frequentemente com alterações. Este achado, apesar de não ter significado estatístico, está em desacordo com o que foi encontrado na bibliografia. Por um lado, não espelha a ideia de que os meningiomas têm um comportamento benigno, em comparação com o outro tipo neoplásico e por outro lado, contraria o resultado obtido no estudo de Heidner e colaboradores que referiram que o estado mental alterado esteve associado com o tipo tumoral não-meningeal, de forma significativa. Contudo, segundo Foster *et al.*, a maioria dos indivíduos com tumores intracranianos, apresentam-se com exame neurológico normal à apresentação clínica (Foster *et al.*, 1988).

A ressonância magnética foi o método de diagnóstico de eleição para a maioria dos doentes, o que mostra, por um lado, o aumento da acessibilidade a esta técnica e, por outro, a consciencialização das vantagens da mesma no diagnóstico de tumores intracranianos. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores (Brearley *et al.*, 1999; Rossmeisler Jr *et al.*, 2013).

O prosencéfalo foi a localização preferencial no grupo dos gliomas (Snyder *et al.*, 2006; Young *et al.*, 2011) e dos meningiomas (Axlund *et al.*, 2002; Keyerleber *et al.*, 2013). No primeiro grupo, esta percentagem foi mais relevante (93.8%), ainda que não estatisticamente significativa, o que contrastou com a ausência de casos no cerebelo. Este aspeto é interessante, pois, tendo em conta estes dados, é possível que, ao se observar uma massa localizada no cerebelo, se suspeite mais facilmente de uma neoplasia não-gliial (nomeadamente de meningioma) e quando esta se localizar no prosencéfalo, haja uma maior confiança no diagnóstico de glioma. Contudo, para esta hipótese ter maior validade são necessários estudos que incidam neste tipo tumoral, em particular, já que, contrariamente a este trabalho, Snyder *et al.* (2006) demonstrou uma predominância superior de tumores gliais, como o astrocitoma, na região cerebelar.

Relativamente às características observadas na RM, os meningiomas e os gliomas tendem, na sua maioria, a exibir-se de forma hipointensa nas imagens ponderadas em T1 e hiperintensa nas imagens ponderadas em T2. Em relação às sequências em T1, seria expectável uma percentagem maior de massas do tipo meningeal de aspeto isointenso (Kraft *et al.*, 1997; Sturges *et al.*, 2008; Ródenas *et al.*, 2011), que aqui não teve expressão. Um outro dado interessante foi que, todos os tumores, em que foi possível obter esta

informação, se assumiram com intensidade superior relativamente à matéria cinzenta, em T2W, fazendo desta característica uma constante para estes dois tipos tumorais, ainda que não específica (Thomas *et al.*, 1996; Sturges *et al.*, 2008; Ródenas *et al.*, 2011; Young *et al.*, 2011). O realce pós-contraste apresentou associação significativa com o diagnóstico ($P=0.015$), sendo que todos os meningiomas, que dispunham desta informação, tinham esta característica presente. Assim, quando se observa uma massa com realce evidente, após administração de contraste, a probabilidade de ser um meningioma parece ser maior. Esta especificidade para este tipo tumoral está descrita por outros autores (Cherubini *et al.*, 2005; Wisner *et al.*, 2011). Relativamente ao padrão do realce, este é variável nos dois tumores, sendo o de anel mais frequente em gliomas, o que está de acordo com Young *et al.* (2011). A presença de estruturas quísticas em gliomas e meningiomas tem uma representação minoritária nos dois tipos tumorais, não se assumindo como específica de nenhum, o que está de acordo com Cherubini *et al.* (2005) e Kraft *et al.* (2005), mas em desacordo com Ródenas *et al.* (2011). Os dados relativos ao edema e ao efeito massa, apesar do número limitado de resultados, parecem manifestar uma representação importante nestes tumores, conforme outros autores reportaram (Cherubini *et al.*, 2005; Sturges *et al.*, 2008; Ródenas *et al.*, 2011). Já o sinal de cauda dural foi apenas detetado em 4 casos, todos eles diagnosticados como meningiomas, o que segue a mesma ideia de outros autores (Graham *et al.*, 1998; Cherubini *et al.*, 2005; Wisner *et al.*, 2011), que o interpretam como um sinal relativamente específico destas neoplasias, ainda que não patognomónico, permitindo aumentar a confiança no seu diagnóstico, quando este está presente.

