

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ANÁLISE DO TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA APÓS O DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA
INTRACRANIANO CANINO E SUA RELAÇÃO COM OS SINAIS NEUROLÓGICOS,
LOCALIZAÇÃO TUMORAL E TRATAMENTO INSTITUÍDO

FRANCISCO MANUEL LEÃO DE SÁ COELHO

ORIENTADOR:

Doutor António José de Almeida Ferreira

TUTOR:

Dr. João Carlos Gil da Silva Ribeiro

2021

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA



UNIVERSIDADE
DE LISBOA



ANÁLISE DO TEMPO DE SOBREVIVÊNCIA APÓS O DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA
INTRACRANIANO CANINO E SUA RELAÇÃO COM OS SINAIS NEUROLÓGICOS,
LOCALIZAÇÃO TUMORAL E TRATAMENTO INSTITUÍDO

FRANCISCO MANUEL LEÃO DE SÁ COELHO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

JÚRI:

PRESIDENTE:

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira São
Braz

VOGAIS:

Doutora Sandra de Oliveira Tavares de Sousa
Jesus
Doutor António José de Almeida Ferreira

ORIENTADOR:

Doutor António José de Almeida Ferreira

TUTOR:

Dr. João Carlos Gil da Silva Ribeiro

Declaração Relativa às Condições de Reprodução da Tese ou Dissertação

Nome: Francisco Manuel Leão de Sá Coelho

Título da Tese ou Dissertação: Análise do Tempo de Sobrevida após o Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino e sua Relação com os Sinais Neurológicos, Localização Tumoral e Tratamento Instituído

Ano de conclusão (indicar o da data da realização das provas públicas): 2021

Designação do curso de

Mestrado ou de

Doutoramento: Mestrado Integrado em Medicina Veterinária

Área científica em que melhor se enquadra (assinale uma):

- ☒ Clínica ☐ Produção Animal e Segurança Alimentar
☐ Morfologia e Função ☐ Sanidade Animal

Declaro sobre compromisso de honra que a tese ou dissertação agora entregue corresponde à que foi aprovada pelo júri constituído pela Faculdade de Medicina Veterinária da ULISBOA.

Declaro que concedo à Faculdade de Medicina Veterinária e aos seus agentes uma licença não-exclusiva para arquivar e tornar acessível, nomeadamente através do seu repositório institucional, nas condições abaixo indicadas, a minha tese ou dissertação, no todo ou em parte, em suporte digital.

Declaro que autorizo a Faculdade de Medicina Veterinária a arquivar mais de uma cópia da tese ou dissertação e a, sem alterar o seu conteúdo, converter o documento entregue, para qualquer formato de ficheiro, meio ou suporte, para efeitos de preservação e acesso.

Retenho todos os direitos de autor relativos à tese ou dissertação, e o direito de a usar em trabalhos futuros (como artigos ou livros).

Concordo que a minha tese ou dissertação seja colocada no repositório da Faculdade de Medicina Veterinária com o seguinte estatuto (assinale um):

1. ☒ Disponibilização imediata do conjunto do trabalho para acesso mundial;
2. ☐ Disponibilização do conjunto do trabalho para acesso exclusivo na Faculdade de Medicina Veterinária durante o período de ☐ 6 meses, ☐ 12 meses, sendo que após o tempo assinalado autorizo o acesso mundial*;

* Indique o motivo do embargo (OBRIGATÓRIO)

Nos exemplares das dissertações de mestrado ou teses de doutoramento entregues para a prestação de provas na Universidade e dos quais é obrigatoriamente enviado um exemplar para depósito na Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa deve constar uma das seguintes declarações (incluir apenas uma das três):

1. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTA TESE/TRABALHO APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
2. É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTA TESE/TRABALHO (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.
3. DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (indicar, caso tal seja necessário, nº máximo de páginas, ilustrações, gráficos, etc.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTA TESE/TRABALHO.

Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, 15 de Julho de 2021

Assinatura:

Francisco Coelho

(indicar aqui a data da realização das provas públicas)

Agradecimentos

Depois de terminada esta etapa como estudante de Medicina Veterinária não quero deixar de agradecer a todas as pessoas que de algum modo me ajudaram a tornar este estudo, que apresento na minha Dissertação de Mestrado, possível.

Pelos ensinamentos, que me incentivaram ao estudo da Neurologia Veterinária, e apoio prestado durante este processo, quero agradecer ao meu Orientador, Professor Doutor António Ferreira, e Tutor, Dr. João Ribeiro. Adicionalmente, agradeço a toda a equipa da Referência Veterinária por me terem proporcionado o melhor estágio que poderia pedir. Todas as competências práticas e teóricas por mim desenvolvidas na área de Neurologia, que me permitiram com espírito crítico desenvolver este estudo, não teriam sido possíveis de desenvolver sem a vossa atenção e disponibilidade.

Quero fazer um especial agradecimento à minha família, a quem devo muito pela paciência e apoio incondicional, que tornaram esta dissertação possível, tanto pelo apoio no seu desenvolvimento como ao proporcionarem-me as melhores condições para eu a escrever.

Quero agradecer à Margarida por me ouvir nas minhas infinitas e intermináveis chuvas de ideias ao longo do processo e pelo apoio total, especialmente em situações mais difíceis. Assim como quero agradecer pela paciência que muitos meus amigos tiveram e por estarem lá sempre.

Análise do Tempo de Sobrevida após o Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino e sua Relação com Sinais Neurológicos, Localização Tumoral e Tratamento Instituído

Resumo

Para a análise do tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano canino em função do tratamento aplicado, e avaliação dos sinais neurológicos e localização tumoral como possíveis fatores de prognóstico, foi realizado um estudo retrospectivo com inclusão de 49 cães com diagnóstico presuntivo (n=42) ou definitivo (n=7) de meningioma intracraniano, agrupados consoante o tratamento instituído: farmacológico (n=38) – paliativo (n=32) ou quimioterapia (n=6) – e cirúrgico (n=11) – cirurgia (n=7) ou cirurgia e quimioterapia (n=4).

A mediana do tempo de sobrevida (MTS) para o grupo submetido a tratamento paliativo foi de 147 dias (4,9 meses), já quando apenas executada cirurgia esta foi de 129 dias (4,3 meses). A administração de quimioterapia isolada ou adjuvante à cirurgia resultou numa MTS de 360 dias (11,8 meses) e 468 dias (15,6 meses), respetivamente, demonstrando um efeito positivo no tempo de sobrevida dos cães com meningioma intracraniano. Não se verificou diferença entre as curvas de distribuição de tempos de sobrevida de cada grupo de tratamento ($p=0,156$). Contudo, para $p<0,1$, os cães com meningioma intracraniano presuntivo inseridos no grupo de tratamento paliativo tinham cerca de 1,926 e 2,832 vezes maior probabilidade de morrer a qualquer instante do que se incluídos em outro grupo de tratamento ($p=0,051$) ou a tratamento multimodal com cirurgia e quimioterapia ($p=0,095$). Mais frequentemente o meningioma foi rostral, n=30 (61,2%) ($p=0,116$), mais associado à apresentação de crises epiléptiformes ($p<0,001$) e exame neurológico sem alterações significativas ($p=0,023$). A síndrome vestibular ($p=0,002$), a dor neuropática ($p=0,041$) e os problemas na marcha ($p=0,006$) resultam mais provavelmente da presença de um meningioma infratentorial. Cães com meningioma intracraniano sem problemas na marcha e défices proprioceptivos sobreviveram significativamente mais tempo ($p=0,020$), sendo que para $p<0,01$, a localização infratentorial ($p=0,084$) e presença de problemas na marcha ($p=0,020$) estão associadas a uma maior probabilidade de morrer a qualquer instante.

A administração de quimioterapia adjuvante à cirurgia para o tratamento de meningioma intracraniano canino parece vantajosa. Adicionalmente, é possível que a associação de quimioterapia ao tratamento paliativo aumente a eficácia do protocolo farmacológico. Localização infratentorial e manifestação de problemas na marcha e/ou défices proprioceptivos podem conferir um pior prognóstico em cães com meningioma intracraniano presuntivo.

Palavras-chave: Cão, Meningioma Intracraniano, Tratamento Paliativo, Cirurgia, Quimioterapia

Survival Analysis after Canine Intracranial Meningioma Diagnosis and its Relationship with Neurologic Signs, Tumor Location and Followed Treatment

Abstract

For survival analysis of dogs with canine intracranial meningioma as a function of applied treatment, and evaluation of neurological signs and tumor localization as possible prognostic factors, a retrospective study was conducted including 49 dogs with presumptive (n=42) or definitive (n=7) diagnosis of intracranial meningioma, grouped according to followed treatment: medical (n=38) - palliative (n=32) or chemotherapy (n=6) – and surgical (n=11) – surgery (n=7) or surgery and chemotherapy (n=4).

Median survival time (MST) for palliative treatment group was 147 days (4.9 months), and 129 days (4,3 months) when only surgery was performed. With a positive effect on survival time of dogs with intracranial meningioma, the administration of chemotherapy alone or in combination with surgery resulted in 360 days (11.8 months) and 468 days (15.6 months) MST, respectively. There was no difference between the survival time distribution curves of each treatment group ($p=0.156$). However, for $p<0.1$, dogs with presumptive intracranial meningioma included in the palliative treatment group were about 1.926 and 2.832 times more likely to die at any point of time than if included in another treatment group ($p=0.051$) or multimodal treatment with surgery and chemotherapy group ($p=0.095$). More often, meningioma was rostral tentorial (61.2%, n=30) ($p=0.116$), more associated with the seizures ($p<0.001$) and normal neurological examination ($p=0.023$). Vestibular syndrome ($p=0.002$), neuropathic pain ($p=0.041$) and impaired gait ($p=0.006$) are more likely to result from the presence of an infratentorial meningioma. Dogs with intracranial meningioma without impaired gait and proprioceptive deficits survived significantly more ($p=0.020$), and for $p<0.01$, infratentorial location ($p=0.084$) and impaired gait ($p=0.020$) were associated with a higher probability of dying at any moment.

Surgical intervention followed by chemotherapy administration seems advantageous for the treatment of canine intracranial meningioma. Additionally, it may be possible that chemotherapy in combination with palliative treatment increases medical treatment effectiveness. Infratentorial localization and impaired gait and/or proprioceptive deficits may indicate worse prognosis in dogs with presumptive intracranial meningioma.

