

INDICE

I	Resumo	2
II	Abstract	6
III	Abreviaturas	10
IV	Introdução	11
IV.1	Meningiomas – Origem, Epidemiologia e Classificação	12
IV.2	Tratamento, Evolução e Complicações	18
IV.2.1	Alterações Hematológicas	20
IV.3	Meningiomas e Alterações da Hemostase	27
IV.4	Meningiomas e Anestesiologia	31
V	Objectivos	33
VI	Material e Métodos	35
VII	Resultados	39
VIII	Discussão e Conclusões	55
IX	Bibliografia	66
X	Agradecimentos	72

I - RESUMO

I. RESUMO

Os meningiomas são, na maioria tumores benignos, de crescimento lento, com origem nas células das meninges. O tratamento pode ser conservador ou cirúrgico, sendo a cirurgia indicada para grandes meningiomas e/ou sintomáticos. Estes tumores são frequentemente associados a anomalias da coagulação, em particular hemorragias peri-operatórias, embora nalguns casos existam complicações tromboembólicas. A incidência e a etiologia destes fenómenos são desconhecidas, e pensa-se que alguns destes doentes já apresentem alterações da coagulação pré-operatoriamente. No entanto, a literatura é escassa, havendo apenas relatos de casos de coagulação intravascular disseminada (CID) durante a cirurgia, ou de outras complicações, em pequenas amostras de doentes operados a tumores cranianos.

O objectivo deste estudo é contribuir para o melhor conhecimento e caracterização do perfil hematológico pré-operatório dos doentes com meningiomas, estabelecer possíveis correlações entre as variáveis analisadas e tentar formular estratégias para prevenção de complicações peri-operatórias.

Realizou-se um estudo retrospectivo, observacional e descritivo de 116 doentes submetidos a cirurgia programada de ressecção de meningioma intracraniano, no período de 1 de Janeiro de 2007 a 31 de Dezembro de 2009 no CHC, EPE. Foram pesquisadas múltiplas variáveis: demográficas, clínicas, laboratoriais, histológicas, complicações e morte. Todos os dados recolhidos foram submetidos a tratamento estatístico, recorrendo à média e desvio padrão, mediana e intervalo interquartil e análise multivariada, utilizando a versão 13.0 do SPSS[®]. As variações foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Dos 116 doentes analisados, a maioria eram do sexo feminino (71,6%; n=83), com idade média de 64±12anos (mínima 26 e máxima 84), 57,8% ASA II (n=67), e 33,6% (n=39) apresentavam mais de 3 comorbilidades.

A localização intracraniana mais frequente dos meningiomas foi a convexidade (62%), seguido da fossa posterior (7,2%) e parassagital (7,2%). O tipo histológico mais encontrado foi o fibroblástico 27,6% (n=32) e o grau I OMS 76,7% (n=89). No entanto, observou-se que a distribuição dos tipos histológicos e do grau OMS variou nos diferentes grupos etários. Salienta-se que o tipo rabdoide e grau III OMS, os mais agressivos e recidivantes, foram mais frequentes nos doentes com menos de 45 anos.

Na amostra foram encontrados doentes com alterações pré-operatórias da hemoglobina (n=18), dos leucócitos (n=28), das plaquetas (n=11), do TP (n=2) e do TTPa (n=27). No total 8 doentes tiveram complicações (6 hemorragias, 1 CID, 1 enfarte cerebral) e 5 morreram.

Na análise comparativa entre os sexos, observou-se que nas mulheres os meningiomas são mais frequentes no grupo etário dos 45-65anos (57,8%), na classe ASaII (62,7%) e apresentavam valores inferiores de hemoglobina e superiores de plaquetas e de linfócitos. Por outro lado, o valor de plaquetas, linfócitos e TTPa diminuíram com a idade, enquanto os leucócitos e o número de doentes com TTPa alterado aumentaram com a idade. Ao comparar doentes com/sem alterações dos diferentes parâmetros analíticos, apenas se identificaram variações estatisticamente significativas, no grupo com leucócitos e TTPa alterados. O tipo rabdoide e o grau III OMS foi mais frequente no grupo com alterações leucócitos, e o grupo com TTPa alterado apresentou idades mais avançadas, mais leucócitos, e menos linfócitos e plaquetas.

Na análise multivariada por regressão logística, identificou-se a trombocitopenia como factor de risco independente para ocorrência de complicações, e indícios do tipo secretor poder ser um factor predictivo de complicações.

Apesar das alterações identificadas no perfil hematológico da amostra, à excepção do número de plaquetas, reconhecido como factor de risco independente para complicações, não

foi identificado mais nenhum factor de risco hematológico pré-operatório. Em relação à ocorrência de complicações, os resultados podem ter sido influenciados pelo facto de todos os doentes da amostra terem feito o protocolo de profilaxia de CID (heparina e plasma), com excepção de um.

A ocorrência de distúrbios hematológicos peri-operatórios, constitui uma complicação grave, com influência na morbimortalidade e *outcome* cirúrgico destes doentes. Assim, é indispensável investigar e conhecer melhor o perfil hematológico pré-operatório dos doentes com meningiomas, para que atempadamente seja diagnosticada alguma anomalia, se realize profilaxia e, se necessário, tratamento precoce.

Palavras-chave: meningiomas, complicações, cirurgia, hemostase, coagulação intravascular disseminada, hemorragia, trombose.

II - ABSTRACT

II – ABSTRACT

Meningiomas are mainly benign and slow growing tumours, originated from meningotheial (arachnoidal) cells. The treatment can be conservative or surgical, the latter being indicated when the tumor is large and/or symptomatic. These tumors are frequently associated with haemostatic disturbances, particularly perioperative bleeding, but also, tromboembolic phenomena. The overall incidence and etiology are unknown and it is thought that some of these patients already present preoperative coagulation disturbances. However, the literature is scarce, with only a few clinical reports of disseminated intravascular coagulation during surgery and of other hematological complications in small populations of patients, submitted to intracranial tumors resections.

Our aim is to achieve a better understanding and characterization of the preoperative hematological profile of meningioma patients. It was also attempted the establishment of possible correlations between the variables analyzed in order to formulate strategies for complications prevention.

This is a retrospective, observational and descriptive study of 116 patients undergoing elective surgery for meningioma resection, between the 1st of January 2007 and the 31st of December 2009 at CHC,EPE. Several variables were analyzed: demographical, clinical, laboratorial, histological, complications and death. All results were statistically analyzed using the mean and standard deviation, median, interquartile and multivariate analysis, with the SPSS[®] 13.0 version. The variations were considered significant at $p < 0,05$.

A total of 116 patients were analyzed, mostly females 71,6% (n=83), mean age of 64±12 years (minimum 26 and maximum 84), class ASA II 57,8%(n=67) and 33,6% (n=39) had more than 3 comorbidities.

The most frequent intracranial location of these tumours was the convexity 62%, followed by posterior fossa (7,2%) and parassagittal (7,2%). The histological type most frequent was

fibroblastic 27,6% (n=32) and the WHO grade I 76,7% (n=89). However, the histological types showed a different distribution by age groups. It was evident that rhabdoid type and WHO grade III, the most aggressive and recurrent, had a higher incidence in patients under 45 years.

In this population, were found patients with preoperative changes in: hemoglobin (n=18), leukocyte (n=28), platelet (n=11), PT (n=2) and TTPa (n=2). In total, 8 patients had complications (6 hemorrhages, 1 DIC, 1 brain ischaemia) and 5 died.

In group analysis by gender, women had more frequently ages between 45-65years (57.8%), ASA class II (62,7%), lower hemoglobin and higher platelet and lymphocyte counts. On the other hand, the mean values of platelet, lymphocyte and TTPa decreased with aging, while leukocyte and number of patients with TTPa disturbances increased.

Comparing values between patients with and without analytical disturbance, were only identified statistically significant changes in patients with alterations of leukocyte and TTPa. The rhabdoid type and WHO grade III were more common in patients with abnormal leukocyte, and patients with altered TTPa were older, had higher leukocyte, lower lymphocyte and platelet counts.

In multivariate logistic regression analysis, thrombocytopenia was identified as an independent risk factor for the occurrence of complications and the secretory type might be a predictor of complications.

Despite the changes identified in the population blood profile, with exception of the platelets recognized as independent risk factor for complications, there were not recognized any other preoperative hematological risk factor. In relation to the complications occurrence, the results could be influenced by the fact that all the patients in the sample had done the DIC prophylaxis protocol (heparin and plasma) except one.

The occurrence of perioperative hematological disorders constitutes a severe complication, influencing the morbimortality and surgical *outcome* of these patients. Therefore, the characterization of the preoperative hematologic profile of meningioma patients is essential to ensure timely diagnosis of any anomalies, adequate prophylaxis and, if necessary, to provide an early treatment.

Key-words: meningiomas, complications, surgery, hemostasis, disseminated intravascular coagulation, bleeding, thrombosis.

III – ABREVIATURAS

ASA American Society of Anesthesiology

CID Coagulação Intravascular Disseminada

CHC, EPE Centro Hospitalar de Coimbra, Entidade Pública Empresarial

FT Factor Tecidual ou tromboplastina

HBPM Heparina de Baixo Peso Molecular

HPO Hematoma Pós-operatório

INR Internacional Normalized Ratio (Índice Internacional Normalizado)

LCR Líquido Cefalo-raquideano

OMS Organização Mundial de Saúde

PDF Produtos de Degradação de Fibrina

PFC Plasma Fresco Congelado

RNM Ressonância Magnética Nuclear

SAM Sistema de Apoio ao Médico

SNC Sistema Nervoso Central

TC Tomografia Computorizada

TCE Traumatismo Crânio-Encefálico

TEP Tromboembolia Pulmonar

TTPa Tempo de tromboplastina parcial activado

TP Tempo de Protrombina

TVP Trombose Venosa Profunda

UCI Unidade de Cuidados Intensivos

IV- INTRODUÇÃO

1. Meningiomas – Origem, epidemiologia e classificação

Os meningiomas são tumores na sua maioria benignos, de crescimento lento, com origem nas meninges, especificamente nas células meningoteliais (aracnóide), tipicamente anexadas à face interna da dura-mater. Raramente têm comportamento agressivo, sendo a invasão cerebral ou óssea pouco comum (Schneider B *et al.*, 2005). Este tipo de tumor constitui a forma mais comum de neoplasia do SNC, representando aproximadamente 13 a 26% de todos os tumores intracranianos (Shayanfar *et al.*, 2009) dos quais 20% nos homens e 38% nas mulheres (Bondy M *et al.*, 1996).

As meninges são constituídas por 3 camadas distintas: dura mater, aracnóide e pia mater, sendo as duas últimas conhecidas por leptomeninges (Figura 1). É de salientar que a aracnóide contém 2 populações de células, um subgrupo que segue de perto a dura mater e é formado por células da barreira aracnóide, e um outro subgrupo constituído por células trabeculares aracnóides que unem o espaço subaracnóide à pia mater. A aracnóide é avascular, mas o fornecimento de sangue à dura é de importância clínica, pois os meningiomas frequentemente utilizam o aporte sanguíneo da dura adjacente.

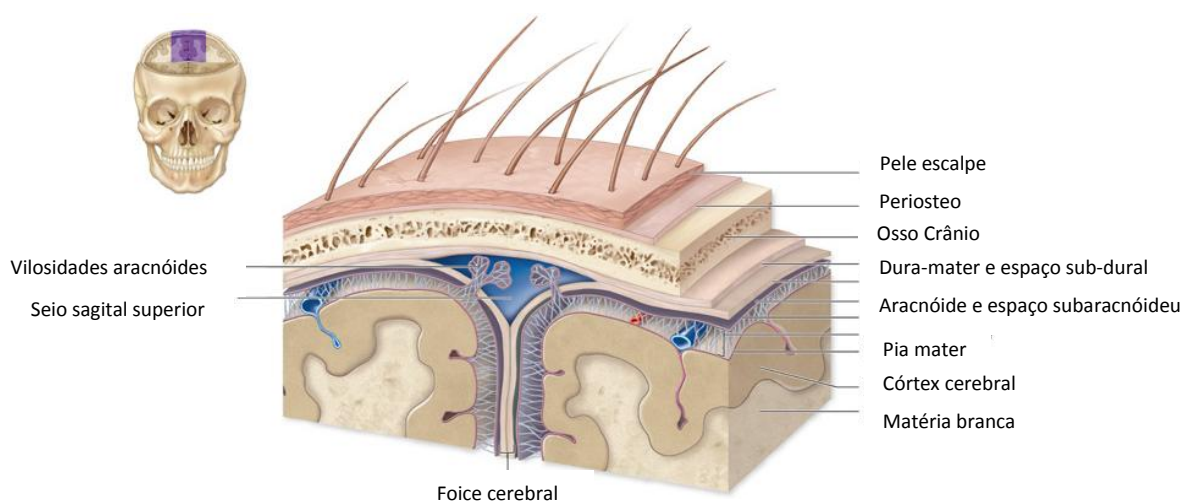


Figura 1 . Representação esquemática das meninges.

(Adaptado de <http://cienciasnaturais9.wordpress.com/>. The McGraw-Hill Companies, Inc)

A Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2000, integrou os meningiomas na categoria dos tumores das meninges, subcategoria dos tumores de células meningoteliais. A OMS contempla três graus de malignidade de meningiomas baseados em critérios patológicos, que reflectem o risco de recidiva e crescimento agressivo (Tabela I). Contudo, a agressividade e o comportamento biológico dos tumores não estão relacionados apenas com a histologia (Shayanfar N *et al.*, 2009). Mais de 90% dos meningiomas são benignos, de crescimento lento e correspondem ao grau I OMS, ou seja, tumores de bom prognóstico com baixo índice de recidiva (Louis ND *et al.*, 2007), constituindo 85 a 95% de todos os meningiomas operados (Sayanfar N *et al.*, 2009; Schmid S *et al.*, 2010). Além disso, os tipos histológicos mais comuns, isto é, meningotelial, transicional e fibroblástico, são habitualmente de grau I. Por outro lado, os meningiomas de maior risco de recidiva, com um curso clínico mais agressivo e associados a pior *outcome*, são classificados como grau II OMS (inclui o meningioma atípico, o de células claras e o cordóide) e grau III OMS (inclui o meningioma anaplásico, rabdóide e papilar), como representado na Tabela I. Os meningiomas malignos caracterizam-se por apresentarem metástases extraneurais distantes, mais comuns no fígado, pulmões, pleura e gânglios linfáticos e nos meningiomas anaplásicos. (Haddad G *et al.*, 2009).