O protocolo de radioterapia mais utilizado foi o definitivo (68.8%), em detrimento do hipofracionado. Uma vez que os 2 protocolos foram apresentados ao tutor, esta opção demonstra a vontade destes de investir numa alternativa que potencia as hipóteses de um tempo de remissão clínica mais longo. Por outro lado, em 31.3% dos casos, optou-se pelo protocolo hipofracionado, o que pode resultar de várias condicionantes, tais como as restrições económicas, uma vez que é menos dispendioso que o anterior, e as questões logísticas, visto que não obriga ao internamento do animal no hospital durante a semana. Também se podem assumir como condicionantes, determinadas particularidades do doente, como a idade ou o estado de saúde, bem como características do próprio tumor, que conduzem a uma menor probabilidade de resolução clínica ou de remissão e, em que, o maneio paliativo é a única possibilidade viável. Já em relação ao esquema utilizado para a distribuição da dose de radiação, o de segunda a sexta-feira imperou. Este dado reflete o facto de se ter optado mais frequentemente pelo protocolo definitivo, que é, desta forma, delineado. No que diz respeito às doses utilizadas, os valores médios (43.3 Gy para a dose total e 4.18 para a dose por fração), estão de acordo com o que é utilizado por outros

clínicos (Bley *et al.*, 2005; Keyerleber *et al.*, 2013). Pormenores do planeamento terapêutico, como o número de frações e o número de campos mostraram não depender do diagnóstico do doente.

O tratamento sintomático adotado em conjunto com a radioterapia foi, maioritariamente, aquele que conjugava um corticosteroide (prednisolona) com um antiepilético (em particular, o fenobarbital). A presença deste último revela a necessidade existente de controlar a atividade convulsiva na maioria das situações, visto ser o sinal mais frequentemente exibido por estes doentes. Além disso, a todos os 32 cães estudados foi prescrito o uso de prednisolona (sozinha ou associada), enaltecendo a importância deste fármaco no manejo do edema cerebral secundário à neoplasia.

A percentagem maioritária de cães, em que se recorreu à eutanásia (82.6%), demonstra a preocupação que existe por não prolongar quadros clínicos crónicos, que visam o sofrimento do animal, de que é exemplo a epilepsia secundária ao tumor, em situações de recorrência. A maior parte dos indivíduos morreram ou foram eutanasiados devido a causas relacionadas com a situação tumoral, apresentando um valor percentual (82.6%), semelhante ao obtido noutros estudos (Heidner *et al.*, 1991; Rossmeisl Jr *et al.*, 2013).

No que diz respeito aos tempos de sobrevida, os valores medianos obtidos (372 dias para o TSPT e 446.5 dias para o TST) são satisfatórios, se compararmos com resultados reportados, por exemplo, há 15 anos atrás (Brearley *et al.*, 1999; Spugnini *et al.*, 2000). Contudo, são valores muito concordantes com os da atualidade, nomeadamente com os 351 dias obtidos por Hu *et al.* (2015), após revisão de 13 estudos, nos quais a radioterapia foi aplicada como metodologia terapêutica. De referir, que os tempos medianos de sobrevida obtidos neste estudo podem estar subestimados, uma vez que, para efeitos estatísticos, os doentes vivos até ao final do período de estudo foram dados como mortos nesse momento. Desta forma, estes casos mais recentes, poderiam evidenciar valores de TSPT e TST mais consideráveis, o que consequentemente, contribuiria para um resultado mediano mais elevado. Ainda acerca da comparação com outras publicações, as taxas de sobrevida ao fim de um e dois anos obtidas neste estudo, são consideravelmente melhores, do que no estudo de Spugnini *et al.* (2000): 50% vs 37% após 1 ano e 23.3% vs 5% após 2 anos.

Relativamente à relação entre as características estudadas e os tempos de sobrevivência, apenas a raça e o sexo do doente evidenciaram associação estatisticamente significativa com os mesmos. Desta forma, o facto de um doente ser da raça boxer ou labrador retriever e ser fêmea parece aumentar a probabilidade de sobreviver mais tempo, quando tratado com radioterapia.

Ainda que sem significado estatístico, o facto de os cães com peso ideal ou sobrepeso viverem mais do que aqueles que se encontravam com peso abaixo do desejável, levanta algumas questões. Por exemplo, é possível que o facto de o animal estar bem nutrido (ainda que em excesso), se revele como um fator de melhor prognóstico para o animal no momento do diagnóstico. Outro aspeto, que também não revelou significância estatística, foi a localização tumoral. Contudo, neste estudo, os doentes, cujo tumor se localizava na região do prosencéfalo viveram mais do que aqueles em que a doença neoplásica tinha lugar noutros segmentos encefálicos.