Keywords: Dog, Intracranial Meningioma, Palliative Treatment, Surgery, Chemotherapy

Índice

1. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular	1
2. Revisão Bibliográfica.....	2
2.1. Definição e Alterações Patológicas.....	2
2.2. Histopatologia e Sistema Classificativo Histológico	3
2.3 Localização Tumoral	4
2.4. Epidemiologia.....	5
2.5. Fisiopatologia	5
2.6. Sinais Clínicos.....	6
2.7. Diagnóstico.....	7
2.7.1. Investigações Iniciais	7
2.7.2. Diagnóstico Imagiológico	8
2.7.2.1. Tomografia Computorizada.....	8
2.7.2.2. Ressonância Magnética	9
2.7.3. Análise de Líquido Cefalorraquidiano.....	11
2.7.4. Biópsia Cerebral	11
2.8. Tratamento	12
2.8.1. Tratamento Paliativo	12
2.8.2. Tratamento Cirúrgico	15
2.8.3. Radioterapia.....	17
2.8.4. Quimioterapia.....	18
2.9. Prognóstico	20
3. Introdução e Objetivos	21
4. Material e Métodos.....	22
4.1. Critérios de Inclusão.....	22
4.2. Dados Clínicos	23
4.3. Tratamento e Monitorização	24
4.4. Análise Estatística	25
5. Resultados.....	26

5.1. Caracterização da amostra populacional.....	26
5.2 Localização Tumoral e Sinais Neurológicos	27
5.3. Relação entre o Diagnóstico e Tratamento de Meningioma Intracraniano Canino e a Evolução no Tempo de Sobrevida durante o Período de 2011 a 2019	30
5.4 Tempo de Sobrevida e Fatores de Prognóstico	33
6. Discussão	42
7. Conclusão.....	62
Referências Bibliográficas.....	65

Índice de Figuras

Figura 1. Fluxograma de Decisão no Tratamento de Meningioma Intracraniano Canino	64
--	----

Índice de Tabelas

Tabela 1. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Tratados com Cuidados Paliativos.....	14
Tabela 2. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Submetidos a Cirurgia	17
Tabela 3. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Submetidos a Radioterapia.....	18
Tabela 4. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Submetidos a Quimioterapia.....	19
Tabela 5. Odds Ratio e Respetivo Intervalo de Confiança de 95% da Associação entre Sinal Clínico e Localização Tumoral (n=49)	29
Tabela 6. Odds Ratio e Respetivo Intervalo de Confiança de 95% da Associação entre Exame Neurológico Sem Alterações Significativas e Localização do Meningioma Intracraniano (n=49)	30
Tabela 7. Mediana e Percentil 25% e 75% do Tempo de Sobrevida (dias) de Cães com Meningioma Intracraniano Diagnosticados em Quatro Épocas Temporais, de 2011 a 2019	32
Tabela 8. Frequência Absoluta dos Tratamentos de Meningioma Intracraniano Seguidos em Quatro Épocas Temporais (2011-2019).....	33
Tabela 9. Comparação entre a Taxa de Sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 Meses do Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino Após Tratamento Farmacológico ou Cirúrgico.....	34
Tabela 10. Valores de p para os Testes Log Rank Executados Comparando as Curvas Obtidas por Kaplan-Meier para os Diferentes Grupos de Tratamento	35
Tabela 11. Taxa de Sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 Meses do Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino em Função do Tratamento Seguido.....	36
Tabela 12. Taxa de Sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 Meses do Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino em Função da Localização Rostrotentorial ou Infratentorial do Meningioma	37
Tabela 13. Associação entre potenciais fatores de prognóstico e o tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano submetidos a tratamento paliativo (n=32) (p<0,05)	39
Tabela 14. Associação entre o tratamento seguido e o tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano (n=49) (p<0,05)	40
Tabela 15. Associação entre potenciais fatores de prognóstico e tratamento seguido com o tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano (p<0,10)	41
Tabela 16. Critério de Classificação da Resposta ao Tratamento de Meningioma Intracraniano Canino. Adaptado de MacDonald (1990).	52

Índice de Gráficos

Gráfico 1. Frequência Absoluta das Raças de 49 Cães com Meningioma Intracraniano Presuntivo	27
Gráfico 2. Frequência Relativa dos Sinais Clínicos Associados a Meningioma Intracraniano Canino em Função da Localização Tumoral	28
Gráfico 3. Distribuição Anual do Número de Diagnósticos de Meningioma Intracraniano Canino (2011-2019)	30
Gráfico 4. Frequência Absoluta e Relativa De Diagnósticos Anuais De Meningioma Intracraniano Canino (2011-2019).....	31
Gráfico 5. Distribuição dos Tempos de Sobrevida dos 49 cães Diagnosticados com Meningioma Intracraniano Divididos em Quatro Épocas Temporais.....	31
Gráfico 6. Proporção dos Diferentes Tratamentos Aplicados para o Meningioma Intracraniano Canino por Época Temporal.....	32
Gráfico 7 Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida de cães com Meningioma Intracraniano com Acesso a Tratamento Farmacológico (n=38) e Tratamento Cirúrgico (n=11)	34
Gráfico 8. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida no Grupo de Tratamento Paliativo (n=32) e no Grupo de Quimioterapia (n=6).....	35
Gráfico 9. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida no Grupo de Tratamento Cirúrgico e no Grupo de Cirurgia (n=7) e Quimioterapia (n=4)	36
Gráfico 10. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida no Grupo de Meningiomas Rostrotentoriais (n=30) e no Grupo de Meningiomas Infratentoriais (n=19)	37
Gráfico 11. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida de Cães com Meningioma Intracraniano com (n=17) ou sem Problemas na Marcha (n=15)	38

Lista de Abreviaturas

AUS – Aspirador Ultrassônico

CCNT – Contagem de Células Nucleadas Totais

LCR – Líquido Cefalorraquidiano

MTS – Mediana do Tempo de Sobrevida

PT – Proteínas Totais

RM – Ressonância Magnética

TC – Tomografia Computorizada

TS – Taxa de Sobrevivência

WHO – World Health Organization

1. Descrição das atividades desenvolvidas durante o estágio curricular

No decorrer do meu último ano como estudante de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária, na Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade de Lisboa, realizei o meu estágio curricular no serviço de Neurologia e Neurocirurgia de Animais de Companhia na clínica Referência Veterinária, sob a orientação do meu tutor, Dr. João Ribeiro. Este estágio teve a duração de 4 meses, compreendido entre os dias 16 de setembro de 2019 e 10 de janeiro de 2020.

Durante este período foi-me permitida a assistência e apoio da equipa veterinária e de enfermagem durante o acompanhamento de pacientes com doenças do foro neurológico, durante as consultas, procedimentos de diagnóstico – análises sanguíneas, medição da pressão arterial, radiografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, análise e recolha de líquido cefalorraquidiano e eletromiografia –, administração de tratamentos – protocolos de administração de citarabina, controlo de crises epiléptiformes, indução de neuroanalgesia e administração de fluidoterapia – e procedimentos cirúrgicos – *ventral slot*, hemilaminectomia, excisão de tumores intramedulares, excisão de tumores intracranianos e correção de estenose vertebral.

Também-me foi possibilitado o acompanhamento de casos clínicos no serviço de Oncologia e de Cardiologia, na mesma clínica, sob a orientação da Dra. Ana Rita Serras e Dr. Pedro Parreira, respetivamente, nos quais acompanhei vários pacientes desde a consulta até diferentes procedimentos de diagnóstico – ecografia abdominal, ecocardiografia, eletrocardiografia, radiografia torácica, tomografia computadorizada e citologia – e de tratamento, como administração de protocolos quimioterápicos e de tratamento de insuficiência cardíaca.

Deste modo, tive a oportunidade de desenvolver competências clínicas no que toca a realização da anamnese, execução e interpretação do exame de estado geral e do exame neurológico, obtenção e interpretação de exames de diagnóstico, elaboração de listas de diagnósticos diferenciais, escolha de protocolos de tratamento adequados a cada situação, indução anestésica e preparação de pacientes para exames de diagnóstico avançado e cirurgia, monitorização anestésica e assistência em procedimentos cirúrgicos.

Posteriormente, de forma a completar a minha educação como futuro Médico Veterinário, realizei rotações clínicas nos serviços de Neurologia e Oncologia no *Hospital for Small Animals, The Royal Dick School of Veterinary Studies*, Universidade de Edimburgo, perfazendo seis semanas de estágio adicional, entre os dias 3 de fevereiro de 2020 e 12 de março de 2020.

2. Revisão Bibliográfica

2.1. Definição e Alterações Patológicas

O meningioma desenvolve-se preferencialmente, a partir da camada média meníngea, a aracnóide, com provável origem nas células meningoteliais, constituintes das granulações aracnóideas. Já os meningiomas intraventriculares têm a tela coróideia, pia-máter ou plexo coróide como potenciais origens (Vandeveldt et al. 2012; Higgins et al. 2017; Miller et al. 2019).

De localização extra-axial e intradural, o meningioma corresponde a uma massa solitária, multilobular, que cresce em contiguidade com a dura-máter por uma ligação séssil, pedunculada ou em placa (Vandeveldt et al. 2012; Higgins et al. 2017). Por vezes, pode apresentar-se na forma quística (Wada et al. 2016) ou poliquística (James et al. 2012), com uma prevalência estimada de 25% a 28,6% (Sturges et al. 2008; Fages et al. 2020), assim como pode apresentar uma componente hemorrágica, em cerca de 26,2% dos casos (Fages et al. 2020). Através de expansão compressiva, o meningioma desvia o parênquima nervoso, invadindo o neurópilo em cerca de 27% dos casos, na espécie canina (Patnaik and Kay et al. 1986; Higgins et al. 2017).

Apesar de caracterizado por uma massa solitária, por vezes são diagnosticados meningiomas múltiplos, sendo que as duas massas podem apresentar subtipos histológicos diferentes (Snyder et al. 2006; McDonnell et al. 2007). Assim como, este pode surgir como um tumor adicional em cerca de 19% dos cães com neoplasia cerebral, como oligodendroglioma (Stacy et al. 2003), astrocitoma, adenoma hipofisário (Snyder et al. 2006), tumor do plexo coróide (Higgins et al. 2017). Adicionalmente, já foi diagnosticado em conjunto com meningioangiomatose cerebral (Ginel et al. 2009).

A metastização extracraniana ocorre raramente, existindo poucos relatos de metástases presentes no tecido pulmonar (Schulman et al. 1992; Dugan et al. 1993; Pérez et al. 2005). Adicionalmente, mesmo sendo esta uma neoplasia de crescimento lento e, mais frequentemente, histologicamente benigna, por se desenvolver num espaço confinado pelo calvário ósseo, resulta numa progressiva morbilidade, por compressão do neurópilo, e eventual morte, na ausência de qualquer tratamento para a sua redução ou extração (Motta et al. 2012; Rossmeisl and Pancotto 2019). Assim, o meningioma canino é geralmente caracterizado por um comportamento biológico maligno, apesar de histologicamente benigno (Motta et al. 2012).

Existem alterações patológicas que surgem, por vezes, associadas ao meningioma intracraniano, incluindo a formação de acumulações de fluido, extensão através da lâmina cribiforme e hiperostose do calvário ósseo. Com uma incidência estimada, na espécie canina, de 12,5% a 32% (Hathcock 1996; Thomas et al. 1996; Kraft et al. 1997; Sturges et al. 2008),

surgem associadas à massa neoplásica acumulações de fluido ou cavidades quísticas, solitárias ou múltiplas, de localização intra ou peritumoral (Salvadori et al. 2011; James et al. 2012). Já a extensão através da lâmina cribiforme estima-se que não ocorra em mais de 18% dos casos (Hathcock 1996; Kraft et al. 1997). A hiperostose do calvário, a alteração óssea mais frequentemente relacionada com o meningioma, pode ser observada em até 23% dos cães afetados (Hathcock 1996), sendo que esta já foi encontrada em associação a extensão extracraniana neoplásica ou de tecido cerebral normal, através de defeitos osteolíticos do calvário (Rossmeisl and Kopf et al. 2015).