Aproximadamente 20% dos meningiomas são atípicos, e entre 1 a 2,8% são anaplásicos (malignos), tendo sido reportada uma incidência anual da forma maligna de 0,17:100 000 indivíduos (Louis ND *et al.*, 2007).

Geralmente os meningiomas são tumores globulares e encapsulados que estão anexos à dura mater e comprimem o cérebro adjacente sem o invadirem (Figura 2). Contudo, a invasão da dura e respectivos seios é comum, embora bem separados da pia mater.

TABELA I.

Classificação da OMS dos Meningiomas de acordo com o tipo histológico, probabilidade de recidiva e grau de agressividade.

RISCO DE RECIDIVA E GRAU DE AGRESSIVIDADE	GRAU (OMS)
Meningiomas com baixo risco de recidiva e crescimento agressivo	
Meningioma meningotelial	Grau I
Meningioma fibroso (fibroblástico)	Grau I
Meningioma transicional (misto)	Grau I
Meningioma psamomatoso	Grau I
Meningioma angiomaso	Grau I
Meningioma microquístico	Grau I
Meningioma secretor	Grau I
Meningioma rico em linfócitos e plasmócitos	Grau I
Meningioma metaplásico	Grau I
Meningiomas com maior probabilidade de recidiva e/ou comportamento agressivo	
Meningioma cordóide	Grau II
Meningioma células claras (intracraniano)	Grau II
Meningioma atípico	Grau II
Meningioma papilar	Grau III
Meningioma rabdóide	Grau III
Meningioma anaplásico (maligno)	Grau III
Meningiomas de qualquer subtipo ou grau com elevado índice de proliferação e/ou invasão cerebral	

(Adaptado de Louis ND *et al.*, 2007)

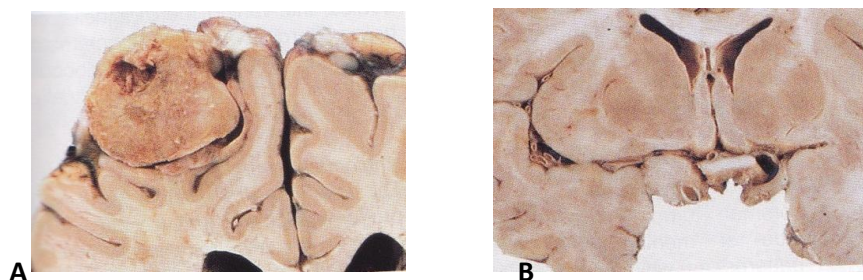


Figura 2 . Aspecto macroscópico dos meningiomas

A) Meningioma parassagital que comprime o lobo parietal subjacente

B) Meningioma da asa medial do esfenóide a envolver a artéria carótida

(Adaptado de Louis ND *et al.*, 2007)

A localização mais frequente dos meningiomas intracranianos é nas convexidades cerebrais, apresentando a seguinte distribuição: convexidade (35%), parassagital (20%), asa do esfenóide (20%), intraventricular (5%), sela turca (3%), infratentorial (13%) e outras (4%)

(Haddad G *et al.*, 2009). Os meningiomas podem também ter uma localização intra-espinhal ou orbitária. Salienta-se que as formas atípicas e anaplásicas são mais comuns na foice e nas convexidades laterais.

Para o diagnóstico diferencial e caracterização dos meningiomas, a imunohistoquímica é fundamental. Estes tumores têm habitualmente imunorreactividade para a vimentina e antígeno epitelial de membrana.

A ocorrência de meningiomas na população varia de 2,3 a 5,5 por 100 000 indivíduos, dependendo do tipo de dados incluídos (Haddad G *et al.*, 2009). No entanto, a incidência real não é bem conhecida, uma vez que a maior parte destes tumores são clinicamente “silenciosos”, permanecendo incógnitos ou diagnosticados acidentalmente (Schneider B *et al.*, 2005).

Os meningiomas são mais frequentes em indivíduos de meia-idade e em idosos, com um pico durante a 6ª e 7ª década de vida (Louis ND *et al.*, 2007). Sabe-se que a incidência dos meningiomas aumenta com a idade (Bondy M *et al.*, 1996; D’Andrea G *et al.*, 2005), sendo inferior a 4 por 100 000 em indivíduos com idade inferior a 50 anos, e de 7 a 10 por 100 000 indivíduos com idade superior a 50 anos (Sacko O *et al.*, 2007). Assim, nos países industrializados, com maior esperança de vida e melhores meios de diagnóstico, os doentes são cada vez mais operados em idades avançadas. Existem estudos publicados que reportam séries de doentes com meningiomas operados na nona década de vida, com valores de morbimortalidade muito dispares, e que demonstram que a idade não é um obstáculo insuperável à cirurgia, quando adequadamente controlados os factores de risco (D’Andrea G *et al.*, 2005; Sacko O *et al.*, 2007). É fundamental uma selecção criteriosa dos idosos para cirurgia.

A maioria dos estudos mostra uma predominância dos meningiomas nas mulheres com um *ratio* mulher:homem de 2,2:1 (Aghi MK *et al.*, 2007). No estudo de Manitoba (1980-1985), a incidência para os meningiomas foram de 1,5 por 100000 e 3,1 por 100000 para homens e mulheres, respectivamente. A preponderância de meningiomas no sexo feminino acentua-se com a idade, podendo estar relacionada com as hormonas sexuais femininas, estrogénios e progesterona, que podem estimular o seu crescimento (Aghi MK *et al.*, 2007). Quando os tumores se associam a síndromes hereditários ocorrem em indivíduos mais jovens e sem prevalência dos sexos. A literatura sugere que as formas atípicas e anaplásicas predominam no sexo masculino (Louis ND *et al.*, 2007). Segundo os resultados do estudo de Aghi MK *et al.* (2007), existe aumento da prevalência de obesidade em homens submetidos a craniotomia para exérese de meningioma, sugerindo aumento da incidência destes tumores em homens obesos.

Apesar da generalidade dos meningiomas terem crescimento lento, podem produzir sintomas e sinais neurológicos por compressão de estruturas adjacentes, apresentando défices variáveis em função da sua localização intra-craniana. A hemorragia intracraniana espontânea, mimetizando acidentes vasculares cerebrais, raramente está associada a meningiomas (Bosnjak R *et al.*, 2005; Martínez-Lage JF *et al.*, 1991), apresentando uma incidência de 1,3% de todos os meningiomas *versus* 3,9% da totalidade dos tumores cerebrais (Kim DG *et al.*, 2000) e elevada mortalidade. No entanto, não é conhecido o mecanismo subjacente nem a causa da taxa pouco frequente desta ocorrência, contudo a hipótese de ruptura da rede vascular anómala do meningioma é o mecanismo fisiopatológico mais aceite (Bosnjak R *et al.*, 2005; Kim DG *et al.*, 2000).

A etiologia dos meningiomas não é totalmente conhecida. A literatura aponta como possíveis causas os traumatismos cranianos, as infecções virais, a radiação ionizante, a

predisposição individual, ou outros processos intracranianos (por exemplo, gliomas, abscessos, aneurismas), as hormonas sexuais e as neoplasias mamárias (Bondy M *et al.*, 1996; Schneider B *et al.*, 2005). Apesar dos meningiomas serem considerados tumores potencialmente sensíveis a hormonas, o papel das hormonas sexuais na patogénese destes tumores ainda não está clarificada. Existem evidências de que a progesterona possa contribuir para o crescimento e recidiva dos meningiomas (Shayanfar N *et al.*, 2009), devido à elevada incidência destes tumores no sexo feminino, à possível correlação com o cancro da mama, à presença de receptores de estrogénios e progesterona em alguns meningiomas e às alterações do seu tamanho durante a gravidez e ciclo menstrual (Bondy M *et al.*, 1996).

As alterações genéticas dos meningiomas têm sido intensamente estudadas, embora ainda não sejam totalmente conhecidas. Contudo, é reconhecido que as variações no braço longo do cromossoma 22 têm um papel essencial no desenvolvimento dos meningiomas (Haddad GF *et al.*, 2009), predominantemente nos subtipos atípicos e anaplásicos.

Os exames imagiológicos usualmente realizados no diagnóstico e caracterização de meningiomas intracranianos são a Tomografia Computorizada (TC) e a Ressonância Magnética (RNM) (Figura 3), mas por vezes as imagens obtidas podem mimetizar outros tipos de neoplasias ou metástases.

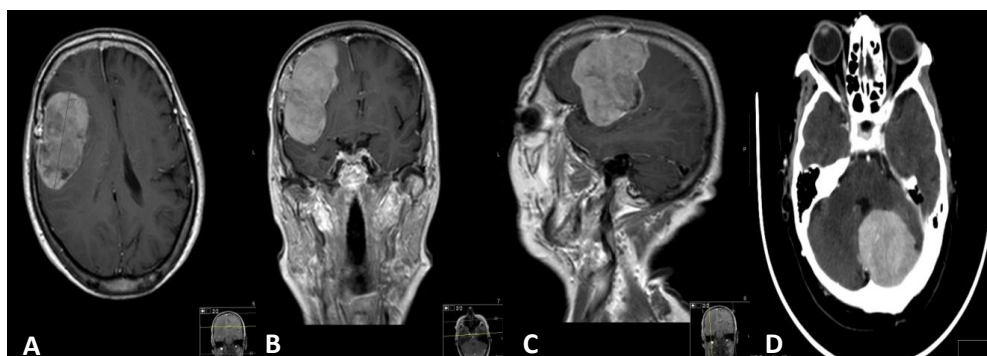


Figura 3 . Exames imagiológicos de meningiomas

A) RNM axial T1 com gadolínio; B) RNM coronal T1 com gadolínio; C) RNM sagital T1 com gadolínio; D) TC com contraste.

2. Tratamento, Evolução e Complicações

O tratamento dos meningiomas não é consensual, nem é conhecido o ideal. Habitualmente a cirurgia aberta *standard* é indicada para grandes meningiomas e/ou sintomáticos com o objectivo de remoção total do meningioma e preservação das funções (Figura 4). O sucesso da cirurgia depende da sua localização, distribuição, acessibilidade e vascularização (Ohigashi Y *et al.*, 2001). É também relevante salientar que os meningiomas podem ser muito vascularizados (Dismore J *et al.*, 2002), e que a cirurgia tende a necessitar de extensa dissecação de osso e tecidos, factores que contribuem para o elevado risco hemorrágico (Cage TA *et al.*, 2009). Em alguns casos deverá ser feita embolização das artérias nutritivas pré-operatoriamente, para minimizar as perdas hemorrágicas, a instabilidade hemodinâmica intra-operatória (Ohigashi Y *et al.*, 2001) e a duração da cirurgia, constituindo a embolização um adjuvante da cirurgia eficaz e seguro (Waldron JS *et al.*, 2011). Actualmente, também podem ser realizadas técnicas de microcirurgia e radiocirurgia. A conduta conservadora de *follow-up* clínico e imagiológico (por TC ou RNM) também é uma opção para os meningiomas assintomáticos, de pequenas dimensões e/ou achados acidentalmente.

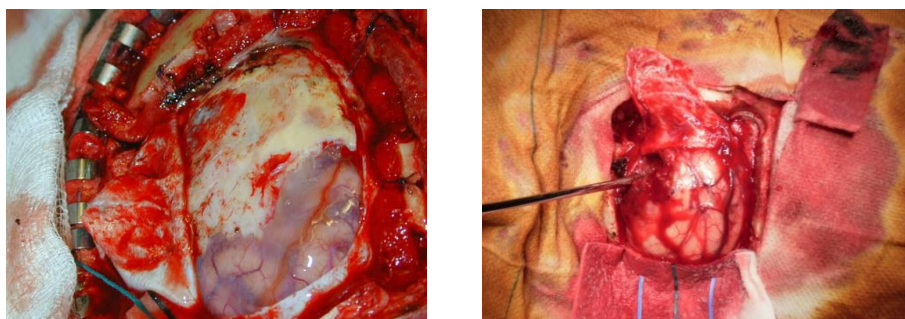


Figura 4
Ressecção cirúrgica de meningioma.

A recidiva do meningioma após ressecção, aparentemente completa, é um dos problemas mais relevantes na terapêutica cirúrgica (Shayanfar N *et al.*, 2009).

Os hematomas pós-operatórios (HPO) são complicações comuns nos meningiomas, frequentemente associadas a disfunção neurológica severa ou morte em doentes neurocirúrgicos (Gerlach R *et al.*, 2002), tendo os doentes idosos um risco aumentado (Gerlach R *et al.*, 2004). Além das complicações hemorrágicas, os meningiomas têm também maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos (Cage TA *et al.*, 2009), ou seja, existe uma variedade de alterações da hemostase, desde Coagulação Intravascular Disseminada (CID) à Trombose Venosa Profunda (TVP). As causas destas alterações foram inicialmente atribuídas às neoplasias cerebrais ou à cirurgia propriamente dita. Assim, a hemostase adequada é fundamental para prevenir a ocorrência de HPO, activação da coagulação e/ou da actividade fibrinolítica e, deste modo, prevenir as complicações hemorrágicas e/ou tromboembólicas.

O prognóstico na generalidade dos meningiomas depende da extensão da ressecção, sendo bom se for efectuada ressecção completa, com algumas séries a reportar recidiva de 20% aos 20 anos (Louis ND *et al.*, 2007). No entanto, é consensual que o *outcome* clínico dos meningiomas depende do tamanho, extensão de invasão, localização, envolvimento de outras estruturas, acessibilidade, tipo histológico e perícia do cirurgião (Schmid S, *et al.*, 2010). O grau e tipo histológico são os factores morfológico preditivos mais úteis de recidiva. Deste modo, os meningiomas benignos têm uma taxa de recidiva de 7-25%, os atípicos de 29-52% e os anaplásicos de 50-94% (Louis ND, *et al.*, 2007). As formas histológicas malignas e com índices de proliferação elevados, estão associadas a comportamento agressivo e menor taxa de sobrevivência.

2.1. Alterações Hematológicas

As alterações da hemostase em pacientes com cancro têm sido extensamente descritas. As coagulopatias resultantes incluem estados de hipercoagulabilidade, CID aguda e crónica e fibrinólise primária. Contudo, a ocorrência de coagulopatia completa raramente tem sido reportada em associação com tumores cerebrais, apesar de múltiplos estudos clínicos terem demonstrado frequentes alterações nos parâmetros hemostáticos, em portadores de tumores cerebrais.