Uma das limitações deste estudo é o número de doentes que constituem a amostra, pois apesar de ser comparável com o utilizado por outros autores (Spugnini *et al.*, 2000; Axlund *et al.*, 2002; Keyerleber *et al.*, 2013), não tem a dimensão necessária para a obtenção de conclusões com maior significância estatística e/ou clínica. Um outro aspeto a destacar foi a falta de um diagnóstico definitivo, uma vez que nenhum dos 32 cães foi submetido a biópsia da massa intracraniana ou sujeito a necrópsia *post-mortem*. Assim, apesar do diagnóstico imagiológico ser, atualmente, o mais utilizado nestas situações e com elevada sensibilidade (Ródenas *et al.*, 2011), é possível que alguns destes tumores tenham sido diagnosticados de forma incorreta. A falta de informação, para todos os doentes, acerca das características imagiológicas destas massas, na ressonância magnética é também umas das limitações. Esta ausência de dados impediu que se pudessem desenhar relações com maior significado, quer com o diagnóstico, quer com os tempos de sobrevivência.

8. Considerações Finais

A radioterapia é uma metodologia terapêutica, em larga expansão a nível mundial, que tem demonstrado várias aplicabilidades no domínio da oncologia veterinária. Face aos resultados satisfatórios obtidos no tratamento de tumores cerebrais no cão, esta técnica tem sido considerada a terapia de eleição para estes quadros clínicos.

Ainda que com limitações, o presente estudo permitiu comprovar a eficácia da radioterapia no tratamento do glioma e meningioma intracraniano canino. Os valores de sobrevivência apresentados neste trabalho estão de acordo com os tempos de sobrevivência mencionados noutros estudos atuais e que são superiores aos alcançados por outras abordagens terapêuticas.

Com este estudo foi possível estabelecer associações com o diagnóstico e com os tempos de sobrevivência dos doentes estudados. Assim, foram obtidas as seguintes conclusões, com significância estatística ($P < 0.05$):

- Os machos têm maior probabilidade de desenvolver glioma e as fêmeas têm maior predisposição para o meningioma
- O realce pós-contraste, exibido na ressonância magnética, é mais frequente nas neoplasias do tipo meningeal
- Os indivíduos da raça boxer e labrador retriever, bem como as fêmeas, tendem a viver mais tempo, quando sujeitos a um protocolo de radioterapia para tratamento da sua condição neoplásica

Além disso, foram levantadas algumas questões que, apesar de não terem obtido significado estatístico, poderão ter interesse para a prática clínica e, até, para futuras investigações. São exemplos, o possível impacto de uma boa nutrição na resposta terapêutica a este tipo de tumores, bem como a possibilidade de a localização do tumor na região do prosencéfalo se assumir como um fator de melhor prognóstico.

Desta forma, a meu ver, os objetivos delineados para este trabalho foram alcançados, tendo sido possível reiterar várias premissas e paradigmas da área, bem como contribuir com novas ideias e resultados.

9. Referências Bibliográficas

1. **Adamo** PF, Cantile C, Steinberg H. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. *Am J Vet Res* 2003;64:1310-1318.
2. **Axlund** TW, McGlasson ML, Smith AN. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *J Am Vet Med Assoc* 2002;221:1597-1600.
3. **Ballas** LK, Elkin EB, Schrag D, Minsky BD, Bach, PB. Radiation therapy facilities in the united states. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(4):1204-1211.
4. **Barnhart** KF, Wojcieszyn J, Storts RW. Immunohistochemical staining patterns of canine meningiomas and correlation with published immunophenotypes. *Vet Pathol* 2002;39:311-321.
5. **Bhide** SA, Newbold KL, Harrington KJ, Nutting CM. Clinical evaluation of intensity-modulated radiotherapy for head and neck cancers. *Br J Radiol* 2012;85:487-494.
6. **Bley** CR, Sumova A, Roos M, Kaser-Hotz B. Irradiation of brain tumors in dogs with neurologic disease. *J Vet Intern Med* 2005;19:849-854.
7. **Bloomfield** R. Stereotactic radiation therapy in veterinary medicine. *Can Vet J* 2015;56(1):95-97.
8. **Brearley** MJ, Jeffery ND, Phillips SM, Dennis R. Hypofractionated radiation therapy of brain masses in dogs: A retrospective analysis of survival of 83 cases (1991-1996). *J Vet Intern Med* 1999;13:408-412.
9. **Brockman** BK, Taylor VA, Brockman CM. The price of unconditional love: consumer decision making for high-dollar veterinary care. *Journal of Business Research* 2008;61(5):397-405.
10. **Charalambous** M, Shivapour SK, Brodbelt DC, Volk HA. Antiepileptic drug's tolerability and safety - a systematic review and meta-analysis of adverse effects in dogs. *BMC Veterinary Research* 2016;12(1):79.
11. **Cherubini** GB, Mantis P, Martinez TA, Lamb CR, Cappello R. Utility of magnetic resonance imaging for distinguishing neoplastic from non-neoplastic brain lesions in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2005;46:384-387.
12. **Coates** JR, Johnson GC. Nervous System Neoplasia. In: Henry CJ, Higginbotham ML. *Cancer Management in Small Animal Practice* 1^a ed. Saunders Elsevier 2010:186-194.
13. **Collen** EB, Mayer MN. Acute effects of radiation treatment: skin reactions. *Can Vet J* 2006;47:931-935.
14. **Deacon** J, Peckham MJ, Steel GG. The radioresponsiveness of human tumours and the initial slope of the survival curve. *Radiother Oncol* 1984;2(4):317-323.
15. **Dennis** R. Advanced imaging: indications for CT and MRI in veterinary patients. In: *Practice* 2003; 25:243-254.
16. **Dickinson** PJ, Roberts BN, Higgins RJ, Leutenegger CM, Bollen AW, Kass PH e LeCouteur RA. Expression of receptor tyrosine kinases VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (KDR), EGFR-1, PDGFR α and c-Met in canine primary brain tumours. *Vet Comp Oncol* 2006^a;4(3):132-14