2.2. Histopatologia e Sistema Classificativo Histológico

Segundo o atual Sistema Classificativo Histológico desenvolvido para o meningioma na espécie canina, este é dividido em apenas duas categorias: benigno e anaplásico. Deste modo, tanto podem ser classificados como histologicamente benignos, tendo um crescimento mais lento, ou mais anaplásicos, com um comportamento mais maligno e invasão do parênquima nervoso (Koestner et al. 1999). De acordo com este sistema classificativo, cerca de 54,8% dos meningiomas cerebrais caninos são classificados como benignos e 45,2% como anaplásicos (Kishimoto et al. 2020). Tendo em conta que o grau histológico de uma neoplasia auxilia na previsão do seu comportamento biológico (Rossmeisl and Pancotto 2019) e tem potencial para permitir uma melhor escolha no tratamento utilizado e previsão do prognóstico (Louis et al. 2016), têm sido feitas tentativas para atualização do atual sistema classificativo histológico (Dickinson 2014).

Devido às semelhanças clínicas, imagiológicas, fenotípicas, moleculares e genéticas entre o meningioma canino e humano (Dickinson 2014; Schiffman and Breen 2015), e por o sistema classificativo desenvolvido para a espécie canina ser considerado desatualizado, é assim, em patologia veterinária aplicado o Sistema Classificativo de Tumores do Sistema Nervoso Central da WHO (World Health Organization) de 2007 desenvolvido para o Homem (Sturges et al. 2008; Mandara et al. 2009; Miller et al. 2019). De acordo com estes critérios, esta neoplasia é estratificada em três graus histológicos, com correspondente aumento progressivo da agressividade biológica tumoral e pior prognóstico: grau I (benigno), grau II (atípico) e grau III (anaplástico) (Louis et al. 2016; Miller et al. 2019). O meningioma de grau I é o mais diagnosticado na espécie canina, com uma prevalência de 40% a 57%, seguido pelos de grau II, representando cerca de 43% dos casos, e grau III, com 1% a 3% de prevalência (Sturges et al. 2008; Mandara et al. 2009; Miller et al. 2019).

Os subtipos histológicos classificados como grau I correspondem ao meningotelial, fibroso, transicional, psamomatoso, angiomatoso, microquístico e secretório (Higgins et al. 2017; Miller et al. 2019). Dentro destes, são considerados como mais prevalentes, na espécie canina, os subtipos meningotelial e transicional, com uma representatividade de 43% e 40%,

respetivamente (Sturges et al. 2008). Já o subtipo histológico atípico e cordóide são diretamente classificados como de grau II, assim como o subtipo papilar e rabdóide correspondem a grau III (Higgins et al. 2017).

Consoante o Sistema Classificativo WHO 2007, o grau II é atribuído quando se observa uma contagem superior a quatro mitoses por cada dez campos microscópicos (a 400x de ampliação) ou a presença de três ou mais das seguintes alterações histológicas: elevada celularidade, pequenas células, atipia nuclear, necrose tumoral ou agregação celular sem padrão definido (Louis et al. 2007; Higgins et al. 2017; Miller et al. 2019). Adicionalmente, de acordo com a atualização do sistema classificativo em 2016, invasão cerebral é utilizada como critério de diagnóstico de meningioma atípico, ou seja, qualquer subtipo histológico anteriormente classificado de grau I, mas que apresente esta característica, é diretamente classificado como de grau II (Louis et al. 2016; Gupta and Dwivedi 2017). Os critérios utilizados para diagnóstico de meningioma de grau III consistem numa contagem igual ou superior a 20 mitoses por cada dez campos microscópicos ou presença de anaplasia (Louis et al. 2007; Higgins et al. 2017; Miller et al. 2019).

2.3 Localização Tumoral

O meningioma pode ocorrer em qualquer local do eixo crânio-medular extra-axial (Miller et al. 2019), com progressiva redução da sua incidência no sentido caudal (Higgins et al. 2017). Assim, em cães, desenvolve-se mais frequentemente a nível intracraniano (82%), seguido pelas localizações intra-espinhal e retrobulbar (Mauldin et al. 2000; Montoliu et al. 2006; Petersen et al. 2008). Outras possíveis localizações, embora menos frequentes de meningioma, podem ser: paranasal (Patnaik and Lieberman et al. 1986), intraventricular (Salvadori et al. 2011), ouvido médio (Owen et al. 2004) e cutânea periocular (Teixeira et al. 2014).

Quando considerados apenas os meningiomas intracranianos, estes estão mais frequentemente localizados na região telencefálica (45%) (Snyder et al. 2006), sendo o bulbo olfativo e o lobo frontal os seus locais de predileção (Higgins et al. 2017). Outras localizações incluem o mielencéfalo (25%), cerebelo (18%) e mesencéfalo/metencéfalo (12%) (Snyder et al. 2006). 83% dos meningiomas são encontrados na fossa craniana rostral e caudal, enquanto apenas 16% são identificados na fossa craniana média (Turrel et al. 1986).

O meningioma no bulbo olfativo é o mais representado na espécie canina, com 36% de prevalência em pacientes com meningioma intracraniano, seguido pela convexidade cerebral, que compreende os lobos frontal, parietal, occipital e temporal, com 14% de representação. Com menor frequência, o meningioma pode ter origem nas regiões parasagital (10%), ângulo cerebelo-ponto-medular (10%), para-selar (8%), basilar (7%), foice cerebral (6%), forâmen magno (2%) e convexidade cerebelar (2%) (Sturges et al. 2008).

Apesar de não estimada, parece ser maior a proporção de meningiomas localizados na região rostrotentorial, em comparação com a região infratentorial (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008; Rossmeisl et al. 2013).

2.4. Epidemiologia

As neoplasias intracranianas são diagnosticadas em cerca de 2% a 4,5% dos cães submetidos a exame *post mortem* (Song et al. 2013; Kishimoto et al. 2020), dos quais 23% são representados por meningiomas (Motta et al. 2012). Com uma prevalência na espécie canina de 1,2% (Song et al. 2013), o meningioma é a neoplasia cerebral primária mais frequentemente diagnosticada (45-51,5%), seguida pelo glioma (21,4-36,6%) e tumor do plexo coróide (5-7%) (Snyder et al. 2006; Song et al. 2013; Kishimoto et al. 2020).

A maioria dos animais diagnosticados com neoplasias cerebrais (cerca de 95%), tem mais de 5 anos de idade (Rossmeisl and Pancotto 2019; Miller et al. 2019; Higgins et al. 2017) com apenas 10% dos casos representados por cães com menos de 3 anos de idade (Higgins et al. 2017). Cães com meningioma são significativamente mais velhos no dia do diagnóstico (Snyder et al. 2006) em comparação com outras neoplasias cerebrais, com uma idade média de 10,5 anos (entre 1-16) (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008; Song et al. 2013). Os meningiomas ocorrem com maior frequência entre os 12 e 14 anos de idade (Song et al. 2013), existindo registo de um cão diagnosticado com menos de 6 meses de idade (Keller and Madewell 1992).

Na espécie canina, a prevalência de neoplasias intracranianas, na espécie canina, aumenta com a idade e peso corporal (Song et al. 2013). Por cada ano de idade adicional do animal há 40% maior probabilidade de ser diagnosticado um meningioma, em detrimento de outros tumores intracranianos (Snyder et al. 2006). Também, cães com um peso corporal igual ou superior a 15Kg têm um risco 2,3 vezes maior de desenvolver meningioma intracraniano (Song et al. 2013), sendo que em média os cães com meningioma pesam 24,1Kg ($\pm 13,4$ Kg) (Fages et al. 2020). Não existe predisposição de género, mas sim para raça, pois cães Golden Retriever, Boxer, Schnauzer Miniatura e Rat Terrier estão predispostos (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008; Song et al. 2013).

2.5. Fisiopatologia

Por ser uma massa intracraniana que ocupa espaço, o meningioma cerebral pode provocar sinais de disfunção cerebral por: invasão direta do parênquima cerebral e pela sua compressão; ou por edema, inflamação, hemorragia cerebral e hidrocefalia obstrutiva resultante, designadas por alterações secundárias (Rossmeisl and Pancotto 2012; Coates and O'Brien 2017). Adicionalmente, a lesão cerebral resultante pode agravar com a expansão

tumoral para a cavidade nasal, região periorbitária e tecidos que circundam o calvário ósseo (Coates and O'Brien 2017).

Por aumento progressivo da massa tumoral, surgimento de cavidades de fluido associadas e presença de edema peritumoral, os mecanismos autorregulatórios – diminuição da produção de líquido cefalorraquidiano (LCR) e a sua drenagem para o espaço subaracnóide vertebral - tornam-se insuficientes para a manutenção da pressão intracraniana, dentro dos valores fisiológicos, resultando em hipertensão intracraniana (Bagley and Platt 2013). Deste modo é comprometida a irrigação sanguínea do neurópilo, que em conjunto com o edema vasogénico instalado, contribui para um estado de hipoperfusão cerebral, com isquémia e hipoxia consequentes (Rossmeisl and Pancotto 2012; Bagley and Platt 2013). Em última instância, a hipertensão intracraniana desenvolvida pode resultar em herniação cerebral – transtentorial, subfalcina, pelo forâmen magno, cerebelar e extracraniana – com disfunção cerebral e consequente morte (Bagley and Platt 2013).

2.6. Sinais Clínicos

A presença de uma massa neoplásica intracraniana enquadra-se mais frequentemente numa história clínica de disfunção cerebral crónica progressiva em qualquer cão de meia-idade ou geriátrico (Coates and O'Brien 2017). Frequentemente os défices e sinais neurológicos observados refletem a disfunção cerebral focal da região neuroanatômica afetada (Miller et al. 2019). No entanto, o crescimento lento de um meningioma pode resultar num período prolongado sem dar origem a qualquer sinal clínico de doença intracraniana (Foster et al. 1988; Snyder et al. 2006). Adicionalmente, as alterações neurológicas podem também ser indicativas de doença multifocal cerebral (Miller et al. 2019). A progressão tumoral pode resultar no envolvimento progressivo de mais regiões anatómicas (Higgins et al. 2017), ou é possível a presença de meningioma múltiplo (McDonnell et al. 2007) ou de outra neoplasia intracraniana em simultâneo (Stacy et al. 2003; Snyder et al. 2006). Assim, o exame neurológico torna-se muitas vezes inadequado na determinação da neurolocalização precisa da neoplasia (Higgins et al. 2017),

A epilepsia estrutural é a alteração neurológica mais observada, ocorrendo em cerca de 63% dos cães com meningioma intracraniano (Axlund et al. 2002; Greco et al. 2006; Snyder et al. 2006; Keyerleber et al. 2013; Griffin et al. 2014). Ocorre com maior frequência quando há o envolvimento do lobo frontal, presença de herniação subfalcina ou transtentorial e marcada intensificação após administração de contraste paramagnético em T1W. Manifesta-se maioritariamente por crises epiletiformes generalizadas, com tendência para a sua apresentação em salva, por progressão da doença (Schwartz et al. 2011). Ocorre em cerca de metade das neoplasias que afetam a região prosencefálica – telencéfalo e diencéfalo - (Foster et al. 1988; Snyder et al. 2006; Schwartz et al. 2011), a área cerebral onde é gerada

a atividade epileptiforme (De Risio 2014), frequentemente afetada por esta neoplasia (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008). Assim, deve haver sempre suspeita da presença de uma neoplasia intracraniana prosencefálica em qualquer cão que inicie atividade epileptiforme, depois dos 5 anos de idade (Bagley et al. 1999).