Alguns achados específicos têm sido incluídos como aumento da adesividade plaquetar, hiperfibrinogénemia, encurtamento do tromboelastograma, redução dos níveis dos factores II, V e VII, e aumento da fibrinólise. Alterações similares originando coagulopatia foram demonstradas (Sawaya RE *et al.*, 1992; Gerlach R *et al.*, 2002; Eom KS *et al.*, 2008).

Vários graus de CID têm sido reconhecidos como potencial complicação de traumatismos cranianos. Os tumores cranianos são raramente responsáveis por distúrbios hemostáticos, mas no entanto, existe um estado de hipercoagulabilidade em todos os doentes oncológicos, apesar da incidência de CID aguda ser consideravelmente baixa. A mortalidade associada a CID a complicar cirurgia de tumor cerebral é muito alta. (Eom KS *et al.*, 2008).

A CID é uma síndrome clínico-patológica, que se caracteriza pela activação sistémica da coagulação, por factores procoagulantes que são introduzidos e/ou produzidos no sangue em múltiplas situações patológicas (Tabela II). Daqui resulta a formação e deposição de fibrina, originando trombos em vários órgãos, contribuindo para o desenvolvimento de falência multi-orgânica (Kusuma B *et al.*, 2009; Levi M, 2004; Taylor FB *et al.*, 2001).

TABELA II - Principais causas de CID

Sépsis/ infecção severa (qualquer microrganismo)
Trauma (ex: politraumatizados, neurotraumatizados, embolia gorda)
Destruição de órgãos (ex: pancreatite severa)
Malignidade
- tumores sólidos
- neoplasias mieloproliferativas/linfoproliferativas
Complicações obstétricas (embolia de líquido amniótico, placenta abrupta)
Anomalias vasculares (Síndrome Kasabach-Merritt, aneurisma vascular grandes)
Falência hepática severa
Reacções imunológicas ou tóxicas severas (cobras venenosas, fármacos, reacções transfusionais, rejeição transplantes)

(Adaptado de Kusuma B *et al.*, 2009; Taylor FB *et al.*, 2001; Levi M, 2004)

Por outro lado, a activação contínua do sistema de coagulação, leva ao consumo e depleção severa das proteínas da coagulação e das plaquetas, podendo induzir hemorragias graves, apesar da formação de microcoágulos. Assim, o doente com CID pode simultaneamente apresentar fenómenos trombóticos e hemorrágicos (Figuras 5 e 6). A International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) propôs a seguinte definição para a CID: *“Síndrome adquirida caracterizada por activação intravascular da coagulação com perda da localização, com origem em diferentes causas. Esta pode originar lesão da microvasculatura, que é suficientemente severa e pode produzir disfunção de órgão”* (Levi M, 2004; Taylor FB *et al.*, 2001).

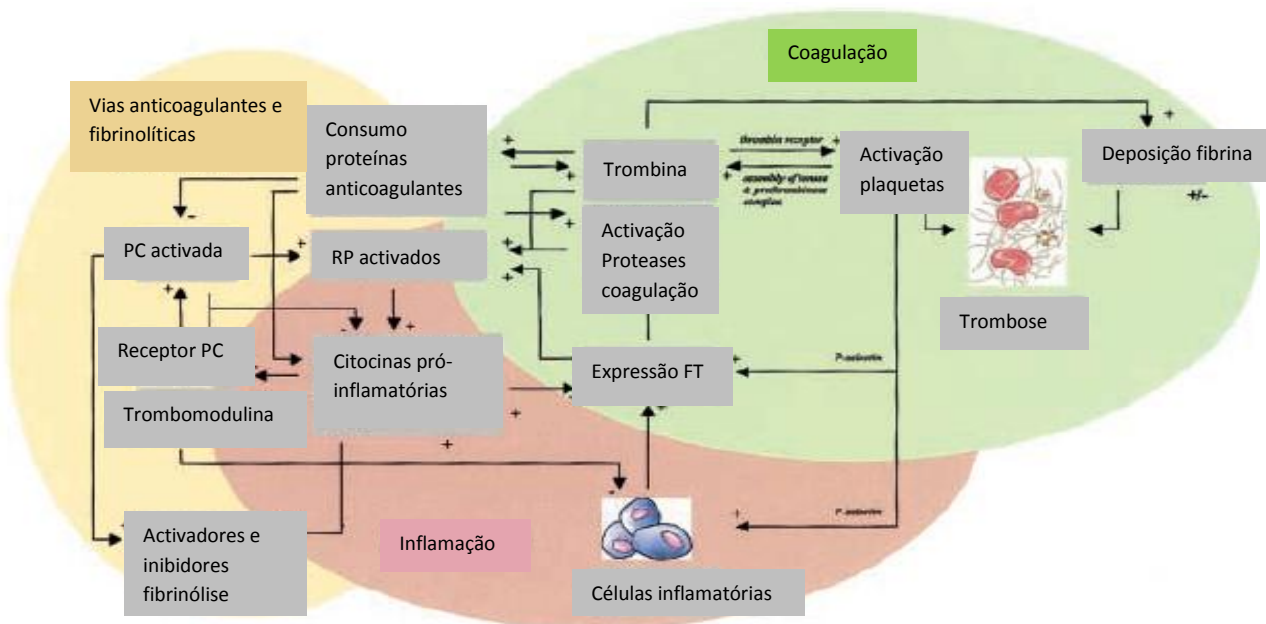


Figura 5

Mecanismos fisiopatológicos envolvidos na CID

A figura mostra a existência de uma associação estreita entre o sistema pró-coagulante, anti-coagulante e fibrinolítico e a inflamação. FT- Factor Tecedor; RP- receptores de proteases; PC- proteína C (adaptado de Levi M, 2004).

Em geral existem duas vias *major* que podem causar CID: (1) resposta inflamatória sistémica (na sépsis e trauma major), originando a activação da cadeia de citocinas inflamatórias e subsequente activação da coagulação, e/ou (2) libertação ou exposição de material procoagulante na corrente sanguínea (em neoplasias ou situações obstétricas) (Tabela II).

Em suma, e de acordo com o Subcommittee da ISTH, a CID é diagnosticada em associação com os seguintes eventos clínicos e fisiopatológicos (Figuras 5 e 6):

- ❖ Iniciação de resposta inflamatória massiva generalizada ou localizada com libertação de proteases, citocinas e hormonas do hospedeiro a partir de múltiplos tipos de células inflamatórias e vasculares, originando lesão extensa do endotélio microvascular;

- ❖ Vasodilatação, extravasamento dos capilares e choque;
- ❖ Activação das vias de coagulação e produção excessiva de trombina, com formação de microtrombos localizados e em locais remotos à lesão inicial, originando isquémia ou disfunção múltipla de órgão;
- ❖ Consumo e depleção severa de plaquetas e factores de coagulação originando hemorragias (Taylor FB *et al.*, 2001).

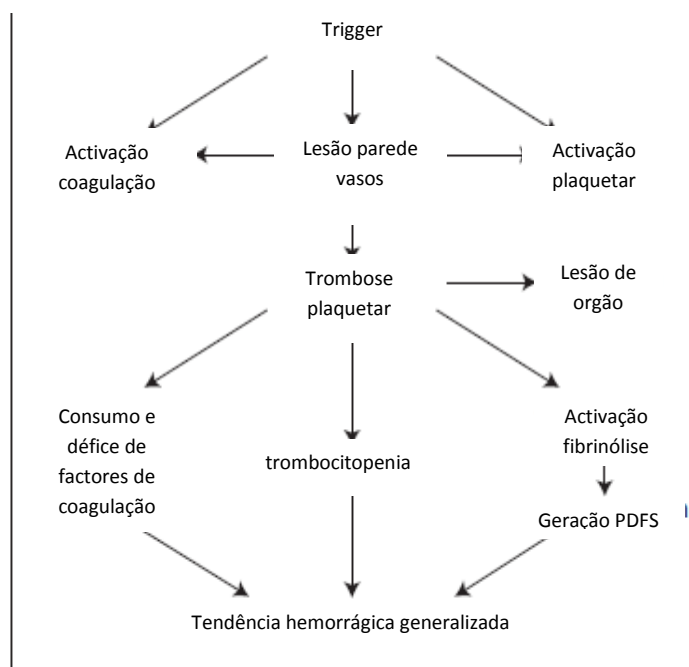


Figura 6

Patogénese e consequências da CID. PDFs - Produtos de degradação da fibrina.

(Adaptado de Hoffbrand AV *et al.*, 2006).

Deste modo, vários mecanismos podem ocorrer simultaneamente na CID. A deposição excessiva de fibrina resulta, por um lado, da produção de trombina mediada pelo factor tecidual e, por outro lado, pela insuficiência dos mecanismos anticoagulantes fisiológicos, como a antitrombina III, a proteína C e S. Além disso, a inibição da fibrinólise endógena pode

também contribuir para o aumento de fibrina (Levi M, 2004). De facto, a hiperfibrinólise mediada pelo aumento da libertação do activador do plasminogénio tecidular pelas células endoteliais, é seguida de rápida libertação do inibidor 1 do activador do plasminogénio (PAI 1), que suprime a fibrinólise. Contudo, em algumas formas excepcionais de CID, a actividade fibrinolítica pode estar aumentada e contribuir para hemorragia (Saba HI *et al.*, 2006).

Para Saba HI *et al.* (2006), a CID é um fenómeno trombo-hemorrágico bifásico com trombose e hemorragia. Como referido, inicialmente há um estado de hipercoagulabilidade, por activação da cascata da coagulação com depleção dos anticoagulantes naturais, produção de citocinas pró-inflamatórias e anomalias da via fibrinolítica. A progressão deste estado de hipercoagulabilidade pode originar depleção dos factores de coagulação e plaquetas pela sua utilização, podendo originar uma diátese hemorrágica (coagulopatia de consumo).

Vários factores de risco predis põem os doentes ao desenvolvimento de CID durante procedimentos cirúrgicos (Urbanowicz JH *et al.*, 1989). O próprio estímulo cirúrgico é um factor desencadeante de DIC, embora seja usualmente auto-limitada e apenas ocasionalmente necessite de terapêutica. Pode resultar de lesão das células endoteliais e/ou por lesão directa dos eritrócitos e trombocitose com libertação de factores activadores da coagulação (Eom KS *et al.*, 2008).

O trauma severo, em particular com lesões cerebrais, é uma causa de CID bem reconhecida e resulta da libertação para a circulação de Factor Tecidular (FT). Neste caso, a libertação de FT pelo tecido agredido para a circulação sistémica, origina activação da coagulação. O FT é uma glicoproteína transmembranar que actua como co-factor do factor VII para iniciar a cascata da coagulação (Brecknell JE *et al.*, 2006). O tecido cerebral parece ser muito rico em FT, que pode ser libertado após trauma craniano ou em doentes com tumores cerebrais, podendo desencadear a coagulação (Eom KS *et al.*, 2008).

As neoplasias, em particular os tumores sólidos como hepatoma, neoplasia do pulmão e do estômago, e os hematológicos, expressam FT na superfície das suas células tumorais, podendo originar CID (Brecknell JE *et al.*, 2006; Labelle CA *et al.*, 2005). O mecanismo pelo qual a coagulação é desencadeada pelas neoplasias é mal conhecido. As células tumorais produzem diferentes moléculas procoagulantes, incluindo o factor tecidular e a cisteína protease (um procoagulante cancerígeno com propriedades activadoras do factor X). Por outro lado, alguns tumores caracterizam-se por aumento da actividade fibrinolítica (Levi M, 2004).

Há um vasto espectro de manifestações clínicas da CID, desde um quadro ligeiro, clinicamente insignificante, com diminuição da contagem de plaquetas e prolongamento sub-clínico da coagulação (CID crónica ou compensada), até um quadro fulminante de activação extrema da cascata da coagulação (CID aguda ou descompensada) (Saba HI *et al.*, 2006). Classicamente, alguns autores classificam a CID em aguda, quando se apresenta essencialmente com complicações hemorrágicas e em CID crónica, se predominam as manifestações trombóticas (Kitchens CS, 2009).

O diagnóstico de CID é feito fundamentalmente atendendo à situação e manifestações clínicas e aos resultados laboratoriais. As manifestações clínicas podem ser hemorrágicas (locais de punção/feridas, mucosas) ou trombóticas (lesões cutâneas, insuficiência renal, gangrena das extremidades, isquémia cerebral) ou ambas, com possível disfunção de órgão associada. Contudo, nenhum teste é suficientemente sensível e específico para estabelecer o diagnóstico de CID (Levi M, 2004; Saba HI *et al.*, 2006). O Comité Científico de CID da ISTH propõe um algoritmo diagnóstico para calcular o *score* de CID (Tabela III), de acordo com parâmetros laboratoriais, que deverá ser repetido no *follow-up* (Saba HI *et al.*, 2006; Taylor FB *et al.*, 2001). A tabela III apresenta o Sistema de Score ISTH para o diagnóstico de CID (Taylor FB *et al.*, 2001).

Na prática clínica o diagnóstico de CID pode ser feito pela combinação da contagem de plaquetas, tempo de trombina (TP) e trombolastina parcial activada (TTPa), medição de um ou dois factores de coagulação ou inibidores (como antitrombina) e pelos produtos de degradação de fibrina (PDFs). As plaquetas como são muito sensíveis à subida da trombina, perante um ligeiro aumento desta é estimulada a adesão e agregação plaquetar, desencadeando o seu consumo e consequente diminuição precoce do número de plaquetas circulantes (Saba HI *et al.*, 2006). Também a determinação da presença de fibrina (directa ou indirectamente pelos produtos da sua degradação (PDF)) é útil no estabelecimento da formação de fibrina intravascular (Taylor FB *et al.*, 2001). A avaliação dos PDFs é importante no diagnóstico de CID, tem elevada sensibilidade, mas pouca especificidade. Salienta-se que valores analíticos seriados têm maior utilidade que valores únicos (Levi M, 2004).

TABELA III
Sistema de Score para diagnóstico de CID de acordo com o ISTH

Testes laboratoriais	Resultados	Score
Plaquetas (células/ μ L)	>100.000	0
	50-100.000	1
	<50.000	2
Fibrinogénio e marcadores relacionados com fibrinogénio aumentados	Nenhum	0
	Moderado aumento	2
	Marcado aumento	3
Prolongamento de TP (segundos aumentados em relação limite superior normalidade)	<3	0
	3-5,9	1
	\geq 6	2
Fibrinogénio (g/dl)	>1	0
	\leq 1	1

Se *score* \geq 5 é compatível com DIC crónica e deve repetir-se diariamente. Se *score* <5 é sugestivo de DIC aguda e deve repetir-se nos 1 a 2 dias seguintes (Adaptado de Taylor FB *et al.*, 2001).