17. **Dickinson** PJ, Sturges BK, Kass PH, LeCouteur RA. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). *J Am Anim Hosp Assoc* 2006^b;228:564-567.
18. **Dickinson** PJ. Advances in diagnostic and treatment modalities for intracranial tumors. *J Vet Intern Med* 2014;28:1165-1185.
19. **Evans** HE, de Lahunta A. The Nervous System. In: *Guide to the Dissection of the Dog*. 7^aed. Saunders 2010:262-288.
20. **Evans** SM, Dayrell-Hart B, Powlis W, Christy G, RTT, Vanwinckle T. Radiation therapy of canine brain masses. *J Vet Intern Med* 1993;7:216-219.
21. **Farrelly** J, McEntee MC. A survey of veterinary radiation facilities in 2010. *Vet Radiol Ultrasound* 2014;55(6):638-643.
22. **Fertil** B, Malaise EP. Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985;11:1699-1707.
23. **Fossum** TW. Surgery of the Brain. In: *Small Animal Surgery*. 4^aed. Elsevier 2013:1438-1466.
24. **Foster** ES, Carrillo JM, Patnaik AK. Clinical signs of tumors affecting the rostral cerebrum in 43 dogs. *J Vet Intern Med* 1988;2:71-74.
25. **Garosi** L. Lesion localization and differential diagnosis. In; Platt SR, Olby NJ. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 3^aed. BSAVA 2004:24-34.
26. **Gillette** EL. Development of veterinary radiology in North America. *J Am Vet Radiol Soc* 1974;15:34-40.
27. **Gillette** EL. History of veterinary radiation oncology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27:1-6.
28. **Graham** JP, Newell SM, Voges AK, Roberts GD, Harrison JM. The dural tail sign in the diagnosis of meningiomas. *Vet Radiol Ultrasound* 1998;39:297-302.
29. **Greco** JJ, Aiken SA, Berg JM, Monette S, Bergman PJ. Evaluation of intracranial meningioma resection with surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *J Am Vet Assoc* 2006;229:394-400.
30. **Green** EM. Radiotherapy: Basic Principles and Indications. In: Bonagura JD, Twedt DC. *Kirk's current veterinary therapy XIV*. 14th ed. St Louis: Saunders 2009:315-319.
31. **Groothuis** DR, Warkne PC, Molnar P, Lapin GD, Mikhael MA. Effect of hyperosmotic blood-brain barrier disruption on transcapillary transport in canine brain tumors. *J Neurosurg* 1990;72:441-449.
32. **Hecht** S. Brain .In: Schwarz, Tobias & Saunders, Jimmy (Ed) Wiley-Blackwell 2011,19,185-196.
33. **Heidner** GL, Kornegay JN, Page RL, Dodge RK, Thrall DE. Analysis of survival in a retrospective study of 86 dogs with brain tumors. *J Vet Intern Med* 1991;5:219-226.
34. **Hicks** J, Platt S, Kent M, Haley A. Canine brain tumours: a model for the human disease?. *Vet Comp Oncol* 2015;doi:10.1111/vco.1215