A síndrome vestibular é mais frequentemente associada a neoplasias que comprimam o tronco cerebral (Rossmeisl et al. 2013), e surge como a segunda apresentação clínica mais evidenciada nestes pacientes (28%), seguida por alterações comportamentais e de estado mental (24%). Outros sinais neurológicos possivelmente apresentados incluem disfunção de nervos cranianos (19,5%), perda de visão ou amaurose (9%), dor cervical (7%) (Axlund et al. 2002; Greco et al. 2006; Snyder et al. 2006; Keyerleber et al. 2013; Griffin et al. 2014), oftalmoplegia (Webb et al. 2005), episódios intermitentes de opistótonos (Rossmeisl and Kopf et al. 2015), tetraparésia e hipermetria (Barreau et al. 2010). Deste modo, a diferente representatividade de cada um dos sinais clínicos relaciona-se, muito provavelmente, com a distribuição neuroanatômica dos meningiomas (Motta et al. 2012). Também são relatados sinais clínicos menos específicos de doença intracraniana, como anorexia e regurgitação ou vômito, observado em 12,9% e 6,7% dos casos de meningioma intracraniano canino, respetivamente (Snyder et al. 2006; Keyerleber et al. 2013).

Não obstante, cães com meningioma intracraniano podem não apresentar qualquer sinal de doença cerebral ou alteração ao exame neurológico. Cerca de 6,8% dos meningiomas intracranianos caninos são diagnosticados como achados acidentais no exame *post mortem*, por não resultarem em sinais clínicos de doença intracraniana (Snyder et al. 2006). Já a apresentação de crises epileptiformes e/ou alterações comportamentais, sem evidência de défices ao exame neurológico durante o período inter-ictal, é uma potencial apresentação de meningioma intracraniano, explicada pela localização da massa neoplásica no cérebro rostral (Foster et al. 1988; Miller et al. 2019).

2.7. Diagnóstico

2.7.1. Investigações Iniciais

A suspeita de tumor cerebral como principal etiologia para os sinais clínicos observados surge após análise das características do paciente, história clínica e resultados do exame neurológico (Dewey 2015). Por o meningioma intracraniano ser uma doença que afeta maioritariamente cães adultos e geriátricos, a realização de análises sanguíneas (hemograma e perfil bioquímico sérico), urianálise, radiografia torácica e ecografia abdominal é útil, não só para avaliação pré-anestésica (necessária para execução de exames de diagnóstico avançado como imagiologia, recolha de LCR e biópsia cerebral), como para avaliação do estado de saúde do animal, com possível identificação de outras doenças

concomitantes que possam ter repercussões neurológicas ou afetar a escolha do protocolo de diagnóstico avançado e tratamento a seguir (Rossmeisl and Pancotto 2019; Marcello et al. 2013). Problemas que surjam concorrentes a meningioma intracraniano podem incluir outras neoplasias extra-neurais, estimando-se a sua existência em 27% dos casos, situadas principalmente na cavidade torácica e abdominal (Snyder et al. 2006).

Em 26,7% dos cães com meningioma intracraniano são detetadas alterações ao exame radiográfico torácico (Snyder et al. 2006). O achado mais frequente é compatível com a presença de metástases pulmonares, com uma representatividade de 15,6%, seguido por megaesôfago, pneumonia, cardiomegália e edema pulmonar não cardiogénico (Snyder et al. 2006; Marcello et al. 2013). Adicionalmente, são encontradas alterações por ecografia abdominal em cerca de 87% dos cães com neoplasia cerebral (Marcello et al. 2013). No entanto, a presença de alterações nos exames referidos raramente (1,3%) afeta a decisão de realizar exames de neurodiagnóstico avançado, e pode alterar o plano de tratamento recomendado em 8% dos casos (Tong et al. 2015). Na presença de um exame oftalmológico sem alterações significativas, e eletrorretinografia normal, é necessária a imagiologia avançada do neurocrânio para investigação da causa de perda de visão (Seruca et al. 2010).

2.7.2. Diagnóstico Imagiológico

Uma vez neurolocalizada a lesão, por conjugação dos sinais clínicos e resultados do exame neurológico, é recomendada a realização de exame imagiológico ao neurocrânio, como Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computorizada (TC), de forma a confirmar a presença de uma massa intracraniana (Dickinson 2014; Dewey 2015). Estes permitem a identificação do número de massas presentes, da sua origem, como extra/intra-axial e intraventricular, e de outras características de sinal, que em conjunto permitem um diagnóstico presuntivo do problema intracraniano em questão (Rossmeisl and Pancotto 2019). Como é este o tipo de diagnóstico mais frequentemente utilizado para escolha do tratamento administrado (Cautela et al. 2009; Rossmeisl et al. 2013), estudos definem o meningioma cerebral como uma lesão intracraniana extra-axial que ocupa espaço, pela ausência de diagnóstico definitivo (Meervenne et al. 2014).

2.7.2.1. Tomografia Computorizada

Mesmo permitindo a identificação de cerca 90% das massas intracranianas, na espécie canina, a TC é menos eficaz na deteção de massas intracranianas, quando comparado com a RM (Snyder et al. 2006). As suas imagens tornam-se, especialmente, de difícil visualização, quando há fraca captação de contraste, ou quando visualizada a fossa caudal, devido à interferência da região petrosa do osso temporal com os feixes de radiação

(Coates and O'Brien 2017). Não obstante, apesar da menor utilidade no diagnóstico, este exame é muitas vezes essencial tanto como guia na realização de biópsia cerebral estereotáxica (Moissonnier et al. 2002) como para planeamento e execução de radioterapia (Dolera et al. 2018).

O meningioma intracraniano canino surge, nas imagens obtidas por TC, mais frequentemente como uma massa solitária extra-axial, em contacto com o calvário ósseo, associada a efeito de massa (Hecht 2011). Esta é geralmente isodensa a hiperdensa, em relação à substância cinzenta cortical, de margens bem definidas, com uma marcada e homogénea captação de contraste ou, mais raramente, em forma de anel (Turrel et al. 1986; Wolf et al. 1995; Kraft and Gavin 1999; Hecht 2011). Estruturas quísticas e edema peritumoral surgem como regiões hipodensas associadas à massa neoplásica (Wisner and Zwingenberger 2015). Em caso de hiperostose óssea, é observado o espessamento do calvário adjacente, hipodenso (Mercier et al. 2007; Wisner and Zwingenberger 2015). Quando aplicados os critérios de localização periférica, efeito de massa sem infiltração, marcada e difusa captação de contraste, espessamento meníngeo e proximidade da massa com as meninges, o diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano encontra-se correto em cerca de 80% dos casos submetidos a TC do neurocrânio (Polizopoulou et al. 2004).

2.7.2.2. Ressonância Magnética

Permitindo um diagnóstico com maior sensibilidade que a TC, através da RM são obtidas imagens que permitem a correta identificação de 66% a 100% dos meningiomas intracranianos em cães (Thomas et al. 1996; Polizopoulou et al. 2014; Snyder et al. 2006; Ródenas et al. 2011). Os sinais significativamente mais correlacionados com a presença de uma neoplasia, em detrimento de outros tipos de lesão intracraniana, consistem na existência de uma lesão única de margens bem definidas, com origem extra-axial, em contacto com a dura-máter, provocando efeito de massa. Outras alterações incluem o sinal de cauda dural, lesão no calvário ósseo adjacente, intensidade mista em imagens T2W e FLAIR e forte intensificação pós-contraste (Cherubini et al. 2005; Young et al. 2014). Não obstante, é possível a observação de alterações especificamente mais compatíveis com meningioma intracraniano, através do exame de RM.

O meningioma surge como uma massa única ou múltipla (McDonnell et al. 2007), redonda, ovoide ou em forma de placa, normalmente com margens bem definidas em relação ao parênquima cerebral (85%), tipicamente em contacto com o calvário ósseo por uma base larga (Hathcock 1996; Thomas et al. 1996; Kraft et al. 1997; Sturges et al. 2008; Wisner et al. 2011; Bentley 2015). Resulta num sinal isointenso (70%) a hipointenso (10%) em imagens ponderadas em T1W, contrariamente às imagens em T2W e FLAIR, onde surge hiperintenso, em relação à substância cinzenta cortical. No entanto, esta massa pode surgir hiperintensa

em T1W (Hasegawa et al. 2008), em 20% dos casos, e apesar de resultar numa maior intensidade de sinal em T2W (75%), esta pode surgir isointensa (24%) a hipointensa (1%) nesta sequência (Sturges et al. 2008; Miller et al. 2019). Após a administração endovenosa de contraste paramagnético, o meningioma intensifica de uma forma marcada, homogénea mais comumente, mas também heterogénea, e raramente em forma de anel (Hathcock 1996; Thomas et al. 1996; Kraft et al. 1997; Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008; Ródenas et al. 2011; Wisner et al. 2011).

A alteração secundária mais frequentemente visualizada, em associação ao meningioma intracraniano é edema cerebral, presente em mais de 90% dos casos. Este surge como uma região hiperintensa em imagens T2W e FLAIR, ao longo da substância branca cerebral, de forma peritumoral ou difusa, representando 40% e 60% dos casos, respetivamente (Sturges et al. 2008; Ródenas et al. 2011; Wisner et al. 2011; Bentley 2015). Esta alteração muitas vezes delinea as margens tumorais, possibilitando a confirmação da origem extra-axial da massa (Wisner and Zwingenberger 2015).

Menos frequentemente, o meningioma intracraniano pode estar associado ao sinal de cauda dural, mineralizações, hiperostose óssea e hemorragia (Graham et al. 1998; Ródenas et al. 2011; Wisner et al. 2011; Bentley 2015). O sinal de cauda dural corresponde ao espessamento e intensificação da dura-máter adjacente à massa extra-axial, em imagens T1W pós-contraste (Graham et al. 1998; Mellema et al. 2002), estando presente em 22% a 82% dos exames de RM realizados (Hathcock 1996; Graham et al. 1998; Cherubini et al. 2005; Sturges et al. 2008; Ródenas et al. 2011). Mineralização e hemorragia surgem como focos hipointensos em T2W (Martin-Vaquero et al. 2010; Hecht 2018). A hiperostose óssea, que surge como uma proliferação óssea focal (Mercier et al. 2007; Rossmeisl and Kopf et al. 2015) é uma das alterações ósseas mais observadas a nível do calvário adjacente ao meningioma, seguido pela atrofia por pressão e invasão óssea (Hecht 2018).

Podem surgir únicas ou múltiplas formações quísticas ou cavidades de fluido intra/peritumorais associadas à massa neoplásica (meningiomas quísticos), que ocorrem predominantemente na fossa craniana rostral (Bagley et al. 1996; James et al. 2012). A reduzida intensidade de sinal em imagens ponderadas em T1W e FLAIR, em conjunto com uma elevada intensidade de sinal em T2W, apontam para a natureza fluída da massa, sendo que após administração de contraste paramagnético há intensificação do tecido neoplásico, mas não da parede da estrutura quística (James et al. 2012). Por outro lado, quando localizado, preferencialmente, na fossa craniana caudal, o meningioma pode surgir acompanhado poriringohidromielia cervical (da Costa et al. 2004; Jung et al. 2006; Salvadori et al. 2011; Treggiari et al. 2017), uma estrutura tubular cavitária, na medula espinhal, hipointensa e hiperintensa em imagens T1W e T2W, respetivamente, sem intensificação em T1W pós-contraste (da Costa et al. 2004; Jung et al. 2006; Hecht 2018).