A diminuição dos procoagulantes, do número de plaquetas e o prolongamento dos tempos de coagulação reflectem o consumo excessivo, degradação aumentada e depleção de factores de coagulação, originando hemorragia (Saba HI *et al.*, 2006). Além disso a avaliação dos factores de coagulação pode ser útil no diagnóstico de anomalias hemostáticas adicionais. O doseamento de fibrinogénio é também uma ferramenta no diagnóstico de CID, mas nem

sempre muito útil na prática. Assim fica claro que nenhum dos testes é muito específico no contexto da CID. No futuro, novos critérios deverão ser estabelecidos através de testes de coagulação mais específicos, como a antitrombina, a proteína C ou complexos trombina-antitrombina (Taylor FB *et al.*, 2001).

A CID é uma complicação potencialmente ameaçadora da vida ou fatal, constituindo um factor predictivo independente de mortalidade em doentes com sépsis e trauma severo (Levi M, 2004). A melhoria da função do órgão e a diminuição da mortalidade deve ser vista como o parâmetro de *outcome* mais relevante na CID (Taylor FB *et al.*, 2001).

O tratamento da CID não é consensual, a chave é identificar e tratar precocemente e de modo específico e vigoroso a doença subjacente (Labelle CA *et al.*, 2005; Saba HI *et al.*, 2006; Taylor FB *et al.*, 2001). Em alguns casos a CID vai resolver espontaneamente após a resolução da situação subjacente. Contudo, noutras situações (sépsis, como exemplo) pode proceder mesmo com o tratamento de suporte adequado. Assim, apesar do tratamento óptimo ainda não ter sido determinado (Saba HI *et al.*, 2006), deve basear-se no tratamento da causa subjacente e na terapêutica com hemoderivados, factores de coagulação, anticoagulantes e agentes antifibrinolíticos, se necessário.

3. Meningiomas e alterações da hemostase

Os fenómenos tromboembólicos pós-operatórios, como trombozes venosas profundas (TVP) ou tromboembolias pulmonares (TEP), têm uma elevada incidência em doentes neurocirúrgicos (Vukovich TC *et al.*, 1997), constituindo uma causa significativa de morbimortalidade nestes doentes. A razão para o elevado risco de trombose em doentes neurocirúrgicos é desconhecida. Pensa-se que sejam mecanismos possíveis: 1) o estado de

hipercoagulabilidade pré-existente em doentes com tumores cerebrais; 2) o influxo/libertação intra-operatória de substâncias tromboblásticas do tecido cerebral para a circulação e/ou 3) o enorme stress intra-operatório combinado com o prolongado período de imobilização durante e após a cirurgia. Um estudo efectuado por Payen JF *et al.* (2005), identifica como factores de risco específicos em neurocirurgia: existência de défices motores, meningiomas ou tumores malignos, grandes tumores, idade superior a 60 anos, cirurgia prolongada (mais de 4 horas) e quimioterapia (Payen JF *et al.*, 2005).

Constantini S *et al.* (2001) acreditam que uma parte significativa da agressão ao sistema da coagulação ocorre durante a cirurgia e, como tal, a estratégia profiláctica deverá ser iniciada antes da mesma. Apesar da instituição de medidas profilácticas, a incidência de TEP clinicamente evidente ocorre em cerca de 2,3 a 19% dos casos.

A associação entre as complicações tromboembólicas e a doença neoplásica é bem conhecida desde 1865, por Trousseau (Sawaya RE *et al.*, 1994) e, os doentes com tumores cerebrais, têm um risco particularmente alto para este tipo de complicações (Constantini S *et al.*, 2001; Goh KY *et al.*, 1997). No entanto, o risco de trombose depende dos vários tipos de tumores cerebrais, sendo maior nos doentes com meningiomas (72%), seguindo-se os gliomas (60%), enquanto as metástases cerebrais tem menor risco (20%) (Vukovich TC *et al.*, 1997).

No intra e no pós-operatório várias medidas têm mostrado alguns resultados na prevenção destas complicações, nomeadamente, heparina de baixa dose, heparina de baixo peso molecular (HBPM), dextranos intravenosos, compressores pneumáticos e meias de compressão elástica. Segundo Payen JF *et al.* (2005), os benefícios dos métodos mecânicos ou das HBPM na prevenção de TVP em neurocirurgia, está demonstrada (grau A) e cada método diminui o risco em cerca de 50%, apesar da duração da profilaxia não estar cientificamente

comprovada. Contudo, as preocupações com o risco de complicações hemorrágicas, faz com que o uso de algumas destas medidas não seja totalmente aceite e praticado.

O primeiro estudo prospectivo, randomizado e duplamente cego, para investigar a segurança da administração perioperatória de uma mini-dose de heparina nos doentes submetidos a craniotomia para cirurgia de tumores cerebrais supratentoriais, foi realizado por Constantini S *et al.* (2001). Os resultados obtidos mostraram que uma mini-dose de heparina, iniciada antes da cirurgia, não altera as tendências hemorrágicas destes doentes durante o intra e o pós-operatório, os benefícios superando os riscos, contudo não há consenso, e os neurocirurgiões têm alguma relutância em relação a esta medida com receio das complicações hemorrágicas. No entanto, a profilaxia ideal para a prevenção de TEP em neurocirurgia, não é ainda conhecida. O uso de meias de compressão gradual tem sido muito recomendado, e a sua eficácia aumenta com medidas coadjuvantes. Também Cage TA *et al.* (2009), publicaram um trabalho onde concluíram que a administração de enoxaparina subcutânea nas primeiras 48h após ressecção de meningioma, não aumentou o risco de hemorragia intracraniana e pode diminuir a incidência de eventos tromboembólicos pós-cirúrgicos.

Uma investigação realizada por Iberti TJ *et al.* (1994), em que são comparados os parâmetros hemostáticos entre doentes submetidos a cirurgia cerebral e abdominal, conclui que há um padrão mais pronunciado de hipercoagulabilidade pós-operatória nos doentes operados ao cérebro. Os mesmos autores sugerem a hipótese de que a restrição hídrica nos doentes neurocirúrgicos e a consequente hemoconcentração (aumento do hematócrito e osmolaridade) possam contribuir para o aumento da concentração dos factores de coagulação e maior risco de complicações tromboembólicas nestes doentes.

Em neurocirurgia, as anomalias hemorrágicas e os hematomas pós-operatórios, resultam em pior *outcome*, em 55% dos casos, e mortalidade aos 6 meses (Goh KY *et al.*,

1997). De facto, a mortalidade associada a CID, em cirurgias de tumores cerebrais, é muito alta (Eom KS *et al.*, 2008). A maioria dos investigadores acredita que a hiperfibrinólise, primária ou secundária a CID, é o mecanismo responsável pelas anomalias hemostáticas (Goh KY *et al.*, 1997). Em termos de fisiopatologia pensa-se que envolve a libertação de factores activadores de plasminogénio pelas células tumorais, ou factores tecidulares do parênquima cerebral lesado durante a cirurgia.

Como referido anteriormente, o tipo de tumor cerebral é relevante no que concerne ao tipo e risco de ocorrência de alterações da hemostase (Thoron L *et al.*, 1994). A ressecção cirúrgica de meningiomas intracranianos tem um risco acrescido de hemorragia pós-operatória, comparado com a cirurgia de outros tipos de neoplasias intracranianas (Gerlach R *et al.*, 2004). Além disso, parece existir uma correlação entre a localização tumoral e a respectiva ocorrência de complicações tromboembólicas, tendo a localização supra-selar apresentado maior risco numa população de doentes (Sawaya RE *et al.*, 1994). Além dos meningiomas induzirem alterações da coagulação, durante a cirurgia e no pós-operatório têm também um risco acrescido para hipercoagulabilidade, com ocorrência de eventos tromboembólicos que agravam muito a sua morbimortalidade (Dragoni F *et al.*, 1993; Cage TA *et al.*, 2009).

Por outro lado, vários estudos revelam aumento de tromboplastinas no córtex cerebral, da actividade fibrinolítica nas meninges e plexos coróides, da concentração de tromboplastinas e fibrinolisininas nos meningiomas e de inibidores de plasmina em alguns tumores cerebrais (Singh VP *et al.*, 1990), contribuindo para as alterações da coagulação. Outros autores referem a ocorrência de distúrbios da coagulação no peri-operatório da ressecção de meningiomas, em consequência da transfusão de grandes volumes ou pelo desenvolvimento de CID (Dismore J *et al.*, 2002).

Por outro lado, a relevância da expressão do FT nas células de meningiomas, a ocorrência de hemorragia e a natureza proliferativa destes tumores, deverá ser alvo de mais investigações (Niironen *et al.*, 2003).

4. Meningiomas e Anestesiologia

A literatura, no âmbito da abordagem anestésica específica dos meningiomas, é muito escassa. A maioria dos trabalhos relata casos clínicos de doentes com distúrbios da hemostase no peri-operatório de ressecções de meningiomas, salientando o facto destas cirurgias serem potencialmente muito sangrativas. A prática clínica é concordante e, além disso, são doentes com acessos vasculares (arteriais e venosos) de difícil punção e manuseio.

Neste trabalho foi usada a classificação da *American Society of Anesthesiology (ASA)*, que foi desenvolvida em 1941 por Meyer Saklad, com a finalidade de criar um instrumento para avaliar no pré-operatório o risco associado à anestesia e cirurgia (Miller RD *et al.*, 2009). A classificação ASA tenta atribuir um risco relativo, baseando-se apenas na história clínica e no estado físico pré-operatório do doente. De acordo com esta classificação ASA, os doentes são estratificados em 6 classes como apresentado na tabela IV.

Geralmente correlaciona-se a classificação ASA com a taxa de mortalidade peri-operatória (Aitkenhead AR *et al.*, 2007; Morgan GE *et al.*, 2006).

TABELA IV
Classificação da *Sociedade Americana de Anestesiologia*

Classe [ASA]	Descrição do doente	Taxa mortalidade
ASA I	Indivíduo saudável	0,1%
ASA II	Paciente com doença sistémica ligeira ou moderada (ex: asma ou hipertensão arterial bem controladas)	0,2%
ASA III	Paciente com doença sistémica grave não incapacitante (ex: insuficiência renal ou cardíaca que condicionam a actividade diária)	1,8%
ASA IV	Paciente com doença sistémica incapacitante que representa ameaça à vida (ex: enfarte agudo miocárdio)	7,8%
ASA V	Paciente moribundo, sem expectativa que viva nas 24h seguintes com ou sem cirurgia	9,4%
ASA VI	Doente com morte cerebral que é dador de órgãos	-
Classe E	Adicionar o sufixo da letra E nas operações de emergência	-

(Adaptado de Aitkenhead AR *et al.*, 2007).

A classificação ASA é mundialmente usada pelos anestesiológicos, contudo não é perfeita, pois não contempla factores de risco importantes como a idade, a situação clínica que motiva a cirurgia, a via aérea difícil e o tipo de cirurgia proposta (Aitkenhead AR *et al.*, 2007).

V- OBJECTIVOS

Este estudo, tem como objectivo contribuir para o melhor conhecimento e caracterização do perfil hematológico pré-operatório dos doentes com meningiomas propostos para ressecção. Pretende-se, também, estabelecer possíveis correlações entre as variáveis analisadas, de modo a consolidar estratégias de prevenção de complicações peri-operatórias.

VI- MATERIAL E MÉTODOS

População em estudo

Neste estudo retrospectivo foram incluídos, anonimamente, os dados clínicos e laboratoriais de 116 doentes submetidos a cirurgia programada de ressecção (total ou parcial) de meningioma no período de 1 de Janeiro de 2007 a 31 Dezembro de 2009 no Centro Hospital de Coimbra (CHC, EPE). Foram excluídos todos os doentes cujos processos não continham a informação clínica necessária, que estavam medicados com anticoagulantes ou anti-inflamatórios não suspensos no período mínimo recomendado, bem como, os doentes com alcoolismo crónico ou doenças com envolvimento hepático e/ou renal.

Todos os doentes foram submetidos à mesma técnica anestésica, anestesia geral balanceada, com recurso a sevoflurano, ópioides (fentanil e/ou remifentanil) e relaxantes musculares não despolarizantes (cisatracúrio) e, esporadicamente relaxantes despolarizantes (succinilcolina).

Além disso, todos os doentes, com excepção de um, foram submetidos a um protocolo de serviço para profilaxia de CID em doentes submetidos a cirurgia de ressecção de meningiomas. Este protocolo consiste na administração de duas unidades de plasma fresco congelado aquando da craniotomia e na perfusão de uma minidose de heparina (1U de heparina por kg de peso, por diluição de 2500U heparina em 50ml de soro fisiológico) desde o início da cirurgia até ao termino do pós-operatório, seguida da administração diária de enoxaparina subcutânea.

Recolha dos dados

A recolha dos dados foi realizada em duas etapas: na primeira etapa, através do Serviço de Codificação Clínica do CHC, EPE, foi identificada a amostra a estudar; na segunda etapa, já com a população de doentes definida, e com o objectivo de proceder à recolha dos dados pretendidos, foram consultados os respectivos processos clínicos arquivados no CHC, EPE e *online* através do Sistema Apoio ao Médico (SAM).

Variáveis do estudo

Foram recolhidos os dados biográficos e clínicos de relevo para o estudo em causa, nomeadamente: idade, sexo, comorbilidades, classificação ASA e localização intracraniana do meningioma.

Relativamente ao perfil hematológico/hemostático pré-operatório da população dos doentes do estudo, foram recolhidos os seguintes dados: hemoglobina, leucócitos, linfócitos, plaquetas, TP, INR, TTPa.

Os exames laboratoriais foram sempre realizados nas 24h prévias à cirurgia, e constituem as rotinas pré-operatórias feitas a todos os doentes propostos para cirurgia electiva no CHC, EPE. Para a análise dos resultados, deverão ser tidos em conta os valores de referência normais do laboratório de hematologia e hemostase no CHC, EPE que são os seguintes: hemoglobina mulher 12,5-16 g/dl e homem 13-17,5g/dl; plaquetas 150-400 000/ μ L; TP > 14 segundos; aPTT entre 25 e 37 segundos e fibrinogénio entre 156 e 400mg/dl.

Foram também recolhidos dados pós-operatórios, nomeadamente os resultados do relacionados com o estudo neuroanatomo-patológico das peças operatórias, a ocorrência de complicações e a sobrevivência (vivos ou mortos).