35. **Horta** RS, Martins BC, Martins GC, Marcinowska A. Advances in diagnosis and management of intracranial and spinal meningiomas in dogs and cats. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinária* 2015;110:172-180.
36. **Hu** H, Barker A, Harcourt-Brown T, Jeffery N. Systematic review of brain tumor treatment in dogs. *J Vet Intern Med* 2015;29:1456-1463.
37. **Jeffery** N, Brearley MJ. Brain tumours in the dog: treatment of 10 cases and review of recent literature. *Journal of Small Animal Practice* 1993;34:367-3.
38. **Jung** DI, Kim HJ, Park C, Kim JW, Kang BT, Lim CY, Park EH, Sur JH, Seo MH, Hahm DH, Park
39. **Junqueira** LC, Carneiro J. Tecido Nervoso. In: *Histologia Básica*. 11ªed. Guanabara Koogan 2008;153-181.
40. **Keyerleber** MA, McEntee MC, Farrelly J, Thompson MS, Scrivani PV, Dewey CW. Three-dimensional conformal radiation therapy alone or in combination with surgery for treatment of canine intracranial meningiomas. *Vet Comp Oncol* 2013;13(4):385-397
41. **Klopp** LS, Rao S. Endoscopic-assisted intracranial tumor removal in dogs and cats: Long-term outcome of 39 cases. *J Vet Intern Med* 2009;23:108-115.
42. **Koestner** A, Bilzer T, Fatzer R, Schulman FY, Summers BA, Van Winkle TJ. *Histological Classification of Tumors of the Nervous System of Domestic Animals*, 2nd ed. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology and American Registry of Pathology 1999;17-24.
43. **König** HE, Liebich H, Cervený C. Sistema nervioso. In: König HE, Liebich HG. *Anatomía de los Animales Domésticos: órganos, sistema circulatorio y sistema nervioso*. 2ªed. Editorial Medica Panamericana 2008:203-276.
44. **Kraft** SL, Gavin PR, DeHaan C, Moore M, Wendling LR, Leathers CW. Retrospective review of 50 canine intracranial tumours evaluated by magnetic resonance imaging. *J Vet Intern Med* 1997;11:218-225.
45. **LaRue** SM, Custis JT. Advances in veterinary radiation therapy: targeting tumors and improving patient comfort. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 2014;44(5):909-923.
46. **LaRue** SM, Gillette, EL. Radiation therapy. In: Withrow SJ, Vail DM. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4ª ed. Elsevier Health Sciences 2007:193-210.
47. **Lattimer** JC, Bommarito DA. Radiation Therapy. In: Henry CJ, Higginbotham ML. *Cancer Management in Small Animal Practice*. 1ªed. Saunders Elsevier 2010:146-156.
48. **Leclerc** MK, d'Anjou MA, Blond L, Carmel EN, Dennis R, Kraft SL, Matthews AR, Parent JM. Interobserver agreement and diagnostic accuracy of brain magnetic resonance imaging in dogs. *J Am Vet Assoc* 2013;242:1688-1695.
49. **LeCouteur** RA. Current concepts in the diagnosis and treatment of brain tumours in dogs and cats. *J Small Animal Pract* 1999;40:411-416.
50. **LeCouteur** RA, Withrow SJ. Tumors of the Nervous System. In: Withrow SJ, Vail DM. *Withrow and MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 4ªed. Saunders Elsevier 2007:659-685.
51. **Lester** NV, Hopkins AL, Bova FJ, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Chrisman CL. Radiosurgery using a stereotactic headframe system for irradiation of brain tumors in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 2001;219:1562-1567