2.7.3. Análise de Líquido Cefalorraquidiano

De forma a evitar possíveis complicações pelo aumento da pressão intracraniana, resultante da presença de um meningioma cerebral, é recomendada a execução de imagiologia do neurocrânio antes da recolha de líquido cefalorraquidiano (LCR) (Barreau et al. 2010; Coates and O'Brien 2017). Adicionalmente, a sua análise não permite diagnóstico específico do tipo de neoplasia (Dickinson 2014), e devido à natureza inflamatória do LCR observado em casos de neoplasia intracraniana primária, este exame revela-se pouco útil na diferenciação entre doença neoplásica e outras doenças inflamatórias (Snyder et al. 2006).

O meningioma intracraniano está muitas vezes associado a achados no LCR normais (Bailey and Higgins 1986; Bohn et al. 2006; Dickinson et al. 2006; Snyder et al. 2006). Verificando-se em cerca de 16% dos casos, este valor pode chegar a 30%, dependendo da definição de análise de LCR normal utilizada e da localização tumoral. Assim, quando colhido da cisterna cerebelo-medular, o LCR de um cão com meningioma intracraniano pode apresentar uma contagem de células nucleadas total (CCNT) menor que 5 células/ μ L e uma concentração de proteínas totais (PT) inferior a 30 mg/dL (Dickinson et 2006).

Os achados mais comuns em análises de LCR de cães com meningioma intracraniano em qualquer localização passam por uma CCNT inferior a 5 células/ μ L com um valor de PT moderadamente elevada, em 73% e 61% dos casos, respetivamente (Dickinson et al. 2006). E, apesar da existência de estudos que associam o meningioma a uma pleocitose neutrofílica no LCR (Bailey and Higgins 1986; Foster et al. 1988; Snyder et al. 2006), esta é mais consistentemente associada a meningiomas da fossa craniana caudal (Dickinson et al. 2006).

2.7.4. Biópsia Cerebral

Independentemente das alterações observadas por imagiologia (TC e RM) ou análise de LCR serem estatisticamente compatíveis com a presença de um meningioma intracraniano, o exame histopatológico é o único método que permite o diagnóstico definitivo e atribuição de grau histológico (Dickinson et al. 2006; Sturges et al. 2008; Miller et al. 2019). Sendo a confirmação histológica de meningioma útil para a adequação do plano de tratamento, este é importante que seja feito em vida. No entanto, grande parte dos casos apenas são diagnosticados definitivamente em exame *post mortem* (Schwartz et al. 2011).

Apenas meningiomas extra-axiais prosencefálicos são ideais para a execução de biópsia excisional, por cirurgia, limitando o número de pacientes em que é possível um diagnóstico definitivo em vida. Assim, para casos de suspeita de meningioma, quando este é de difícil remoção cirúrgica ou esta não é a melhor opção de tratamento, são aplicadas técnicas de biópsia cerebral minimamente invasivas (Miller et al. 2019). Estas podem ser executadas por via endoscópica (Klopp and Ridgway 2009) ou guiadas por imagiologia

avançada (James et al. 2017). A biópsia cerebral estereotáxica, imagiologicamente guiada, permite um diagnóstico definitivo de 91% a 95% dos casos (Koblik et al. 1999; Moissonnier et al. 2002; Rossmeisl and Andriani et al. 2015), mais eficaz se recolhidas múltiplas amostras no mesmo procedimento e quanto maior a dimensão tumoral (Kani et al. 2019).

Verificam-se efeitos adversos em cerca de 12% a 27% dos cães submetidos a biópsia cerebral estereotáxica, consistindo na exacerbação de alterações neurológicas pré-existentes ou desenvolvimento de novos défices, temporários ou permanentes. (Koblik et al. 1999; Rossmeisl and Andriani et al. 2015; Shinn et al. 2020). No entanto, estes são leves, sendo que 88% destas alterações são resolvidas no período de uma semana (Shinn et al. 2020). Adicionalmente, com uma mortalidade de apenas 5%, devido a hemorragia intracraniana, a biópsia cerebral estereotáxica revela-se um método relativamente seguro para a recolha de amostras teciduais para exame histopatológico (Rossmeisl and Andriani et al. 2015).

2.8. Tratamento

Após o diagnóstico de meningioma intracraniano, a escolha do protocolo de tratamento é feita em função da localização tumoral, dos sinais clínicos manifestados, alterações patológicas cerebrais secundárias observadas em exame imagiológico, morbilidade e mortalidade associada a cada intervenção, e custos associados (Dickinson 2014; Rossmeisl 2014; Hu et al. 2015). Tem como objetivos a completa remoção da massa neoplásica ou sua redução volumétrica, em conjunto com o controlo das alterações secundárias - edema cerebral e hipertensão intracraniana - e sinais neurológicos - crises epileptiformes e dor neuropática – tendo em vista a obtenção de um período de estabilização da doença o mais prolongado possível (Coates and O'Brien 2017; Miller et al. 2019).

Existem dois possíveis rumos a seguir: o tratamento paliativo ou o definitivo (Rossmeisl et al. 2013; Coates and O'Brien 2017). Enquanto o tratamento paliativo tem em vista a manutenção da qualidade de vida, o definitivo tem como objetivo a remissão neoplásica (Adamo et al. 2004; Rossmeisl and Pancotto 2019). Este último protocolo pode incluir intervenção cirúrgica, para remoção ou citorredução tumoral, e/ou radioterapia (Platt et al. 2003; Keyerleber et al. 2015; Suñol et al. 2017), direcionada para redução neoplásica ou eliminação de tumor microscópico (Larue and Gordon 2019).

2.8.1. Tratamento Paliativo

O tratamento paliativo tem como objetivo o controlo de alterações patológicas cerebrais secundárias à presença de uma massa neoplásica - edema, aumento da pressão intracraniana e hidrocefalia – e remissão ou redução dos sinais neurológicos associados (Coates and O'Brien 2017; Miller et al. 2019). O protocolo mais utilizado consiste na

associação de fármacos glucocorticoides e fármacos anticonvulsivantes administrados por via oral (Cautela et al. 2009; Rossmeisl et al. 2013), que atuam respectivamente sobre o edema cerebral vasogénico (Roth et al. 2013) e epilepsia estrutural (Norona and Volk 2020) desenvolvidos. Os efeitos adversos mais associados a este tratamento incluem poliúria, polidipsia, polifagia e sedação (Heidner et al. 1991; Rossmeisl et al. 2013; Meerverne et al. 2014). Esta abordagem pode ser feita de forma isolada ou em combinação com quimioterapia (Cautela et al. 2009), cirurgia (Suñol et al. 2017) e radioterapia (Schwarz et al. 2018).

A administração de fármacos corticoides – prednisolona e metilprednisolona – é o principal pilar do tratamento paliativo do meningioma intracraniano (Dickinson 2014). Em cerca de seis horas, após a sua administração, verifica-se uma redução de 29% do fluxo sanguíneo tumoral, e 21% adicionais, dentro de 24 horas (Jarden et al. 1989). A permeabilidade da barreira hematoencefálica diminui e limita a extravasão de fluidos (Bebawy 2012; Salvador et al. 2014), resultando na redução do edema cerebral, e por vezes do volume neoplásico (Rossmeisl et al. 2013). Deste modo, por resultar na redução do volume lesional e, adicionalmente, na redução da produção de LCR, permite um decréscimo da pressão intracraniana (Coates and O'Brien 2017). Assim, aquando da progressão neurológica, devem ser administrados por via oral em dose anti-inflamatória, com posterior redução gradual da dose, acompanhada pela melhoria dos sinais clínicos, até uma dose mínima de manutenção ou até à descontinuação da sua administração (Rossmeisl et al. 2013; Roth et al. 2013).

A osmoterapia, conseguida pela administração intravenosa de substâncias hiperosmolares, permite um efeito imediato e transitório no tratamento de hipertensão intracraniana, por redução do edema cerebral e melhor pressão de perfusão cerebral (Fink 2012; Grape and Ravussin 2012; Sturges and Dickinson 2017; Dewey 2019). O manitol a 10-20% é mais frequentemente utilizado para este efeito, no entanto a utilização de soluções hipertónicas salinas a 3-7,5% permite um efeito semelhante, sendo preferível em situações de hipovolémia (Cook et al. 2020; Sturges and Dickinson 2017). Em situações de hipertensão intracraniana grave pode ser administrada furosemida previamente ao recurso de substâncias hiperosmolares (Ravussin et al. 1985; Dewey 2019).

Mais de metade dos meningiomas intracranianos diagnosticados em cães resultam em atividade epileptiforme (Axlund et al. 2002; Greco et al. 2006; Snyder et al. 2006; Keyerleber et al. 2013; Griffin et al. 2014). O tratamento de epilepsia estrutural é maioritariamente realizado através da administração oral de fenobarbital e/ou levetiracetam, não excluindo a potencial utilização de outros fármacos de efeito antiepileptiforme (Kelly et al. 2017; Norona and Volk 2020). No entanto, a epilepsia estrutural pode ser particularmente difícil de controlar, pois estas substâncias ativas muitas vezes não têm como alvo os mecanismos epileptiformes envolvidos na origem das crises (Schwartz et al. 2011). Já o tratamento cirúrgico e radioterápico, não só permitem a remoção ou citorredução da massa

neoplásica, como também permitem o controlo e remissão de epilepsia estrutural associada a uma massa neoplásica (Uriarte et al. 2011; Martlé et al. 2014; Monteiro et al. 2020). A administração intranasal de midazolam ou rectal de diazepam durante o período ictal, permite o controlo de crises epiletiformes, sendo especialmente útil em situações de *status epilepticus* (Charalambous et al. 2017). Não existem dados suficientes que sustentem a administração de tratamento antiepiléptico profilático, no entanto a redução do edema peritumoral pode ser benéfica para a sua prevenção (Schwartz et al. 2011).

Em casos de desenvolvimento secundário de hidrocefalia obstrutiva ou seringohidromiela cervical, é benéfico o efeito da furosemida, e de corticosteróides (Rusbridge et al. 2006; Przyborowska et al. 2013), para redução da pressão intracraniana resultante de hidrocefalia, no entanto um cateter ventrículo-peritoneal, colocado por cirurgia, permite um efeito mais prolongado e eficaz (Stefani et al. 2011; Orlandi et al. 2020). Apesar de questionável o efeito de omeprazol (Girod et al. 2016), este é uma potencial alternativa para a redução da produção de LCR, auxiliando no processo de normotensão cerebral (Javaheri et al. 1997), tal como o topiramato (Scotton et al. 2019), benéfico em casos de cefaleia ou dor neuropática cervical (Plessas et al. 2015), e com atividade anti-epileptiforme (Platt 2014). A dor visceral, somática e neuropática, algumas vezes manifestada, é controlada com fármacos analgésicos (Miller et al. 2019). A gabapentina ou pregabalina são os fármacos de escolha para neuro-analgesia, vantajosos em casos de tumores intracranianos (Grubb 2010; Plessas et al. 2014; Moore 2016).

Em suma, é possível o controlo, apesar de transitório, dos sinais neurológicos associados a meningiomas intracranianos. O tratamento paliativo inclui uma combinação dos procedimentos anteriormente referidos, adequada a cada doente, sendo os corticosteróides os fármacos mais prescritos. Este método permite uma mediana do tempo de sobrevida (MTS) de 61 a 119 dias (Tabela 1), sendo que quando o meningioma se localiza a nível rostrotentorial, mais precisamente no cérebro rostral, o prognóstico tem tendência a ser mais favorável (Turrel et al. 1984; Foster et al. 1988; Platt et al. 2003; Bilderback et al. 2006; Cautela et al. 2009; Rossmeisl et al. 2013; Treggiari et al. 2017).