Análise estatística

Neste estudo, retrospectivo e observacional, realizou-se uma análise descritiva das variáveis contínuas, recorrendo à média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme o mais apropriado. As variáveis categóricas foram descritas por intermédio de frequências absolutas e relativas. Perante uma comparação de dois grupos utilizou-se o teste T para comparação de médias, o teste Mann-Whitney para comparar medianas, o teste Qui-Quadrado ou Exacto de Fisher para comparação de proporções. Para comparações com mais de dois grupos utilizou-se a ANOVA, o teste Kruskal-Wallis e o teste Qui-Quadrado para a comparação de proporções. As comparações múltiplas foram realizadas usando o teste de Tukey ou o teste Mann-Whitney recorrendo ao ajuste do nível de significância pelo método de Bonferroni. Os preditores de complicações foram determinados pela construção de um modelo de regressão logística. Na análise estatística foi utilizada a versão 13.0 do SPSS® .

VII-RESULTADOS

Caracterização da amostra

A amostra analisada inclui 116 doentes cuja distribuição segundo o sexo, idade, comorbilidades e classificação ASA é apresentada na Tabela V.

TABELA V
Caracterização da população em relação ao sexo, idade, comorbilidades e classificação ASA.

Variável	n = 116	%
Sexo		
Masculino	33	28,4
Feminino	83	71,6
Idade		
Média ± DP	64 ± 12	-
mínima	26	-
máxima	84	-
Grupos etários		
≤45 anos	9	7,8
45-65 anos	57	49,1
≥65 anos	50	43,1
Comorbilidades		
Sem	8	6,9
1 patologia	38	32,8
2 patologias	31	26,7
≥ 3 patologias	39	33,6
Classificação ASA		
ASA I	9	7,8
ASA II	67	57,8
ASA III	39	33,6
ASA IV	1	0,9

(DP-Desvio padrão)

Como se verifica na tabela V, a maioria dos doentes pertencia ao sexo feminino (71,6%), tinha mais de 45 anos de idade, apresentava duas ou mais comorbilidades e era maioritariamente da classe ASA II (57,8%) e III (33,6%).

As comorbilidades nos doentes da amostra, estão representadas na Figura 7. Como se observa nesta figura, as patologias identificadas nestes doentes com meningiomas são múltiplas e diversificadas, destacando-se a hipertensão arterial (27%).

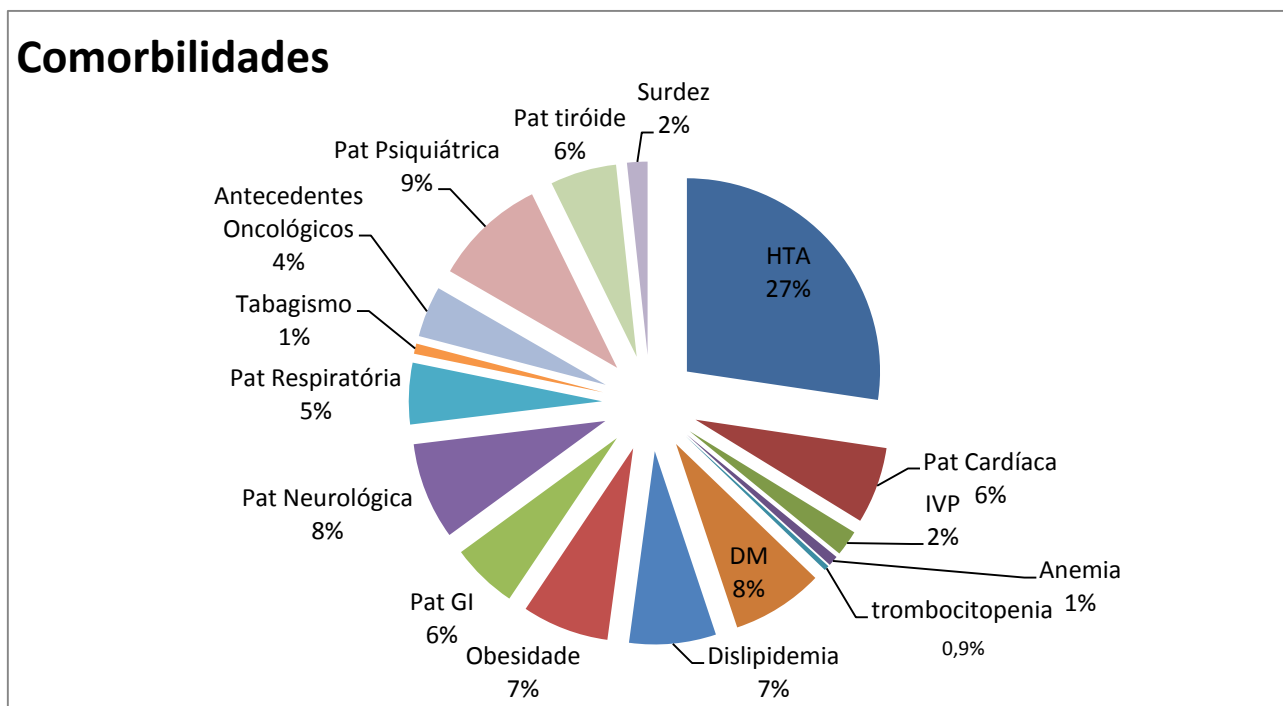


Figura 7

Distribuição das comorbilidades apresentadas pelos doentes

Foram analisados 116 doentes. É de salientar que a patologia cardíaca inclui disritmias, valvulopatias, doença coronária e história de enfarte agudo do miocárdio. A patologia respiratória inclui asma e bronquite. A patologia neurológica inclui história de AVC, cefaleias, enxaqueca, demência, epilepsia e síndrome vertiginoso. A patologia psiquiátrica inclui síndrome depressivo e ansiedade (HTA- Hipertensão Arterial; IVP- Insuficiência venosa periférica; DM- Diabetes Mellitus; Pat GI- Patologia Gastrointestinal).

Caracterização dos meningiomas

Todos os doentes da amostra tinham meningiomas intracranianos, cuja localização e caracterização segundo o tipo histológico e grau OMS, se encontra sistematizada na tabela VI.

TABELA VI

Caracterização dos meningiomas quanto à localização intracraniana, tipo histológico e grau OMS

VARIÁVEL	n = 116	%
Localização		
Asa do esfenóide	8	6,9
Base do crânio	5	4,3
Convexidade	72	62,1
Foíce	5	4,3
Fossa posterior	9	7,8
Parassagital	9	7,8
Selar/parasselar	6	5,2
Orbitário	2	1,7
Tipo histológico		
Meningotelial	24	20,7
Meningotelial/transicional	1	0,9
Fibroblástico	32	27,6
Transicional	25	21,6
Angiomatoso	4	3,4
Microquístico	2	1,7
Secretor	8	6,9
Cordóide	2	1,7
Atípico	15	12,9
Rabdóide	3	2,6
Grau OMS		
Grau I	89	76,7
Grau II	24	20,7
Grau III	3	2,6

De acordo com esta tabela, a maior parte dos meningiomas dos doentes era de grau I (76,7%), tinha localização na convexidade (62,1%) e o tipo histológico predominante era o fibroblástico, seguido do tipo transicional e meningotelial. Dos meningiomas localizados na convexidade, 58,3% têm distribuição frontal, 11,1% temporal, frontoparietal 9,7%, parietal 8,3%, parietoccipital 5,6%, frontotemporal 4,2% e occipital 2,8% (Figura 8).

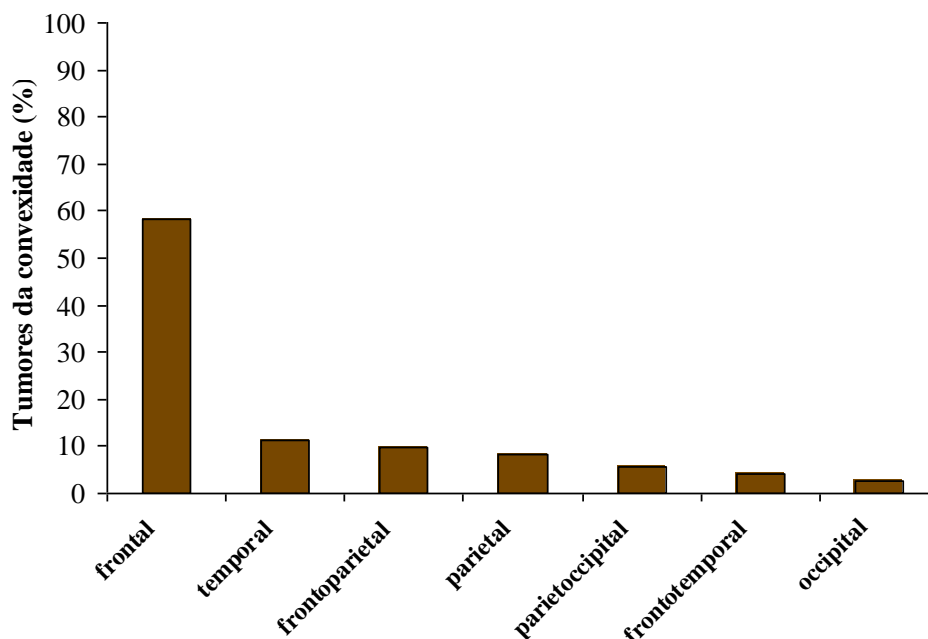


Figura 8

Distribuição dos tumores da convexidade nos doentes propostos para cirurgia de ressecção de meningioma

Na caracterização dos meningiomas não foi possível, como era inicialmente pretendido, incluir o tamanho dos tumores pois uma parte significativa dos doentes não continha as dimensões discriminadas nos registos clínicos nem os exames imagiológicos disponíveis no processo individual/electrónico.

Caracterização laboratorial

Todos os doentes incluídos no estudo realizaram, no pré-operatório, uma revisão hematológica cujos valores analisados se encontram sistematizados na tabela VII.

Tabela VII.

Caracterização laboratorial pré-operatória dos doentes propostos para cirurgia de ressecção de meningioma.

PARÂMETROS (unidades)	VALOR (n = 116)	Sexo Masculino (n= 33)	Sexo Feminino (n= 83)
Hemoglobina (g/dl)			
Média ± DP	14,0 ± 1,5	14,8±1,8	13,7±1,2
Mínimo	9,9	9,9	10,4
Máximo	17,3	17,3	16,9
Leucócitos (10³/μL)			
Média ± DP	8,65 ± 3,53	-	-
Mediana (P25-P75)	7,54 (6,13-9,89)	8,04(6,87-10,31)	7,30(5,97-9,72)
Mínimo	4,37	4,48	4,37
Máximo	19,80	16,70	9,72
Linfócitos (10³/μL)			
Média ± DP	1,83 ± 0,72	1,57±0,77	1,93±0,68
Mínimo	0,44	0,44	0,59
Máximo	4,31	3,62	4,31
Plaquetas (10³/μL)			
Média ± DP	254 ± 69	219±49	268±71
Mínimo	93	93	129
Máximo	418	323	418
<150	7 (6,0 %)	-	-
150-400	105 (90,5 %)	-	-
>400	4 (3,4%)	-	-
TP (segundos)			
Média ±DP Doente	11,3 ± 0,9	-	-
Mediana (P25-P75)	-	11(11-12)	11(11-12)
Média ±DP Controlo	11,7 ± 0,5	-	-
INR			
Média ± DP	1,0 ± 0,07	-	-
Mediana (P25-P75)	1,0	1,0(1,0-1,0)	1,0(0,9-1,0)
TTPa (segundos)			
Média ± DP Doente	29,7 ± 1,2	-	-
Doente <25 ou >37	27 (23,3%)	-	-
Média ±DP Controlo	20,0 ± 4,7	-	-
Mediana (P25-P75)	-	29 (25-32)	29(25-32)

(DP-Desvio Padrão; TP – Tempo de protombina; INR - Índice Internacional Normalizado; TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcial activado).

Ao analisar a tabela anterior (Tabela VII) verificou-se que os 116 doentes incluídos no estudo, não apresentam, em média, alterações significativas dos parâmetros analíticos avaliados no pré-operatório. No entanto, verificou-se na figura 9 que 14,7% (n=17) dos doentes tinham anemia (5 homens e 12 mulheres) e 6% dos doentes apresentaram trombocitopenia. Além disso, encontrou-se alteração do TP e do TTPa em 1,7% e 23,3% dos doentes, respectivamente. Dos doentes com alteração dos tempos de coagulação, apenas 1,7%

dos doentes (2 doentes) apresentaram aumento do TP e 2,6% do TTPa, enquanto que 20,7% dos doentes evidenciaram diminuição do TTPa (Figura 10).

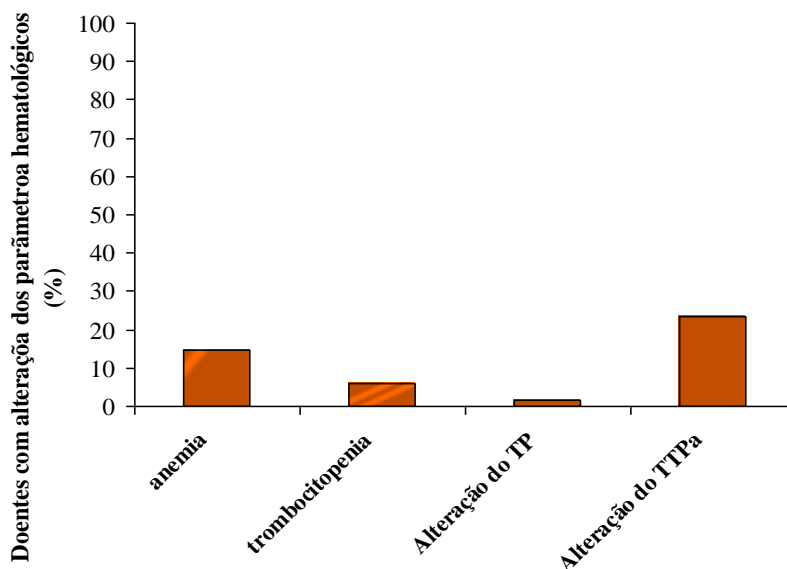


Figura 9

Análise das alterações dos parâmetros hematológicos nos doentes propostos para cirurgia de ressecção de meningioma
Os resultados estão expressos em percentagem (%).