52. **Lorenz** MD, Kornegay JN. Localization of Lesions in the Nervous System. In: Handbook of Veterinary Neurology. 4^aed. Saunders Elsevier 2004:45-74.
53. **Louis** DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta Neuropathol* 2016.
54. **Mackie** TR, Kapatoes J, Ruchala K, Lu W, Wu C, Olivera G, Forrest L, Tome W, Welsh J, Jeraj R, Harari P, Reckwerdt P, Paliwal B, Ritter M, Keller H, Fowler J, Mehta M. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(1):89-105.
55. **Marcello** AB, Gieger TL, Jiménez DA, Granger LA. Detection of comorbidities and synchronous primary tumours via thoracic radiography and abdominal ultrasonography and their influence on treatment outcome in dogs with soft tissue sarcomas, primary brain tumours and intranasal tumours. *Vet Comp Oncol* 2013;13(4):433-442.
56. **Mariani** C. Tumours of the nervous system. In: Dobson JM, Lascelles BDX. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3^aed. BSAVA 2011:329-340.
57. **Mariani** CL, Schubert TA, House RA, Wong MA, Hopkins AL, Barnes-Heller HL, Milner RJ, Lester NV, Lurie DM, Rajon DA, Friedman WA, Bova FJ. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Vet Comp Oncol* 2013;13(4):409-423
58. **McEntee** MC, Thrall DE. Use of portal radiography to increase accuracy of dose delivery in radiation therapy. *Vet Radiol Ultrasound* 1995;36:69-77.
59. **McEntee** MC. A survey of veterinary radiation therapy facilities in the United States during 2001. *Vet Radiol Ultrasound* 2004;45:476-479.
60. **McEntee** MC. Veterinary radiation therapy: review and current state of the art. *J Am Anim Hosp Assoc* 2006;42:94-109.
61. **Morris** J, Dobson J. Treatment Options. In: *Small Animal Oncology*. 1^aed. Blackwell Science 2001^a:31-49.
62. **Morris** J, Dobson J. Nervous System. In: *Small Animal Oncology*. 1^aed. Blackwell Science 2001^b:192-203.
63. **Motta** L, Mandara MT, Skerritt GC. Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review. *Vet J* 2012;192:153-165.
64. **Niebauer** GW, Dayrell-Hart BL, Speciale J. Evaluation of craniotomy in dogs and cats. *J Am Vet Med Assoc* 1991;198:89-95.
65. **North** S, Banks T. Principles of radiation oncology. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. 1^aed. Saunders Elsevier 2009^a:45-53.
66. **North** S, Banks T. Tumours of the nervous system. In: *Introduction to Small Animal Oncology*. 1^aed. Saunders Elsevier 2009^b:243-252.
67. **Pinard** CL, Mutsaers AJ, Mayer MN, Woods JP. Retrospective study and review of ocular radiation side effects following external-beam cobalt-60 radiation therapy in 37 dogs and 12 cats. *Can Vet J* 2012;53(12):1301-1307.

68. **Piotrowski** T, Skórska M, Jodda A, Ryczkowski A, Kaźmierska J, Adamska K, Karczewska-Dzionk A, Zmijewska-Tomczak M, Włodarczyk H. Tomotherapy - a different way of dose delivery in radiotherapy. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012;16(1):16-25.
69. **Podell** M. Seizures. In: Platt SR, Olby NJ. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 3ªed. BSAVA 2004:97-112.
70. **Pruitt** AF, Thrall DE. Principles of radiation therapy. In: Dobson JM, Lascelles BDX. *BSAVA Manual of Canine and Feline Oncology*. 3ªed. BSAVA 2011:80-90.
71. **Ródenas** S, Pumarola M, Gaitero L, Zamora A, Añor S. Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. *Vet J* 2011;187:85-91.
72. **Rossmeisl** JH, Duncan RB, Huckle WR, Troy GC. Expression of vascular endothelial growth factor in tumors and plasma from dogs with primary intracranial neoplasms. *American Journal of Veterinary Research* 2007;68:1239-1245.
73. **Rossmeisl Jr** JH, Jones JC, Zimmerman KL, Robertson JL. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *J Am Vet Med Assoc* 2013;242(2):193-198.
74. **Schulman** FY, Ribas JL, Carpenter JL, Sisson AF, LeCouteur RA. Intracranial meningioma with pulmonary metastasis in three dogs. *Vet Pathol* 1992;29:196-202.
75. **Schwartz** M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk HA. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *J Small Anim Pract* 2011;52:632-637.
76. **Snyder** JM, Lipitz L, Skorupski KA, Shofer SF, Van Winkle TJ. Secondary intracranial neoplasia in the dog: 177 cases (1986 - 2003). *J Vet Intern Med* 2008;22:172-177.
77. **Snyder** JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicote C. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J Vet Intern Med* 2006;20:669-675.
78. **Song** CW, Park H, Griffin RJ, Levitt SH. Radiobiology of stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. In: Levitt SH, Purdy JA, Perez CA, Poortsmans P, eds. *Technical basis of radiation therapy*. 5th ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012:51-61.
79. **Spugnini** EP, Thrall DE, Price GS, Sharp NJ, Munana K, Page RL. Primary irradiation of canine intracranial masses. *Vet Radiol Ultrasound* 2000;41:377-380.
80. **Stoica** G, Levine J, Wolff J, Murphy K. Canine astrocytic tumors: a comparative review. *Vet Pathol* 2011;48(1):266-275.
81. **Sturges** BK, Dickinson PJ, Bollen AW, Koblik, PD, Kass PH, Kortz GD, Vernau, KM, Knipe MF, LeCouteur RA, Higgins RJ. Magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J Vet Intern Med* 2008;22:586-595.
82. **Tamura** S, Tamura Y, Ohoka A, Hasegawa T, Uchida K. A canine case of skull base meningioma treated with hydroxyurea. *J Vet Med Sci* 2007;69(12):1313-1315.
83. **Théon** AP, LeCouteur RA, Carr EA, Griffey SM. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *J Am Vet Med Assoc* 2000;216:701-707.
84. **Thomas** WB, Wheeler, SJ, Kramer R, Kornegay JN. Magnetic resonance imaging features of primary brain tumors in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1996;37:20-27.