Tabela 1. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Tratados com Cuidados Paliativos

Nº Casos	MTS	Observações	Autor
13	75	Localização no cérebro rostral	Foster et al. 1988
10	119		Platt et al. 2003
10	98	Diagnosticados por RM	Cautela et al. 2009
25	69	Perfazem 49% (25/51) da população	Rossmeisl et al. 2013

Tabela elaborada pelo autor. MTS: Mediana do Tempo de Sobrevida; RM: Ressonância Magnética.

2.8.2. Tratamento Cirúrgico

O método mais eficaz para a redução ou remoção rápida de um meningioma intracraniano é a cirurgia, por craniotomia. Apesar da extirpação total ser de difícil execução, a ressecção subtotal também permite um melhor prognóstico quando em combinação com radioterapia ou quimioterapia (Axlund et al. 2002; Bilderback et al. 2006). Em conjunto com tratamento paliativo, a cirurgia possibilita o tratamento definitivo de neoplasias cerebrais caninas (Sturges and Dickinson 2017; Rossmeisl and Pancotto et al. 2019). Quando aplicado desta forma, não só é possível uma redução significativa da frequência e gravidade de crises epileptiformes (Glass et al. 2000; Uriarte et al. 2011), como uma redução rápida da pressão intracraniana e efeito de massa (Sturges and Dickinson 2017). Quando aplicados os métodos cirúrgicos convencionais, é possível estender o tempo de sobrevida para cerca de 6 a 14 meses (Axlund et al. 2002; Bilderback et al. 2006; Faissler et al. 2016; Suñol et al. 2017). Resultados mais favoráveis que os obtidos com recurso a apenas tratamento paliativo - 2 a 4 meses (Platt et al. 2003; Rossmeisl et al. 2013). Contudo, por ser uma doença diagnosticada mais frequentemente em cães com mais de 10 anos de idade (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008), e pelos custos associados, a cirurgia é com menos frequência escolhida como protocolo de tratamento (Dickinson 2014).

O sucesso do tratamento cirúrgico depende da localização tumoral, extensão do neuroparênquima afetado e do grau da sua invasão, mas também da experiência do cirurgião, técnica utilizada e material cirúrgico disponível (Dewey 2019; Rossmeisl and Pancotto 2019). Por acesso transfrontal é realizada a extirpação de meningiomas com origem na região fronto-olfativa, resultando num tempo de sobrevida de 4,8 a 9,5 meses (Kostolich and Dulisch 1987; Axlund et al. 2002; Faissler et al. 2016). Quando apenas considerados meningiomas de outras regiões telencefálicas, o tempo de sobrevida relatado é superior, de 2,5 anos (Faissler et al. 2016). Massas na convexidade cerebral provavelmente garantem um melhor prognóstico que massas localizadas na base do crânio (Rissi 2015; Dewey 2019). Enquanto em meningiomas rostrotentoriais a esperança de vida após cirurgia ronda os 14 meses (Suñol et al. 2017), quando esta é infratentorial, como tronco cerebral, são poucos os casos de sucesso, com um tempo de sobrevida resultante de 3, 5 e 18 meses após cirurgia por acesso atlanto-basioccipital (Barreau et al. 2010; Ijiri et al. 2013). Pelo risco associado de hipertermia, hipernatremia e morte pós-cirúrgica, não é recomendada a cirurgia de massas diencefálicas, por acesso trans-etmoidal (Marino et al. 2014).

A taxa de mortalidade, nos primeiros sete a dez dias após a cirurgia ronda os 11 e 20% (Axlund et al. 2002; Suñol et al. 2017). Cerca de 92% dos cães submetidos a craniotomia, para remoção de um tumor cerebral, sobrevivem até ao período de alta clínica. Posteriormente, no período pós-cirúrgico pode ser observado deterioração neurológica (45%),

apesar de transitória, e 47% apresenta complicações pós-cirúrgicas, revelando uma elevada morbidade deste tratamento (Forward et al. 2018).

Possíveis complicações intra-cirúrgicas incluem hemorragia cerebral, hipotensão e paragem cardiorrespiratória. No período pós-cirúrgico também se pode verificar deterioração neurológica por acidente vascular e herniação cerebral (Axlund et al. 2002; Bilderback et al. 2006; Faissler et al. 2016; Suñol et al. 2017). Adicionalmente, outros efeitos adversos frequentemente evidenciados incluem: *epistaxis*, corrimento nasal, enfisema subcutâneo, bradicardia subclínica e hipertermia (Bilderback et al. 2006; Greco et al. 2006; Forward et al. 2018). Pneumonia por aspiração é a complicação pós-cirúrgica mais comum, após craniotomia, com uma prevalência estimada de 6% a 14% (Bilderback et al. 2006; Ijiri et al. 2014; Faissler et al. 2016; Suñol et al. 2017; Forward et al. 2018). Podendo atingir 7% dos cães com meningioma intracraniano submetidos a cirurgia, o desenvolvimento de pneumocéfalo de tensão é uma possível complicação grave (Bilderback et al. 2006; Faissler et al. 2016). Está mais associado a cirurgia por acesso transfrontal, e corresponde a acumulação de ar sob pressão no espaço intracraniano, mais frequentemente a nível intraventricular, mas também medular, esta última designada por *pneumorrhachis* (Garosi et al. 2002; Cavanaugh et al. 2008).

De forma a detetar resíduos neoplásicos teciduais na região previamente intervencionada, é recomendado o exame de RM ao neurocrânio posteriormente à cirurgia (Chow et al. 2015). A utilização de aspirador ultrassónico (AUS) para extirpação tumoral, permite maior remoção tumoral, garantindo o controlo dos sinais neurológicos, e resulta numa esperança de sobrevida de 1 a 3,5 anos (Greco et al. 2006; Ijiri et al. 2014; Packer and McGrath 2020). Pode ser confirmada a total remoção da massa neoplásica, por RM intra-cirúrgica (Ijiri et al. 2014) ou utilizado um sistema de neuronavegação por vídeo (Packer and McGrath 2020). Porém a taxa de mortalidade pós-cirúrgica associada a estes procedimentos – 9,5% a 20% - assemelha-se ao método convencional (Greco et al. 2006; Ijiri et al. 2014; Packer and McGrath 2020).

Para melhor grau de remoção tumoral, a administração endovenosa de fluoresceína sódica durante a cirurgia, permite uma melhor visualização da massa neoplásica e distinção das margens com tecido cerebral saudável (Nakano et al. 2017). De forma a tornar o procedimento cirúrgico menos invasivo, é possível a citorredução ou remoção do meningioma por endoscopia (Klopp and Rao 2009; Klopp and Ridgway 2009). De reduzida morbidade, este método permite uma rápida recuperação pós-cirúrgica, bem como consegue prolongar o tempo de sobrevida, para cerca de seis anos ou dois anos, para meningiomas rostrotentoriais e infratentoriais (tronco cerebral e cerebello), respetivamente (Klopp and Rao 2009). Para informação mais detalhada sobre o sucesso do tratamento do meningioma intracraniano canino por cirurgia, é aconselhada a leitura da Tabela 2.

Tabela 2. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Submetidos a Cirurgia

Nº Casos	MTS	Método	Mortalidade peri-cirúrgica	Autor
14	214	Convencional	11%	Axlund et al. 2002
25	422	Convencional	20%	Suñol et al. 2017
21	730	AUS	9,5%	Ijiri et al. 2014
17	1 254	AUS	17%	Greco et al. 2006
28	2 104	Endoscopia	14%	Lopp and Rao 2009

Tabela elaborada pelo autor. MTS: Mediana do Tempo de Sobrevida; AUS: Aspirador Ultrassónico.

2.8.3. Radioterapia

A radioterapia é executada com a finalidade de redução volumétrica tumoral, ou possivelmente, completa regressão da massa (Zwingenberger et al. 2016; Larue and Gordon 2019). Através dos efeitos diretos da radiação administrada, ocorre a morte das células neoplásicas e danificação da vasculatura tumoral, reduzindo o volume neoplásico, e circulação e volume sanguíneo local (Henzel et al. 2006; Zwingenberger et al. 2016). Assim, e em conjunto com a redução da pressão intracraniana e edema cerebral associados, são controlados os sinais clínicos de doença intracraniana (Rossmeisl and Pancotto 2012; Monteiro et al. 2020). Esta abordagem pode, portanto, ter como objetivo o tratamento definitivo ou paliativo do meningioma intracraniano (Larue and Gordon 2019).

O protocolo paliativo consiste na administração de cinco frações de uma dose semanal elevada (6 a 9 Gy), resultando numa esperança de vida de 7 a 18 meses (Brearley et al. 1999; Platt et al. 2003; Griffin et al. 2014). Mais recentemente, foi relatada uma taxa de sobrevivência de 74% ao fim de dois anos, quando utilizado este protocolo (Dolera et al. 2018). Quando aplicada de forma definitiva, tendo a remissão da doença como objetivo, a radioterapia permite uma maior esperança de vida, entre 19 e 26 meses. Para tal, são administradas 10 a 20 frações de doses diárias inferiores (2,5 a 4 Gy) (Bley et al. 2005; Keyerleber et al. 2013; Treggiari et al. 2017; Schwarz et al. 2018). Sendo que neste esquema, demonstrou ser melhor aplicada através da administração de 10 frações consecutivas de 4 Gy (Schwarz et al. 2018). Os dois protocolos mencionados permitem um alívio dos sinais neurológicos, como crises epileptiformes (Keyerleber et al. 2013; Monteiro et al. 2020), e o atraso na progressão da doença, com leves sinais de toxicidade manifestados (Schwarz et al. 2018; Dolera et al. 2018).

Aparentemente com uma eficácia superior ao tratamento farmacológico paliativo (Platt et al. 2003; Treggiari et al. 2017) e semelhante, ou por vezes melhor, que o cirúrgico (Suñol et al. 2017; Schwarz et al. 2018), a radioterapia pode melhorar o prognóstico de cães com meningioma intracraniano, quando aplicada de forma adjuvante ao tratamento cirúrgico

(Axlund et al. 2002), apesar de não consistentemente verificado (Keyerleber et al. 2013). Quando executado após cirurgia, o protocolo paliativo permite um tempo de sobrevida estimado de 15 meses (Platt et al. 2003; Brearley 1999), superior à abordagem cirúrgica isolada (Bilderback et al. 2006), enquanto para o protocolo definitivo, este tempo é de 16 a 18 meses (Axlund et al. 2002; Bilderback et al. 2006; Stefani et al. 2009; Uriarte et al. 2011).

Por radiocirurgia é administrada uma única fração de radiação numa dose elevada (10-25 Gy) a um alvo específico – massa neoplásica – sem provocar grandes lesões sobre o parênquima nervoso saudável circundante (Lester et al. 2001; Kollová et al. 2007; Larue and Gordon 2019). O tempo estimado de sobrevida em cães que recebem radiocirurgia é de cerca de 10 a 13 meses, no entanto quando apenas considerada a morte por causa neurológica, o tempo de sobrevida chega aos 19 meses (Mariani et al. 2005; Mariani et al. 2013). Adicionalmente, este tempo pode chegar a 4 anos, após a administração de uma única dose de 12,5 Gy (Lester et al. 2001). A sua aplicação resulta em tempos de sobrevida comparáveis à utilização de radioterapia convencional, no entanto parece mais benéfica por resultar em menos efeitos adversos agudos e apenas requerer um episódio anestésico para sua realização (Mariani et al. 2005; Mariani et al. 2013; Larue and Gordon 2019). Os melhores resultados atingidos com cada tipo de protocolo de radioterapia estão, mais detalhadamente, descritos na Tabela 3.