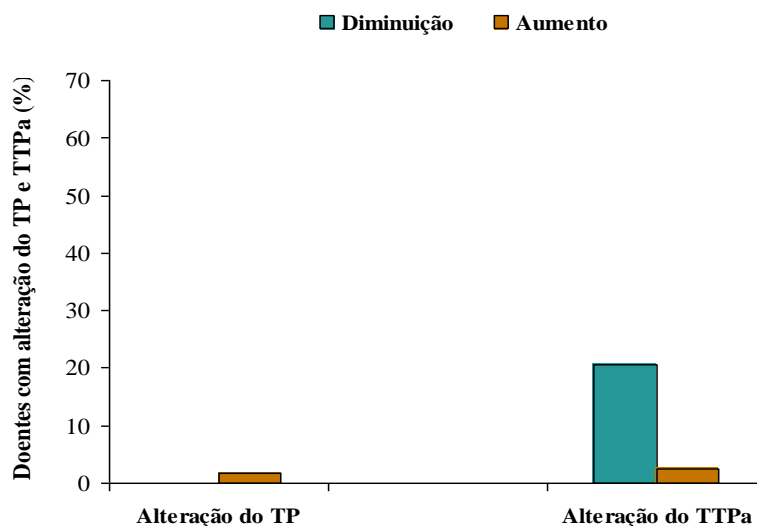


Figura 10 . Análise das alterações da coagulação nos doentes propostos para cirurgia de ressecção de meningioma

Estão representados os doentes com aumento e/ou diminuição do tempo de protrombina (TP) e tempo de Tromboplastina parcial activado (TTPa). No caso do TP estão representados os doentes com valor ≥ 3 segundos e a do TTPa inferior a 25 seg ou superior a 37 seg. Os resultados estão expressos em percentagem (%).

Avaliação da influência do sexo

A análise comparativa dos parâmetros referenciados anteriormente foi também efectuada tendo em atenção o sexo dos doentes (Tabela VIII). Verificou-se que 71,6% são mulheres, apresentavam uma média de idades inferior à dos homens, e a maior parte encontrava-se no grupo etário entre 45-65 anos (57,8%). Contudo, nos homens os meningiomas foram mais operados em idade superior a 65 anos (69,7%).

Quanto ao número de comorbilidades não existiu diferença estatisticamente significativa entre os sexos. No entanto, houve uma maior percentagem de mulheres com mais de três comorbilidades (36,1%), enquanto que 42,4% dos homens apenas tinha uma comorbilidade.

Quanto à classificação ASA, verificaram-se diferenças entre homens e mulheres. Esta diferença é mais marcada na classe ASA III e IV com maior incidência nos homens em relação às mulheres (48,5% versus 27,7% e 3,0% e 0%, respectivamente). Pelo contrário, nas mulheres predominou a classe ASA II (62,7% versus 45,5%).

Tabela VIII

Variação da idade, comorbilidades e classificação ASA de acordo com o sexo, na população de doentes propostos para cirurgia de ressecção de meningioma.

	Sexo Masculino	Sexo Feminino	Total
Número doentes	33	83	116
Idade			
Média ± DP	68±11	62±12	64±12
Mediana (P25-P75)	71 (61-77)	62 (56-71)	64 (57-73)
Mínima	28	26	26
Máxima	81	84	84
Grupos etários			
≤45 anos	1 (3,0%)	8 (9,6%)	9 (7,8%)
45-65 anos	9 (27,3%)	48 (57,8%)	57 (49,1%)
≥65 anos	23 (69,7%)	27 (32,5%)	50 (43,1%)
Comorbilidades			
Sem	1 (3,0%)	7 (8,4%)	8 (6,9%)
1 patologia	14 (42,4%)	24 (28,9%)	38 (32,8%)
2 patologias	9 (27,3%)	22 (26,5%)	31 (26,7%)
≥ 3 patologias	9 (27,3%)	30 (36,1%)	39 (33,6%)
Classificação ASA			
I	1 (3,0%)	8 (9,6%)	9 (7,8%)
II	15 (45,5%)	52 (62,7%)	67 (57,8%)
III	16 (48,5%)	23 (27,7%)	39 (33,6%)
IV	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1 (0,9%)

(DP- Desvio padrão)

Quando analisadas as diferenças em termos laboratoriais, verificou-se que as mulheres apresentaram valores inferiores de hemoglobina ($p=0,004$) e superiores de plaquetas ($p<0,001$) e de linfócitos ($p=0,01$). Em relação aos outros parâmetros laboratoriais, tipos histológicos, grau OMS, complicações e mortalidade não se identificaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela VII).

Avaliação da influência da idade

Posteriormente, foram analisados os mesmos parâmetros dividindo a população do estudo em três grupos etários, com idade inferior a 45 anos, entre 45 e 65 anos e superior a 65 anos, cujos resultados estão descritos na tabela IX. Como se observa nesta tabela, a classe ASA I foi mais frequente nos doentes mais jovens (<45 anos), ASA II nos doentes com idade compreendida entre os 45 e 65 anos, e ASA III nos doentes mais idosos (>65 anos).

Em relação aos parâmetros laboratoriais analisados identificaram-se distribuições distintas das plaquetas, TTPa, leucócitos e linfócitos pelos 3 grupos etários ($p < 0,05$). É de salientar, que o número de plaquetas ($p < 0,001$) e o TTPa ($p < 0,002$) diminui, os leucócitos aumentam ($p = 0,043$) e os linfócitos diminuem ($p = 0,010$) à medida que a idade aumenta, tendo significado estatístico. Verifica-se ainda, uma correlação entre a alteração do TTPa e a idade dos doentes, sendo no grupo dos doentes com idade superior a 65 anos os que apresentam mais TTPa alterados.

Em relação aos tipos histológicos identificaram-se diferenças relevantes e estatisticamente significativas em alguns, nomeadamente, maior percentagem do cordóide (11,1%) e rabdóide (22,2%) em idades inferiores a 45 anos, do transicional (31,6%) entre os 45 e 65 anos e do secretor (14,0%) em idades superiores a 65 anos (não mostrado). O grau III OMS, apresentou a maior percentagem em doentes com idade inferior a 45 anos.

TABELA IX

Análise de parâmetros laboratoriais, classificação ASA e OMS, de acordo com a faixa etária, na população de doentes propostos para cirurgia de ressecção de meningioma.

	Idade < 45 anos	Idade 45-65 anos	Idade >65 anos	Total
Número doentes	9	57	50	116
Média±DP	38 ± 7	59 ± 5	74 ± 4	64 ± 12
Mediana (P25-P75)	42 (31-44)	59 (56-63)	75 (71-77)	64 (57-73)
Mínimo	26	45	65	26
Máximo	44	65	84	84
Hemoglobina (g/dl)				
Média±DP	14,1± 1,5	14,0±1,4	14,0±1,5	14,0±1,5
Mediana (P25-P75)	14,0 (12,8-15,3)	14,1 (13,1-15,1)	13,9 (13,2-14,9)	14,0 (13,2-15,0)
Leucócitos (10³/μL)				
Mediana (P25-P75)	10,90 (7,41-17,50)	6,47(5,29-8,40)	8,60(6,94-11,80)	7,54(6,13-9,89)
Mínimo	5,97	4,37	5,09	4,37
Máximo	19,80	17,40	16,70	19,80
Linfócitos (10³/μL)				
Média±DP	2,49±1,95	1,87±0,61	1,66±0,71	1,83±0,72
Mediana (P25-P75)	2,54(1,69-3,21)	1,79(1,46-2,33)	1,63(1,07-2,16)	1,77(1,25-2,30)
Mínimo	0,90	0,61	0,44	0,44
Máximo	4,31	3,09	3,46	4,31
Plaquetas (10³/μL)				
Média±DP	304 ± 76	275 ± 70	221 ± 52	254 ± 69
Mediana (P25-P75)	337(230-357)	269(234-322)	226(185-261)	252(202-296)
Mínimo	197	134	93	93
Máximo	418	415	323	418
TTPa				
Mediana (P25-P75)	30 (26-35)	30 (28-33)	27 (23-31)	29 (25-32)
Mínimo	23	23	18	18
Máximo	37	38	41	41
Classificação ASA				
ASA I	3 (33,3%)	4 (7,0%)	2 (4,0%)	9 (7,8%)
ASA II	6 (66,7%)	39 (68,4%)	22 (44,0%)	67 (57,8%)
ASA III	0	14 (24,6%)	25 (50,0%)	39 (33,6%)
ASA IV	0	0	1 (2,0%)	1 (0,9%)
Grau OMS				
I	(5) 55,6%	(46) 80,7%	(38) 76,0%	89 (76,7%)
II	(2) 22,2%	(11) 19,3%	(11) 22,0%	24 (20,7%)
III	(2) 22,2%	(0) 0,0%	(1) 2,0%	3 (2,6%)

(DP- Desvio Padrão; TTPa-Tempo de Tromboplastina Parcial activado)

Quando comparada a ocorrência de complicações e mortalidade nos diferentes grupos etários, não se observaram alterações significativas (não mostrado).

Avaliação da influência do Grau OMS

Todos os parâmetros analisados foram comparados entre os 3 graus OMS e nenhuma associação foi identificada, com exceção da distribuição etária e do número de leucócitos. Assim, o grau III OMS teve uma média de idade inferior (46 ± 22 anos) e de leucócitos superior ($14,80\pm 13,50$), e a análise da variância e comparações múltiplas revelaram que o grau III difere dos outros grupos (não mostrado).

Outras alterações analíticas

Além das alterações referidas na tabela VII, verificou-se que a alteração dos leucócitos (n=28) foi a mais frequente na avaliação hematológica pré-operatória. Quando comparados estes sub-grupos (com e sem alterações leucócitos) com os restantes parâmetros, apresentaram diferenças apenas com significância estatística, em relação aos tipos histológico e grau OMS (tabela X).

De facto, como representado na tabela X, as alterações dos leucócitos foram mais frequentes nos doentes com meningiomas do tipo rabdoide e transicional, sendo estas diferenças estatisticamente significativas. Em relação ao grau OMS, observou-se significância estatística nos doentes de grau III OMS em que 10,7% dos doentes apresentou alterações dos leucócitos.

Tabela X

Estudo comparativo dos doentes com e sem alterações dos leucócitos em relação ao tipo histológico e grau OMS

	Sem alterações leucócitos	Com alterações leucócitos	Total
Número doentes	88	28	116
Tipo Histológico			
Angiomatoso	4 (4,5%)	0	4 (3,4%)
Atípico	12 (13,6%)	3 (10,7%)	15 (12,9%)
Cordóide	1 (1,1%)	1 (3,6%)	2 (1,7%)
Fibroblástico	26 (29,5%)	6 (21,4%)	32 (27,6%)
Meningotelial	18 (20,5%)	6 (21,4%)	24 (20,7%)
Mening/transicional	1 (1,1%)	0	1 (0,9%)
Microquístico	1 (1,1%)	1 (3,6%)	2 (1,7%)
Rabdóide	0	3 (10,7%)	3 (2,6%)
Secretor	8 (9,1%)	0	8 (6,9%)
Transicional	17 (19,3%)	8 (28,6%)	25 (21,6%)
Grau OMS			
I	69 (78,4%)	20 (71,4%)	89 (76,7%)
II	19 (21,6%)	5 (17,9%)	24 (20,7%)
III	0	3 (10,7%)	3 (2,6%)

Por outro lado, em segundo lugar surgem as alterações pré-operatórias do TTPa (n=27). Na análise comparativa entre os doentes com (27) e sem (89) alterações no TTPa (Tabela XI) e as outras variáveis, verificou-se que a população de doentes com estas alterações tinha idade superior (p=0,01), apresentou número mais elevado de leucócitos (p=0,01), inferior de linfócitos (p=0,01) e menos plaquetas (p<0,001). Não foram identificadas associações com os outros parâmetros.

Tabela XI
Estudo comparativo dos doentes com e sem alterações do TTPa em relação à contagem de plaquetas, ao tipo histológico e grau OMS

	Sem alterações TTPa	Com alterações TTPa	Total
Número doentes	89	27	116
Idade (anos)			
Média±DP	62±11	69±12	64±12
Mediana (P25-P75)	62 (56-71)	72 (64-76)	64 (57-73)
Mínimo	28	26	26
Máximo	81	84	84
Plaquetas (10³ /µL)			
Média±DP	266,0±66,8	213,8±62,3	253,9
Mediana (P25-P75)	263,0 (224,0-312,5)	210,0 (160,0-252,0)	69,1 (252,0-295,8)
Mínimo	93	129,0	93,0
Máximo	418,0	347,0	418,0
Leucócitos (10³ /µL)			
Mediana (P25-P75)	7,30 (5,97-9,20)	8,68 (7,20-12,20)	7,54 (6,13-9,89)
Mínimo	4,48	4,37	4,37
Máximo	19,80	19,30	19,80

(TTPa-Tempo de tromboplastina parcial activada)

Análise das complicações e mortalidade

Dos 116 doentes analisados apenas 8 doentes (6,9%) apresentaram complicações sem relação com as diferentes categorias estudadas. As complicações ocorridas foram: hemorragias per e pós-operatórias (n=6), enfarte cerebral(n=1) e CID(n=1).

Evidência-se o caso de um doente, sexo masculino, 78anos, ASA II, que no intra-operatório de ressecção de meningioma frontal esquerdo inicia quadro de hemostase difícil, com hemorragia incontável. A evolução analítica deste doente está representada na tabela XII, onde se evidencia a diminuição da hemoglobina, trombocitopenia, alargamento dos tempos de coagulação e diminuição do fibrinogénio. Perante as manifestações clínicas e laboratoriais, no contexto de cirurgia de cerebral, foi feito o diagnóstico de CID. Às 48h de pós-operatório, numa TC de controlo, foi identificado hematoma na loca-cirúrgica com efeito

de massa marcado e necessidade de reoperação urgente, que decorreu sem complicações *major*. A alta hospitalar ocorreu 31 dias após a primeira cirurgia desperto, não colaborante, sem lateralização motora evidente. O tipo histológico era meningotelial e grau I OMS.

Tabela XII
Evolução analítica do doente com CID intra-operatória.

	Véspera cirurgia	17h Dia cirurgia	20h Dia cirurgia	24h Dia cirurgia	09h 1º DPO	15h 1º DPO
Hgb (g/dl)	16,6	12,6	7,3	8,3	10,8	10,1
Eritrócitos (10⁶/µL)	5,30	3,91	2,29	2,7	3,45	3,26
HTC(%)	48,1	36,8	21,3	25	30,5	28,8
Leucócitos(10³/µL)	12,10	10,10	6	9,2	8,2	6,72
Plaquetas (10³/µL)	188	161	56	106	115	105
TP (segundos)	12,4/11	14,1/12	16,6/12	13,3/12	12,1/11	11,7/11
INR	1,09	1,23	1,45	1,16	1,06	1,03
TTPa (segundos)	26/30	23/30	24/30	26/30	25/29	26/29
Fibrinogénio(mg/dl)	-	-	78	123	151	-

(DPO- dia pós-operatório)

Através da consulta dos processos clínicos foi avaliada a mortalidade dos doentes do estudo. Estavam documentados apenas 5 óbitos (4,3%), no internamento neurocirúrgico ou no *follow-up*, 1 doente em consequência de complicação hemorrágica e os restantes 4 por agravamento da sua patologia de base ou outras situações de novo (exemplo, pneumonia com insuficiência respiratória grave).