85. **Thrall DE.** Biologic basis of radiation therapy. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27:21-35.
86. **Tollett MA, Duda L, Brown DC, Krick EL.** Palliative radiation therapy for solid tumors in dogs: 103 cases (2007-2011). *J Am Vet Med Assoc* 2016;248(1):72-82.
87. **Troxel MT.** Brain Neoplasia. In: Côte E. *Clinical Veterinary Advisor*. 3ªed. Elsevier 2015;140-141.
88. **Turrel JM, Koblík PD.** Techniques of afterloading iridium-92 interstitial brachytherapy in veterinary medicine. *Vet Radiol* 1983;24(6):278-283.
89. **Uriarte A, Moissonnier P, Thibaud JL, Reyes-Gomez E, Devauchelle P, Blot S.** Surgical treatment and radiation therapy of frontal lobe meningiomas in 7 dogs. *Can Vet J* 2011;52:748-752.
90. **Van Gestel D, Verellen D, Van de Voorde, L, de Ost B, De Kerf G, Vanderveken O, Van Laer C, Van den Weyngaert D, Vermorken JB, Gregoire V.** The potential of helical tomotherapy in the treatment of head and neck cancer. *The Oncologist* 2013;18:697-706.
91. **Van Meervenne S, Verhoeven PS, de Vos J, Gielen MVL, Polis I, Van Ham LML.** Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Vet Comp Oncol* 2014;12:67-77.
92. **Vandeveld M.** Brain tumors in domestic animals: an overview. *Proceedings of the Conference of Brain tumors in Man and Animals, September 5-6, 1984, North Carolina.*
93. **Walker MA.** Interstitial implant brachytherapy in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1997;27(1):59-71.
94. **Weichselbaum RR, Little JB.** The differential response of human tumours to fractionated radiation may be due to a post-irradiation repair process. *Br J Cancer* 1982;46:532-537.
95. **Wisner ER, Dickinson PJ, Higgins RJ.** Magnetic resonance imaging features of canine intracranial neoplasia. *Vet Radiol Ultrasound* 2011;52:S52-S61.
96. **Wolff CA, Holmes SP, Young BD, Chen AV, Kent M, Platt SR, Savage MY, Schatzberg SJ, Fosgate GT, Levine JM.** Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2012;26:589-597.
97. **Young BD, Levine JM, Porter BF, Chen-Allen AV, Rossmeisl JH, Platt SR, Kent M, Fosgate GT, Schatzberg SJ.** Magnetic resonance imaging features of intracranial astrocytomas and oligodendrogliomas in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2011;52:132-141.

10. Anexos

Anexo I - Tabela de associação entre as variáveis categóricas (características do doente) e o tipo tumoral

Características intrínsecas	Glioma		Meningioma		Total		P =
	n	%	n	%	n	%	
Raça (n=32)							0.587
Boxer	5	31.3%	6	37.5%	11	34.4%	
Raça Indefinida	5	31.3%	2	12.5%	7	21.9%	
Labrador	2	12.5%	2	12.5%	4	12.5%	
Staffordshire Bull Terrier	1	6.3%	1	6.3%	2	6.3%	
Bedlington Terrier	0	0.0%	1	6.3%	1	3.1%	
Border Terrier	1	6.3%	0	0%	1	3.1%	
Boston Terrier	1	6.3%	0	0%	1	3.1%	
Jack Russel Terrier	1	6.3%	0	0%	1	3.1%	
Pastor Alemão	0	0.0%	1	6.3%	1	3.1%	
Samoiedo	0	0.0%	1	6.3%	1	3.1%	
Shi-tzu	0	0.0%	1	6.3%	1	3.1%	
Spinone	0	0.0%	1	6.3%	1	3.1%	
Tamanho da Raça (n=25)							0.700
Pequeno	3	27.3%	2	14.3%	5	20.0%	
Médio	1	9.1%	2	14.3%	3	12.0%	
Grande	7	63.6%	10	71.4%	17	68.0%	
Condição Corporal (n=32)							0.208
Abaixo do peso ideal	2	12.5%	1	6.3%	3	9.4%	
Peso ideal	6	37.5%	11	68.8%	17	53.1%	
Acima do peso ideal	8	50.0%	4	25.0%	12	37.5%	
Sexo (n=32)							0.037
Fêmea	4	25.0%	10	62.5%	14	43.8%	
Macho	12	75.0%	6	37.5%	18	56.3%	
Condição Reprodutiva (n= 32)							0.654
Inteiro(a)	4	25.0%	2	12.5%	6	18.8%	
Castrado/ Esterilizada	12	75.0%	14	87.5%	26	81.3%	