Tabela 3. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Submetidos a Radioterapia

Nº Casos	MTS	Protocolo	Autor
31	811	RT	Schwarz et al. 2018
31	486	RT pós-cirúrgica	Stefani et al. 2009
38	399	Radiocirurgia	Mariani et al. 2013

Tabela elaborada pelo autor. MTS: Mediana do Tempo de Sobrevida; RT: Radioterapia.

2.8.4. Quimioterapia

Os quimioterápicos mais utilizados para o tratamento de cães com meningioma intracraniano são a hidroxiureia, um inibidor da ribonucleótido redutase (Cautela et al. 2009), e a lomustina, um composto alquilante nitrosureico (Meervenne et al. 2013), ambos fármacos quimioterápicos com capacidade de ultrapassar a barreira hematoencefálica (Dickinson 2014; Rossmeisl and Pancotto 2019). Poucos estudos conseguem demonstrar a eficácia da quimioterapia no tratamento desta doença (Tabela 4) (Miller et al. 2019). A hidroxiureia administrada em associação com corticosteróides aumenta em 2,97 vezes a sobrevivência relativamente a doentes com acesso a apenas cuidados paliativos (Cautela et al. 2009).

Contudo, a lomustina, não permite um tempo de sobrevida significativamente superior (Meervenne et al. 2013). Tal como em muitos estudos em neuro-oncologia veterinária, os resultados referidos foram obtidos pela análise de cães com diagnóstico presuntivo (Cautela et al. 2009; Meervenne et al. 2013; Dickinson 2014).

Quando em associação com tratamento paliativo, a hidroxiureia e a lomustina, não só auxiliam no controlo dos sinais clínicos, como permitem um tempo de sobrevida de cerca de 6 meses (Tabela 4) (Cautela et al. 2009; Meervenne et al. 2013). Assim, aparenta ser de eficácia reduzida no tratamento desta doença, especialmente quando administrada em monoterapia (Rossmeisl and Pancotto 2019). Contudo, este período varia entre estudos com menores amostras populacionais, podendo ir de 4 a 18 meses com hidroxiureia (Tamura et al. 2007; Jung et al. 2008; Jung et al. 2014; Wada et al. 2016; Cho et al. 2018) e 6 a 11 meses com lomustina (Jeffery and Brearley 1993; Jung et al. 2006; McDonnell et al. 2007).

A quimioterapia pode ser mais eficaz quando utilizada em associação com cirurgia (Bilderback et al. 2006; Greco et al. 2006; Faissler et al. 2016), resultando num tempo de sobrevida entre 15 e 18 meses (Tabela 4) (Bilderback et al. 2006; Faissler et al. 2016). O início da quimioterapia com hidroxiureia no momento da comprovação imagiológica da recorrência tumoral pós-cirúrgica, com AUS, permitiu um período de sobrevida de 2 anos e 9 meses e 4 anos e 2 meses, para cada um dos casos (Greco et al. 2006). Deste modo, é possível que cirurgia seguida por quimioterapia obtenha tempos de sobrevida semelhantes à execução de cirurgia e radioterapia pós-cirúrgica (Bilderback et al. 2006). Também a administração de hidroxiureia (Treggiari et al. 2017) ou lomustina (Meervenne et al. 2005) como adjuvante de radioterapia ou radiocirurgia (Mariani et al. 2013) tem mostrado resultados promissores.

Tabela 4. Mediana do Tempo de Sobrevida (dias) em Cães com Meningioma Intracraniano Submetidos a Quimioterapia

Nº Casos	Tratamento	MTS	Observações	Autor
33	Hidroxiureia	196	Diagnóstico por RM	Cautela et al. 2009
14	Lomustina	195	Massas extra-axiais	Meervenne et al. 2013
4	Cirurgia + Quimioterapia	557	Diagnóstico HP	Bilderback et al. 2006
8	Cirurgia + Quimioterapia	453	Diagnóstico HP	Faissler et al. 2016

Tabela elaborada pelo autor. MTS: Mediana do Tempo de Sobrevida; RM: Ressonância Magnética; HP: Histopatológico.

Com a posologia utilizada no tratamento de meningioma intracraniano, a hidroxiureia e lomustina, raramente estão associadas a efeitos adversos graves que exijam descontinuação da terapêutica (Cautela et al. 2009; Meervenne et al. 2013). Mais frequentemente causam supressão da medula óssea, com leucopénia e trombocitopénia, e ocasionalmente é relatado vômito como efeito adverso (Heading et al. 2011; Hu et al. 2015;

Morton et al. 2015). Contudo, os efeitos adversos manifestados são reversíveis quando é descontinuada a administração de quimioterapia (Cautela et al. 2009; Meervenne et al. 2013).

2.9. Prognóstico

O prognóstico é pobre para casos de meningioma intracraniano canino que recebem apenas tratamento paliativo (Foster et al. 1988; Rossmeisl et al. 2013). Este prognóstico pode melhorar com a administração de quimioterapia (Cautela et al. 2009), no entanto são obtidos melhores resultados quando aplicado um tratamento mais definitivo (Platt et al. 2003). Pacientes caninos com meningioma beneficiam dos efeitos de radioterapia e cirurgia, podendo os resultados tanto de um protocolo como de outro serem semelhantes (Griffin et al. 2014; Suñol et al. 2017). Quando submetidos a cirurgia, a administração de radioterapia adjuvante prolonga ainda mais o tempo de vida (Axlund et al. 2002; Bilderback et al. 2006), apesar de existirem resultados que apontam o contrário (Keyerleber et al. 2013). Em suma, até à data, os protocolos terapêuticos que permitiram um melhor prognóstico para os pacientes resultam de avanços científicos das técnicas de tratamento (Dewey 2015), como a utilização de protocolos de radioterapia de eficácia maximizada (Schwarz et al. 2018), introdução de aspirador ultrassónico na técnica cirúrgica (Greco et al. 2006) e execução desta por endoscopia (Lopp and Rao 2009), razão pela qual o prognóstico associado a meningioma intracraniano canino é cada vez mais favorável (Dewey 2015).

Não obstante, o prognóstico em casos de neoplasia intracraniana pode também depender do volume tumoral, localização neuroanatômica, gravidade dos sinais clínicos apresentados e decisão dos tutores na escolha do tratamento a seguir (Coates and O'Brien 2017). Em alguns estudos neoplasias intracranianas rostrótentoriais têm revelado estarem associadas a um prognóstico mais favorável, quando comparadas com massas tumorais a nível infratentorial (Klopp and Rao 2009; Rossmeisl et al. 2013). No entanto, devido à natureza retrospectiva de grande parte dos estudos realizados, analisando um número reduzido de pacientes, e sem a utilização de diagnóstico histopatológico e critérios de avaliação de resposta ao tratamento, torna-se difícil a investigação de fatores de prognóstico associados a meningiomas intracranianos (Dickinson 2014; Rossmeisl 2014).

Através da caracterização molecular de tumores cerebrais caninos, foi possível, por imunohistoquímica, a deteção de eventuais marcadores biológicos com potencial para fornecer informações úteis a cerca do prognóstico (Coates and O'Brien 2017; Miller et al. 2019). A perda de recetores de progesterona, existentes no meningioma intracraniano, está associada a aumento do antigénio nuclear celular proliferativo. Estando este indicador relacionado com a taxa de proliferação neoplásica, quanto maior a perda de recetores de progesterona mais desfavorável poderá ser o prognóstico (Théon et al. 2000; Adamo et al. 2003). Segundo alguns autores, pode também existir uma associação entre a expressão do

fator promotor da angiogénese, VEGF (Adamo et al. 2003; Platt et al. 2006), e o grau de malignidade do meningioma canino, não tendo ainda sido relacionado com o prognóstico (Matiasek et al. 2009).

3. Introdução e Objetivos

O meningioma é a neoplasia cerebral primária mais comum na espécie canina (Snyder et al. 2006; Song et al. 2013), e embora apenas se atinja um diagnóstico definitivo através do exame histopatológico de amostras de tecido neoplásico, é possível recorrer a exames imagiológicos avançados do neurocrânio – RM e/ou TC – para obtenção de um diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano (Dickinson 2014). Para o tratamento é possível recorrer a cuidados paliativos, cirurgia, radioterapia e quimioterapia, tanto isoladamente como em associação. No entanto, apesar das primeiras três opções de tratamento referidas terem dados científicos que permitam comentar a sua eficácia, existe pouca informação publicada referente à utilização de quimioterapia como abordagem terapêutica em casos de meningioma cerebral (Hu et al. 2015). Contudo, o meningioma é pouco frequentemente estudado de forma isolada, uma vez que muitos resultados obtidos incluem o meningioma no grupo de neoplasias primárias intracranianas de forma a obter resultados estatisticamente mais significativos. Assim, muitos estudos carecem da descrição de uma população de apenas cães com meningioma intracraniano, no que toca a sinais clínicos apresentados, localização neuroanatômica cerebral e tempo de sobrevida em função do tratamento seguido, com comparação da sua eficácia.

Deste modo, o primeiro objetivo do presente estudo é estimar o tempo de sobrevida em cães diagnosticados com meningioma intracraniano, englobando casos com diagnóstico imagiológico presuntivo e definitivo histopatológico. Assim como será avaliada a relação do tempo de sobrevida com o tratamento seguido (paliativo, quimioterapia, cirurgia ou cirurgia associada à quimioterapia), características do animal (idade, género), sinais neurológicos e sua duração, e localização neuroanatômica do meningioma (rostrtentorial ou infratentorial). Portanto, serão também analisadas e descritas as características da amostra, a representatividade dos sinais neurológicos resultantes da presença de um meningioma cerebral, e a sua variação em função da localização rostrtentorial ou infratentorial.

Com o desenvolvimento de exames de TC e RM, e sua posterior introdução gradual, acompanhada pelo desenvolvimento da neurocirurgia veterinária, é estimado que seja crescente o número de cães diagnosticados com meningioma intracraniano ao longo dos anos. Deste modo, será analisada a distribuição anual do número de diagnósticos de meningioma intracraniano canino e respetiva proporção de casos com diagnóstico imagiológico presuntivo e histopatológico definitivo. Bem como, será avaliada a evolução do

tempo de sobrevivência de cães com meningioma intracraniano canino, ao longo do tempo, em função da proporção de cães que recebem cada um dos diferentes protocolos de tratamento etiológico por época temporal definida.

4. Material e Métodos

4.1. Critérios de Inclusão

O presente estudo seguiu um modelo retrospectivo. Na base de dados da clínica Referência Veterinária (Cascais, Portugal) foram pesquisados os cães com diagnóstico de meningioma intracraniano presuntivo ou definitivo, entre 2011 e 2019. O diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano resultou da conjugação de anamnese, sinais neurológicos, exclusão de encefalopatia metabólica por análises sanguíneas, e características de sinal imagiológico à RM e/ou TC altamente sugestivas da presença desta neoplasia. O exame histopatológico de amostras recolhidas por cirurgia foi executado pela Secção de Neuropatologia Clínica & Comparativa do Instituto de Patologia Veterinária, Ludwig Maximilians Universidade de Munique.