Por outro lado, verificou-se que a mortalidade foi mais elevada nos doentes mais idosos ($p=0,03$) e com valores de linfócitos pré-operatórios mais baixos ($p=0,04$). Nos restantes parâmetros analisados não se encontraram diferenças estatisticamente significativas.

Ressalva-se que foi também feita a comparação entre os grupos vivos/mortos e com /sem profilaxia pré-operatória CID sem resultados relevantes (não mostrado).

Análise multivariada (regressão logística)

Nesta análise foi definida como variável dependente a ocorrência de complicações (incluindo a morte) e variáveis independentes as restantes, tendo apenas sido seleccionadas, as plaquetas alteradas e o tipo histológico secretor, como variáveis predictivas de complicações a integrar o modelo de regressão logística.

Assim, pode afirmar-se que a alteração da contagem de plaquetas é um factor de risco independente para a ocorrência de complicações ($p=0,02$), e que o risco destas nessa população é 6 vezes superior ao dos restantes doentes. Além disso, existem alguns indícios que o tipo histológico secretor poderá ser um factor de mau prognóstico, pois os doentes com este sub-tipo apresentam um risco 5,38 vezes superior de sofrer uma complicação em relação aos restantes (resultado que necessitaria de confirmação com maior número de doentes). Pelo contrário, a alteração dos leucócitos e do TTPa não parece constituir um factor predictivo de complicações.

VIII- DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

Os meningiomas são, na maioria, tumores benignos, de crescimento lento, que têm origem nas células das meninges. O tratamento pode cirúrgico e estes tumores são frequentemente associados a anomalias da coagulação, em particular hemorragias maciças peri-operatórias, embora nalguns casos existam complicações tromboembólicas com elevada morbimortalidade.

Neste estudo retrospectivo, observou-se que a grande maioria de doentes era do sexo feminino (71,6%). Além disso, 49,1% doentes tinham idades compreendidas entre os 45 e 65 anos, embora 43,1% dos doentes tivesse mais de 65 anos. Estes dados estão de acordo com a literatura publicada, pois múltiplos estudos referem que estes tumores são mais frequentes nas mulheres, em indivíduos de meia-idade e idosos, e que a incidência aumenta com a idade (Bondy M *et al.*, 2007; D'Andrea G *et al.*, 2005; Louis ND *et al.*, 2007).

Foi também possível identificar que 33,6% dos doentes apresentavam 3 ou mais comorbilidades, o que justificou a incidência das classificações ASA II e III (57,8% e 33,6% respectivamente). Atendendo a que a classificação ASA está relacionada com o estado físico, os resultados são os esperados, uma vez que a classe ASA I esteve mais presente nos doentes mais novos, a classe ASA II nas idades entre os 45 e 65 anos e a ASA III nas idades superiores a 65 anos. Curiosamente, a classe ASA II foi mais frequente entre as mulheres, e as classes ASA III e IV entre os homens, resultados para os quais não se identifica nenhuma justificação.

Em relação à localização dos meningiomas, a mais frequente foi a convexidade (62,1%), seguindo-se a parassagital (7,8%) e a fossa posterior (7,8%) e a asa do esfenoide (6,9%), dados que se enquadram com os das publicações da OMS (Louis ND *et al.*, 2007). De entre as várias localizações na convexidade, a frontal foi a mais frequente (58,3%).

Na revisão dos tipos histológicos, o fibroblástico (27,6%), o transicional (21,6%) e o meningotelial (20,7%) foram os mais frequentes, bem como, o grau I OMS (76,7%). Os resultados permitiram concluir que, neste estudo a maioria dos meningiomas operados eram benignos, com bom prognóstico e baixo índice de recidiva. Salienta-se que o 4º tipo histológico mais frequente nestes doentes foi o atípico (12,9%), que integra o grau II OMS, o qual tem maior risco de recidiva, curso clínico mais agressivo e pior prognóstico (Louis ND *et al.*, 2007). Apenas 3 doentes (2,6%) do grau III OMS foram identificados na amostra e todos eram rabdóide, tipo incomum e com elevado índice de recorrência e malignidade.

Observou-se maior percentagem de tumores cordóides e rabdóides em doentes com menos de 45 anos, o transicional entre os 45 e 65 anos e o secretor predominou acima dos 65 anos. Os tumores mais agressivos, de grau III OMS, têm maior incidência nos doentes com idades inferiores a 45 anos. Por outro lado, a análise multivariada demonstrou que o tipo histológico secretor parece ser um factor de mau prognóstico, com aumento de risco de complicações.

A análise dos valores laboratoriais realizados no pré-operatório destes doentes, propostos para cirurgia de meningioma, possibilitou a identificação de valores médios \pm desvio padrão, mínimos, máximos e sub-grupos de doentes com valores alterados. Estes resultados permitiram conhecer melhor o perfil pré-operatório desta população específica, nomeadamente:

- ❖ Valores analíticos alterados: hemoglobina (n=18), leucócitos (n=28), plaquetas (n=11), TP (n=2) e TTPa (n=27);
- ❖ As mulheres com meningiomas tinham valores médios de hemoglobina mais baixos;

- ❖ A contagem média de plaquetas foi superior nas mulheres, diminuiu com a idade, e constituiu um factor de risco independente para a ocorrência de complicações pós-operatórias;
- ❖ O número de leucócitos aumentou com a idade e apresentou maior número de alterações no tipo rabdóide e grau III OMS;
- ❖ O número de linfócitos foi superior nas mulheres e os doentes mais jovens apresentaram valores médios mais elevados, que decresceram com a idade;
- ❖ Os doentes com valores alterados de TTPa apresentavam maior média de idade e de leucócitos e menor de plaquetas e linfócitos.

Salienta-se que, nas alterações do TTPa o encurtamento foi predominante (20,7%), podendo ser justificado por variáveis pré-analíticas tais como, colheitas difíceis, elevado intervalo de tempo entre a colheita e o processamento laboratorial, ou por variáveis biológicas intrínsecas ao doente, como o excesso de factor VII. No entanto, alguns estudos demonstraram que o encurtamento dos tempos de coagulação pode ocorrer na fase precoce ou mesmo antes do desenvolvimento de CID (Kitchens CS, 2009).

Desde há mais de uma década que, todos os doentes no CHC, EPE propostos para cirurgia de meningioma, são submetidos a um protocolo de profilaxia da CID. Dos doentes incluídos no estudo, apenas 1 dos 116 doentes não fez profilaxia de CID, tendo desenvolvido esta complicação no intra-operatório. Este doente foi a excepção, por se tratar de um caso em que os exames imagiológicos indicavam ser um astrocitoma, e posteriormente o estudo histológico identificou um meningioma.

A análise da mortalidade e sobrevida nesta população de doentes, não foi possível efectuar, por falta de informação sobre o tempo que decorreu desde a cirurgia até à morte, dados necessários para a elaboração das curvas de sobrevivência de Kaplan Meyer.

A análise multivariada efectuada neste estudo, mostrou que o único factor de risco independente identificado para a ocorrência de complicações foi a contagem de plaquetas.

Em neurocirurgia, a ocorrência de HPO, é uma complicação dramática, tendo grande impacto na morbimortalidade destes doentes (Gerlach R *et al.*, 2002). Assim, evitar a hemorragia peri-operatória e prevenir o desenvolvimento de hematoma, é essencial para a prática neurocirúrgica segura devendo, por isso, serem identificados e minimizados os factores de risco no pré-operatório (Palmer JD *et al.*, 1994). Miyazawa T *et al.* (2008) refere a cirurgia de meningioma como a situação que mais frequentemente origina HPO. Também Palmer JD *et al.* (1994), num estudo retrospectivo relativo à ocorrência de HPO, destaca que a incidência desta complicação varia com o diagnóstico do tumor, sendo mais frequente nas cirurgias de meningiomas intracranianos (6,2%), comparando com outros tumores cerebrais (2,2%). A maior parte dos hematomas eram intraparenquimatosos e o intervalo médio entre as duas cirurgias foi de 2 dias. Estes resultados sugerem que a cirurgia a este tipo de tumores pode ter contribuído para a coagulopatia, devido ao elevado conteúdo de FT cerebral que pode ser libertado para a circulação, desencadeando a coagulação e fibrinólise, induzindo coagulopatia de consumo. Por outro lado, Gerlach R *et al.* (2002) fez um estudo prospectivo que demonstrou a associação entre a diminuição peri-operatória do factor VIII e o aumento do risco de HPO em neurocirurgia.

A ocorrência de anomalias da coagulação durante intervenções neurocirúrgicas, tem sido descrita desde há muitos anos, mas apenas relatos de casos clínicos isolados, ou estudos inespecíficos, ou pequenas séries de doentes. A literatura evidencia que a cirurgia intracraniana em particular, traumatismo, patologia vascular ou malignidade, estão associados a maior incidência de distúrbios da coagulação, relativamente a outros procedimentos de cirurgia geral (Goh KY *et al.*, 1997).

Goh KY *et al.* (1997) estudou um grupo de 50 doentes, com vários tipos de tumores cerebrais submetidos a cirurgia, e analisaram no pré-operatório vários parâmetros hematológicos. Neste grupo de doentes, os autores não encontraram diferenças significativas entre o grupo com (H) e sem (SH) formação de hematoma. Contudo, o TTPa era mais longo no grupo H, embora ainda dentro dos valores normais. No intra-operatório verificaram que o grupo H apresentava tendência hipocoagulante, enquanto que o grupo SH apresentava tendência hipercoagulante. Por outro lado, no pós-operatório, os doentes com H apresentaram um estado ligeiramente hipercoagulante, com aumento significativo das plaquetas e redução do tempo de hemorragia.

Também Dragoni F *et al.* (1993) estudou uma população de 14 doentes antes, durante e depois de cirurgia de meningioma, tendo concluído que durante a cirurgia os parâmetros de fibrinólise mostraram importantes modificações nos doentes com meningiomas vascularizados, sugerindo interacção tumor-hospedeiro.

Singh VP *et al.* (1990) realizou um estudo, numa população de 25 doentes com tumores cerebrais submetidos a cirurgia, com o objectivo de detectar alterações da hemostase. O estudo em causa mostrou que, 40% destes doentes, no pré-operatório, apresentavam anomalias hemostáticas que englobavam, CID compensada, fibrinólise e alterações compatíveis com hipercoagulabilidade, tendo a primeira sido a mais comum. Estes estados

hemostáticos pré-operatórios podem estar relacionados com o tumor propriamente dito, ou com o efeito do tumor no cérebro circundante. Assim, os autores concluíram que as anomalias hemostáticas não são incomuns em doentes com tumores cerebrais tanto no pré como no pós-operatório. No entanto, sugerem que estas alterações podem ser compensadas, ou então agravar-se e desencadear complicações tromboembólicas ou hemorrágicas no peri-operatório. O reconhecimento da anomalia específica pode determinar o modo apropriado de abordar estes doentes.

Quando a CID ocorre em associação com diferentes tipos de neoplasias malignas sistémicas, podemos encontrar diferentes manifestações clínicas relacionadas com as alterações da hemostase, as quais podem estar relacionadas com os diferentes tipos de tumores e graus de malignidade (Eom KS *et al.*, 2008). Esta complicação grave no período peri-operatório tem elevada mortalidade e os que sobrevivem ficam com défices neurológicos importantes (Eom KS *et al.*, 2008). Felizmente que a CID é uma complicação rara da cirurgia de meningioma, sendo mais comum o distúrbio sub-clínico da cascata da coagulação. Daí que a cirurgia deste tipo de tumores seja adjectivada de sangrativa, e a hemostase per-operatória representa um desafio para os neurocirurgiões (Brecknell JE *et al.*, 2006).

Brecknell JE *et al.* (2006) reporta um caso de CID durante a manipulação cirúrgica de um meningioma maligno, que apenas foi possível controlar após a ressecção completa do tumor. Assim, quando surge uma coagulopatia intra-operatória, a remoção/bloqueio do factor patogénico original, e a reposição precoce de componentes sanguíneos e de factores de coagulação adequados, são fundamentais para travar a hemorragia. O tratamento precoce e específico é fundamental para evitar situações ameaçadoras da vida, obter sucesso terapêutico e um bom *outcome* do doente (Eom KS *et al.*, 2008).

Os factores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento destas alterações hematológicas não são conhecidos. Na publicação de Goh KY *et al.* (1997) foi sugerido que tumores grandes, factores libertados pelo tumor (tromboplastinas cerebrais), tamanho do tumor residual, e factores de natureza étnica possam estar relacionados com estas complicações. Neste trabalho foi salientado que os meningiomas têm sido associados a diáteses hemorrágicas, talvez por elevadas concentrações de activador do plasminogénio tecidual. A imunoreactividade do FT, encontrada no aparelho de Golgi e membrana celular, foi previamente demonstrada em todos os meningiomas malignos anaplásticos (5), e em apenas 1 dos 34 meningiomas benignos (Brecknell JE *et al.*, 2006), mas nenhum destes desenvolveu CID perioperatória detectada. Por outro lado, a imunoreactividade do FT foi encontrada em 4 dos 6 doentes com meningiomas que apresentaram hemorragia relacionada com os tumores, em comparação com os sem hemorragia (4 em 25) (Niiri M *et al.*, 2003).

Tsuda H *et al.* (1988) analisou um grupo de doentes com meningiomas, tendo identificado elevação pré e pós-operatória do activador do plasminogénio tecidual (t-PA), sugerindo que a fibrinólise excessiva pode induzir diátese hemorrágica local durante a operação. A presença de níveis aumentados de activador do plasminogénio tecidual, D-dímeros e PDF durante a cirurgia de meningioma também foi reportada por Brecknell JE *et al.* (2006).

Por outro lado, algumas investigações revelam que a cirurgia de tumores cerebrais pode resultar num estado de hipercoagulabilidade, manifestado por redução significativa do TP e TTPa intra-operatório, como referido, que se mantém nas primeiras 24h após a cirurgia (Goh KY *et al.*, 1997; Vukovich TC *et al.*, 1997). Pensa-se que, este estado de hipercoagulabilidade contribui para a formação rápida de coágulo, como resposta fisiológica normal hemostática ao trauma cirúrgico. Vukovich TC *et al.* (1997) demonstrou que no pós-

operatório de meningiomas e gliomas podem ocorrer fenómenos de hipercoagulabilidade devido à elevada activação intra-operatória da coagulação e fibrinólise.