Anexo II - Tabela de associação entre as variáveis categóricas (diagnóstico + tratamento) e o tipo tumoral

Variáveis Categóricas	Glioma		Meningioma		Total		P =
	n	%	n	%	n	%	
Motivo da Consulta (n=32)							0.256
Convulsões	13	81.3%	9	56.3%	22	68.8%	
Outros défices	2	12.5%	6	37.5%	8	25.0%	
Convulsões + Outros défices	1	6.3%	1	6.3%	2	6.3%	
Exame Neurológico à Apresentação (n=26)							0.115
Sem alterações	9	69.2%	4	30.8%	13	50.0%	
Com alterações	4	30.8%	9	69.2%	13	50.0%	
Método de Diagnóstico (n=32)							0.069
TC	0	0.0%	4	25.0%	4	12.5%	
RM	16	100.0%	12	75.0%	28	87.5%	
Localização (n=32)							0.082
Prosencéfalo	15	93.8%	10	62.5%	25	78.1%	
Tronco do encéfalo	1	6.3%	3	18.8%	4	12.5%	
Cerebelo	0	0.0%	3	18.8%	3	9.4%	
Protocolo de Radioterapia (n=32)							0.704
Definitivo	10	62.5%	12	75.0%	22	68.8%	
Hipofracionado	6	37.5%	4	25.0%	10	31.3%	
Esquema de Tratamento (n=32)							0.732
Segunda a Sexta	9	56.3%	11	68.8%	20	62.5%	
Segunda, Quarta e Sexta	2	12.5%	1	6.3%	3	9.4%	
Semanal	5	31.3%	4	25.0%	9	28.1%	
Tratamento sintomático adicional (n=32)							0.377
Prednisolona	2	12.5%	6	37.5%	8	25.0%	
Fenobarbital + Prednisolona	11	68.8%	7	43.8%	18	56.3%	
Imepitoína + Prednisolona	1	6.3%	1	6.3%	2	6.3%	
Levetiracetam + Prednisolona	2	12.5%	1	6.3%	3	9.4%	
Hidroxiureia + Prednisolona	0	0.0%	1	6.3%	1	3.1%	

Anexo III - Tabela de associação entre as variáveis contínuas e o tipo tumoral

Variáveis Contínuas	Diagnóstico	n	Média ± σ	P =
Idade (n=32)	Glioma	16	9.00 ± 3.06	0.366
	Meningioma	16	9.88 ± 2.28	
	Total	32	9.44 ± 2.69	
Peso (n=32)	Glioma	16	28.31 ± 11.88	0.435
	Meningioma	16	25.38 ± 8.94	
	Total	32	26.84 ± 10.45	
Dose total de tratamento (n=32)	Glioma	16	43.05 ± 6.28	0.805
	Meningioma	16	43.56 ± 5.39	
	Total	32	43.30 ± 5.77	
Dose por fração de tratamento (n=32)	Glioma	16	4.30 ± 1.78	0.721
	Meningioma	16	4.06 ± 1.96	
	Total	32	4.18 ± 1.85	
Número de campos (n=32)	Glioma	16	3.13 ± 0.89	0.853
	Meningioma	16	3.06 ± 1.00	
	Total	32	3.09 ± 0.93	
Tempo de sobrevivência pós-tratamento (TSPT) (n=30)	Glioma	15	448.67 ± 414.62	0.515
	Meningioma	15	544.07 ± 376.38	
	Total	30	496.37 ± 392.09	
Tempo de sobrevivência total (TST) (n=30)	Glioma	15	519.53 ± 407.70	0.654
	Meningioma	15	584.33 ± 375.59	
	Total	30	551.93 ± 386.57	