Assim, a etiologia dos distúrbios hemostáticos parece ser multifactorial e estar relacionada com as neoplasias cerebrais, com a complexidade da cirurgia, a lesão cerebral e o uso de anticoagulantes/antiplaquetários antes da cirurgia. Como referido, o mecanismo envolvido poderá estar relacionado com a libertação para a circulação de substâncias tromboblásticas pelo cérebro lesionado (Goh KY *et al.*, 1997).

O ideal seria, no pré-operatório destes doentes, estabelecer uma correlação entre os resultados dos testes hematológicos e o subsequente risco de desenvolver complicações, mas essa relação ainda não foi estabelecida (Sawaya RE *et al.*, 1992). Sawaya RE *et al.* (1994) analisou os resultados pré-operatórios, e demonstrou que os doentes com tumores cerebrais que desenvolveram posteriormente trombozes venosas, apresentavam aumento do TP, diminuição das plaquetas e do fibrinogénio, aumento da actividade fibrinolítica plasmática total, ou seja, um quadro hemostático geral sugestivo de uma forma subclínica de síndrome crónica de CID.

A confirmar-se que a libertação de FT contribui para os distúrbios de coagulação mais subtis que ocorrem durante a cirurgia de meningiomas, como parece provável, principalmente nas formas malignas e atípicas, agentes como o inibidor do FT recombinante e do factor VII, poderão servir para diminuir a perda de sangue associada a este tipo de cirurgia e assim melhorar a segurança dos doentes (Brecknell JE *et al.*, 2006).

Em conclusão, este estudo não permitiu identificar um perfil hematológico pré-operatório típico, de um doente com meningioma proposto para cirurgia, contudo, foram identificados algumas associações com significado estatístico a nível da hemoglobina,

leucócitos, linfócitos, plaquetas e TTPa. A análise multivariada permitiu reconhecer que, as alterações na contagem de plaquetas, são um factor de risco independente para a ocorrência de complicações (risco 6 vezes superior), e que o tipo histológico secretor parece ser um factor de mau prognóstico. Apesar das alterações dos parâmetros de coagulação identificadas em alguns doentes, estas não evidenciaram valor predictivo de complicações. Em relação à ocorrência de complicações, os resultados podem ter sido influenciados pelo facto de todos os doentes da amostra terem feito o protocolo de profilaxia de CID (heparina e plasma), com excepção de um.

A avaliação hematológica realizada por rotina no pré-operatório destes doentes, na qual se baseou este estudo, permite de um modo geral, avaliar alterações inespecíficas. Por exemplo, a contagem de plaquetas não explicita a existência de agregação e função plaquetária normal. Do mesmo modo, os défices de factores de coagulação podem não ser evidentes através da detecção das anomalias do TP e TTPa, uma vez que estes só têm significado quando estes parâmetros estão reduzidos em 50%. Assim, nos doentes de risco para diáteses hemorrágicas no período peri-operatório, como são os doentes com meningiomas, talvez se devesse efectuar um estudo hematológico prévio mais completo e dirigido, de modo a prevenir eventuais complicações. Goh KY *et al.* (1997) sugere o tromboelastograma como útil na avaliação de doentes com tumores grandes e no intra-operatório para monitorizar o perfil hemostático e detecção precoce de alterações. Gerlach R *et al.* (2002) sugere que o doseamento do factor VIII e sua suplementação podem diminuir o risco de HPO.

Mais investigações deverão ser realizadas, de modo prospectivo, combinando diversos métodos clínicos e laboratoriais, de modo a clarificar as características dos perfis de coagulação peri-operatório desta população específica de doentes. Só assim, se poderão

prevenir as anomalias de hemostase dos doentes com tumores intracranianos do tipo meningioma, e melhorar a sua morbimortalidade e *outcome*. Um outro aspecto de extrema relevância, é a identificação do período de tempo durante o qual os desvios da hemostase se mantêm. A investigação deveria ser também alargada aos mecanismos celulares e moleculares relacionados com os próprios tumores, como a pesquisa da imunorreactividade do FT, com a finalidade de melhor compreensão dos factores que podem interferir no perfil hematológico destes doentes, e assim, adoptar medidas profilácticas adequadas.

IX - BIBLIOGRAFIA

1. Aghi MK, Eskandar EN, Carter BS, Curry WT, Barker FG (2007) Increased prevalence of obesity and obesity-related postoperative complications in male patients with meningiomas. *Neurosurgery* 61:754-761.
2. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ (2007) *Textbook of Anaesthesia*. Pp 287-8. 5th Edition. Churchill Livingstone Elsevier.
3. Bondy M, Ligon BL (1996) Epidemiology and etiology of intracranial meningiomas: a review. *Journal of Neuro-Oncology* 29:197-205.
4. Bosnjak R, Derham C, Popovic M, Ravnik J (2005) Spontaneous intracranial meningioma bleeding: clinicopathological features and outcome. *J Neurosurg* 103:473-484.
5. Brecknell JE, Mclean CA, Hirano H, Malham GM (2006) Disseminated intravascular coagulation complication resection of a malignant meningioma. *Br J Neurosurg* 20:239-241.
6. Cage TA, Lamborn KR , Ware ML, Frankfurt A, Chakalian L, Berger MS, McDermott MW (2009) Adjuvant enoxaparin therapy may decrease the incidence of postoperative thrombotic events though does not increase the incidence of postoperative intracranial hemorrhage in patients with meningiomas. *J Neurooncol* 93:151-156.
7. Constantini S, Kanner A, Friedman A, Shoshan Y, Israel Z, Ashkenazi E, Gertel M, Even A, Shevach Y, Shalit M, Umansky F, Rappaport ZH (2001) Safety of perioperative minidose heparin in patients undergoing brain tumor surgery: a prospective, randomized, double-blind study. *J Neurosurg* 94:918-921.
8. D'Andrea G, Roperto R, Caroli E, Crispo F, Ferrante L (2005) Thirty-seven cases of intracranial meningiomas in the ninth decade of life: our experience and review of the literature. *Neurosurgery* 56:956-961.

9. Dismore J, Hall G (2002) Neuroanesthesia: anaesthesia in a nutshell. 1ª Edição. Butterworth-Heinemann.
10. Dragoni F, Mazzucconi MG, Acqui M, Ferrante L, Rosa G, Mastronardi L, Chistolini A, de Sanctis V, Mandelli F (1993) Coagulation study in patients who had undergone surgery for meningioma (Abstract). *Haemostasis* 23(6): 301-7.
11. Eom KS, Kim JM, Kim TY (2008) Disseminated Intravascular Coagulation in a Patient Undergoing Removal of Metastatic Brain Tumor. *J Korean Neurosurg Soc* 44:341-344.
12. Gerlach R, Raabe A, Scharrer I, Meixensberger J, Seifer V (2004) Post-operative hematoma after surgery for intracranial meningiomas: causes, avoidable risk factors and clinical outcome (Abstract). *Neurol Res* 26(1):61-6.
13. Gerlach R, Tolle F, Raabe A, Zimmermann M, Siegemund A, Seifert V (2002) Increased risk postoperative hemorrhage after intracranial surgery in patients with decreased factor XIII activity – implications of a prospective study. *Stroke* 33:1618-1623.
14. Gerlach R, Krause M, Seifert V, Goerlinger K (2009) Hemostatic and hemorrhagic problems in neurosurgical patients (Abstract). *Acta Neurochir (Wien)*, Vol 151(8): 873-900.
15. Goh KY, Tsoi WC, Feng CS (1997) Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997;63:334-338.
16. Haddad G, Al-Mefty O, Abdulrauf SI (2009) Chapter 62 - Meningiomas. In Youmans *Neurological Surgery* .5th Edition, Elsevier.
17. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit J (2006) *Essential Haematology*. 5th Edition, Blackwell Publishing.

18. Iberti TJ, Miller M, Abalos A, Fischer EP, Post K, Benjamin E, Oropello J, Wiltshire-Clement M, Rand J (1994) Abnormal coagulation profile in brain tumor patients during surgery. *Neurosurgery* 34:389-394.
19. Kim DG, Park CK, Paek SH, Choe GY, Gwak HS, Yoo H, Jung HW (2000) Meningioma manifesting intracerebral haemorrhage: a possible mechanism of haemorrhage. *Acta Neurochir (Wien)* 142:165-168.
20. Kitchens CS (2009) Thrombocytopenia and thrombosis in disseminated intravascular coagulation (DIC). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009:240-246.
21. Kusuma B, Schulz TK (2009) A cute Disseminated Intravascular Coagulation. *Hospital Physician* 3/4:35-40 (www.turner-white.com).
22. Labelle CA, Kitchens CS (2005) Disseminated intravascular coagulation: treat the cause, not the lab values. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 72(5):377-397.
23. Levi M (2004) Current understanding of disseminated intravascular coagulation. *British Journal of Haematology* 124:567-576.
24. Louis ND, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (2007) WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. IARC Press.
25. Martínez-Lage JF, Poza M, Martínez M, Esteban JA, Antúnez MC, Sola J (1991) Meningiomas with haemorrhagic onset. *Acta Neurochir (Wien)* 110:129-132.
26. Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL (2009) Miller's Anesthesia. Chapter 34-Preoperative Evaluation. 7th Edition. Elsevier Churchill Livingstone.
27. Miyazawa T, Uozumi Y, Toyooka T, Shima K (2008) Hemorrhage from a falx meningioma after internal use of low-dose aspirine 17(5):325-327.
28. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (2006) *Clinical Anesthesiology*. Pp 10-11. 4th Edition. Lange Medical Books/McGraw-Hill.

29. Niiro M, Ishimaru K, Hirano H, Yunoue S, Kuratsu J (2003) Clinico-Pathological study of meningiomas with haemorrhagic onset. *Acta Neurochir* 145:767-772.
30. Ohigashi Y, Tanabe A (2001) A huge frontal meningioma associated with intraoperative massive bleeding and severe brain swelling-case report. *Journal of Clinical Neuroscience* 8(1):54-58.
31. Palmer JD, Sparrow OC, Iannotti F (1994) Postoperative Hematoma: a 5-year survey and identification of avoidable risk factors. *Neurosurgery* 35(6):1061-1065.
32. Payen JF, Faillot T, Audibert G, Vergnes MC, Bosson JL, Lestienne B, Bernard C, Bruder N (2005) Thromboprophylaxis in neurosurgery and head trauma (Abstract). *Ann Fr Anesth Reanim* 24(8):921-7.
33. Portugal JR, Alencar A, Brito Lira LC, Carvalho P (1984) Melanotic meningioma complicated by disseminated intravascular coagulation (Abstract). *Surg Neurol* 21:275-81.
34. Saba HI, Morelli GA (2006) The pathogenesis and management of disseminated intravascular coagulation. *Clinical Advances in Hematology & Oncology* 4(12):919-926.
35. Sacko O, Sesay M, Roux FE, Riem T, Grenier B, Liguoro D, Loiseau H (2007) Intracranial meningioma surgery in the ninth decade of life. *Neurosurgery* 61:950-955.
36. Sawaya RE, Glas-Greenwalt P (1992) Postoperative venous thromboembolism and brain tumors: part II. Hemostatic profile. *Journal of Neuro-Oncology* 14:127-134.
37. Sawaya RE, Ligon BL (1994) Tromboembolic complications associated with brain tumors. *Journal of Neuro-Oncology* 22:173-181.
38. Schmid S, Aboul-Enein F, Pfisterer W, Birkner T, Stadek C, Knosp E (2010) Vascular Endothelial Growth Factor: the major factor for tumor neovascularization and edema formation in meningioma patients. *Neurosurgery* 67:1703-1708.

39. Schneider B, Pulhorn H, Rohrig B, Rainov NG (2005) Cancer Detection and Prevention 29:440-447.
40. Shayanfar N, Mashayekh M, Mohammadpour M (2009) Expression of progesterone receptor and proliferative marker ki 67 in various grades of meningioma. Acta Medica Iranica, Vol 48(3) pp142-7.
41. Singh VP, Jain D, Mohan R, Bhatia R, Bhargava M (1990) Haemostatic abnormalities in brain tumours. Acta Neurochir (Wien) 102:103-107.
42. Taylor FB, Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M (2001) Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Tromb Haemost 86:1327-30.
43. Thoron L, Arbit E (1994) Hemostatic changes in patients with brain tumor. Journal of Neuro-Oncology 22:87-100.
44. Tsuda H, Oka K, Noutsuka Y, Sueishi k (1988) Tissue-type plasminogen activator in patients with intracranial meningiomas (Abstract). Tromb Haemost 60(3): 508-13.
45. Urbanowicz JH, Brodsky JB (1989) Fatal Intraoperative Disseminated Intravascular Coagulation. The Western Journal of Medicine 151(6):663-665.
46. Vukovich TC, Gabriel A, Schaefer B, Veitl M, Matula C, Spiss CK (1997) Hemostasis activation in patients undergoing brain tumor surgery. J Neurosug 87:508-511.
47. Waldron JS, Sughrue ME, Hetts SW, Wilson SP, Mills SA, McDermott MW, Dowd CF, Parsa AT (2011) Embolization of skull base meningiomas and feeding vessels arising from the internal carotid circulation. Neurosurgery 67:162-169.

X- AGRADECIMENTOS

Agradeço à Professora Ana Bela Sarmiento Ribeiro os ensinamentos, o tempo, a dedicação e a disponibilidade que sempre manifestou durante a elaboração deste trabalho.

Agradeço à Mestre e amiga Lúcia de Fátima Duarte Quadros a ajuda, o incentivo, a disponibilidade, os ensinamentos e os contactos que em facultou não só na elaboração deste trabalho mas também durante todo o Internato de Anestesiologia.

Gostaria de agradecer aos Neuroanestesiologistas do CHC,EPE, Dra. Edith Tavares, Dra. Aida Barata e Dr. Messias Lopes, pelo despertar da curiosidade nesta área, o incentivo à investigação e a disponibilidade no decurso deste trabalho de pesquisa.

Agradeço à Dra. Olinda Rebelo a cedência de todos os dados anatomo-patológicos dos doentes analisados e todos os esclarecimentos, correcções e recomendações bibliográficas.

E finalmente, agradeço a colaboração e constante apoio das minhas colegas e amigas Dra. Joana Gonçalves, Dra. Ana Raimundo e Dra. Alexandra da Cruz.

A todos o meu obrigado.