O tamanho da amostra foi determinado pelo número de casos com características em concordância com os critérios de inclusão. Assim, cada cão incluído no presente estudo cumpria com os seguintes requisitos: disponibilidade de imagens obtidas por RM ou TC do neurocrânio para sua revisão; identificação de uma massa intracraniana com características de sinal imagiológico (RM ou TC) altamente sugestivas da presença de um meningioma, e/ou existência de relatório de exame histopatológico da amostra tumoral, identificando o diagnóstico definitivo de meningioma intracraniano; registos médicos completos, incluindo dados relativos ao tratamento etiológico seguido e a monitorizações posteriores ao diagnóstico. Seguidamente os cães foram alocados em dois grupos diferentes consoante o protocolo terapêutico que seguiram: farmacológico e cirúrgico. Tanto o registo de administração de glucocorticoides previamente à realização do exame imagiológico ao neurocrânio (TC ou RM), como a terapêutica farmacológica concomitante para o tratamento de outras doenças extracranianas, não funcionaram como critério de exclusão, para nenhum dos grupos.

O grupo submetido a protocolo farmacológico inclui os cães presuntivamente diagnosticados com meningioma intracraniano, que apenas seguiram esta via de tratamento. Posteriormente, cada animal foi alocado consoante a utilização apenas de tratamento paliativo ou combinação com quimioterapia adjuvante. Adicionalmente, o grupo submetido ao protocolo cirúrgico é composto pelos animais que para além do acesso a cuidados paliativos, a cirurgia foi o tratamento seguido exclusivamente ou em associação a quimioterapia. Foram censurados na análise de tempo de sobrevivência cães sem dados relativos à data de óbito e por

ainda se encontrarem vivos à data de conclusão do estudo. Para a estimativa do tempo de sobrevida da amostra total, e no grupo de protocolo cirúrgico e no de tratamento apenas cirúrgico, a análise foi feita com e sem recurso a censura de casos que morreram no período imediato pós-cirúrgico – primeiras 24 horas após o fim da cirurgia. Para avaliação do efeito de covariáveis, para além do tratamento, apenas se recorreu à divisão do grupo de tratamento paliativo consoante a variável categórica independente em questão.

4.2. Dados Clínicos

Os dados recolhidos de cada paciente incluído, incluíram idade, género, raça, sinais neurológicos à apresentação, duração dos sinais neurológicos, localização intracraniana da massa neoplásica, data do diagnóstico (ano), tipo de diagnóstico, tipo histológico do meningioma e grau segundo a WHO 2016 (I, II ou III), tratamento etiológico instituído, tempo de sobrevida e causa de morte. Para o registo completo dos dados referentes a cada cão incluído no estudo, foram contactados, sempre que necessário, os Centros de Atendimento Médico-Veterinário referentes e responsáveis pela monitorização e execução do tratamento farmacológico administrado.

Os sinais neurológicos registados consistem nos apresentados pelo animal à data do diagnóstico imagiológico. Foi calculada a duração dos sinais neurológicos como o período de dias entre a apresentação do primeiro sinal de doença intracraniana e o diagnóstico imagiológico presuntivo, executado na primeira consulta. Adicionalmente, foram revistas gravações audiovisuais de exames neurológicos efetuados na consulta de apresentação, ou executados pelos tutores antes da primeira consulta, de forma a identificar e confirmar a presença de défices e sinais neurológicos compatíveis com doença intracraniana. Posteriormente, para sua análise, estes foram agrupados da seguinte forma, consoante a literatura (Schatzberg 2017):

- Assintomático: ausência de sinais clínicos de doença intracraniana e de alterações significativas ao exame neurológico;
- Crises epiletiformes: curtos episódios de convulsões e/ou alterações focais motoras, autonómicas e/ou comportamentais resultantes de atividade nervosa epiléptica síncrona (Berendt et al. 2015);
- Alteração Comportamental: qualquer alteração comportamental e de estado mental, como apatia, estupor, coma, sonolência, disfunção cognitiva, atitude alheada, ansiedade, agressividade, marcha compulsiva em círculos e *head pressing*;
- Perda de visão: resposta de ameaça ausente/diminuída/inconsistente uni/bilateral acompanhada por função normal do nervo facial e sem doença cerebelar aparente;

- Problemas na marcha: ataxia propriocetiva, vestibular e cerebelar, défices propriocetivos, mono/hemi/para/tetraparésia ou -plegia, perda de equilíbrio, quedas, marcha hipo/hipermétrica e alargamento da base de sustentação;
- Síndrome Vestibular: central ou paradoxal; definido pela presença de um ou mais dos seguintes sinais: *head tilt*, nistagmos, ataxia vestibular, perda de equilíbrio, *circling* e desvio da postura corporal;
- Défices na avaliação craniana: resposta de ameaça ausente/diminuída/inconsistente na ausência de perda de visão, alterações na avaliação de função dos nervos cranianos (I a XII) e resposta a estimulação nasal alterada;
- Dor neuropática: cervical ou cefaleia; descrita pelo tutor ou lícitada pela palpação da coluna vertebral cervical e crânio.

Todas as imagens dos exames de TC e RM foram revistas, de forma a confirmar a presença de uma massa intracraniana, sendo que a todos os casos incluídos foi atribuído, o meningioma intracraniano, como diagnóstico mais provável, na lista de diagnósticos diferenciais. O critério utilizado para diagnóstico imagiológico de meningioma foi de acordo com o descrito na literatura (Hecht 2011; Hecht 2018). As massas tumorais foram classificadas de acordo com a sua localização neuroanatômica, como rostrotentoriais e infratentoriais. Meningiomas localizados no prosencéfalo (telencéfalo e diencéfalo) foram classificados como rostrotentoriais. Por outro lado, meningiomas localizados na fossa craniana caudal, caudalmente ao processo tentório do cerebelo, classificam-se como infratentoriais (Uemura et al. 2015).

4.3. Tratamento e Monitorização

O tratamento paliativo consistia na administração oral de fármacos glucocorticoides – prednisolona ou metilprednisolona – em doses anti-inflamatórias durante os primeiros 10 dias, com posterior redução progressiva da dose e frequência da administração, até atingir a dose mínima necessária capaz de minimizar os sinais clínicos. Com a progressão da doença esta dose foi consequentemente aumentada até novo retorno da estabilização da doença. Em caso de epilepsia estrutural os animais foram medicados com fármacos antiepiléticos – fenobarbital, levetiracetam, imepitoína, zonisamida – de forma isolada ou em associação, sendo a substância ativa utilizada escolhida em função de cada caso, e o ajuste das suas doses feito com base no sucesso do tratamento. A dose de fenobarbital administrada era ajustada mensalmente, de forma a manter a sua concentração sérica dentro da janela terapêutica - 25 a 35 µg/ml. Dependendo da situação clínica do paciente e das escolhas do médico veterinário referente, foram administrados fármacos analgésicos (gabapentina, pregabalina, tramadol, topiramato), antiácidos (omeprazol) e diuréticos (manitol, furosemida).

Adicionalmente, aos cães do grupo de quimioterapia foi administrada lomustina, hidroxiureia e toceranib de forma isolada ou em associação a ciclofosfamida. A lomustina foi administrada, por via oral, a uma dose de 90 mg/m² a cada três semanas, até perfazer quatro doses, sendo que de seguida foi administrada com seis semanas de intervalo. Já a hidroxiureia foi administrada, *per os*, a 30-40 mg/kg, três vezes numa semana, com posterior alteração para 15-20 mg/kg SID. Nos cães em que foi usada a associação destes dois fármacos, a hidroxiureia foi administrada deste modo, sendo que após a progressão da doença, esta foi interrompida e foi iniciado o protocolo de lomustina anteriormente referido. O toceranib foi administrado três vezes por semana ao longo da duração do tratamento, sendo que por progressão da doença num caso, esta medicação foi interrompida e iniciada a administração por via oral de ciclofosfamida.

A cirurgia foi realizada pelo mesmo Médico Veterinário, na Clínica Referência Veterinária, com recurso a óculos com lentes amplificadoras de imagem e aspirador cirúrgico convencional. O tipo de acesso cirúrgico e técnica utilizada dependeu da localização e origem da massa intracraniana, tendo sido removido o máximo de volume tumoral observado macroscopicamente. Durante o período de recuperação pós-cirúrgico, cada animal foi monitorizado de forma a detetar possível atividade epileptiforme, alteração do estado mental e hipoventilação, e foram posicionados com a cabeça acima do nível do coração até ao retorno de um estado alerta e responsivo. Para realização do diagnóstico definitivo uma amostra tumoral foi fixada em formol a 10% e enviada para realização de exame histopatológico. Depois do recurso a cirurgia, foi administrado apenas tratamento paliativo, equivalente ao referido anteriormente ou quimioterapia com recurso a hidroxiureia. O protocolo de quimioterapia pós-cirúrgico consistiu na administração diária de 20 mg/kg de hidroxiureia ou de três doses de 50 mg/kg por semana. Foram incluídos pacientes submetidos a uma e duas cirurgias no grupo que seguiu o protocolo cirúrgico, assim como no grupo de cirurgia e de cirurgia associada a quimioterapia.

A monitorização dos pacientes constituintes da amostra ficou a cargo do médico veterinário referente, assim que se procedeu à alta clínica. Assim, tanto a avaliação da progressão da doença e ajustes da medicação divergiram consoante os protocolos utilizados em cada CAMV referente. O tempo de sobrevida corresponde ao período compreendido entre a data em que se procedeu ao diagnóstico imagiológico presuntivo e a data de declaração de óbito, por causa neurológica (complicações pós-cirúrgicas, e morte natural ou eutanásia por progressão neurológica).

4.4. Análise Estatística

Após a inserção numa base de dados, no programa Microsoft® Office 16 Excel, dos dados selecionados para estudo, estes foram analisados com recurso ao programa IBM®

SPSS® Statistics (versão 27.0.1.0), e Microsoft® Office 16 Excel, adicionalmente, para elaboração de gráficos e tabelas. Com recurso ao teste *Shapiro-Wilks* a distribuição das variáveis contínuas foi classificada como normal, e descrita com recurso à média, desvio de padrão e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), ou como não normal, sendo descrita com a mediana e intervalo interquartis. Para as variáveis categóricas foi calculada a frequência absoluta e relativa para cada categoria com os respetivos IC 95%, calculados por *Bootstrapping* para uma amostra de 1000 casos.

Na análise de variáveis categóricas, a testagem de diferenças entre dois grupos independentes foi executada através de testes não paramétricos - teste Chi-quadrado e teste exato de *Fisher*. Posteriormente, quando verificada uma diferença significativa, por Regressão Logística Binária, foi calculado o *Odds Ratio* e IC 95% associado ao efeito de cada covariável. Para testagem de diferença entre uma variável contínua e categórica recorreu-se ao teste *Mann-Whitney U*.

A curva *Kaplan Meier* foi utilizada para cálculo das medianas da distribuição e respetivo intervalo interquartis de variáveis contínuas não normais, para análise da distribuição das curvas de tempo de sobrevida e para comparação de dois grupos de variáveis contínuas não normais, em conjunto com o teste *Longrank*. A execução de *Life Tables* permitiu o cálculo de taxas de sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 meses do diagnóstico, para cada grupo de cães. Para investigação da relação do tempo de sobrevida com diferentes covariáveis e do seu efeito neste tempo foi utilizado o modelo de regressão *Cox's Proportional Hazards*, com obtenção do *Hazard Ratio* para cada covariável e respetivo IC 95%. Um resultado foi considerado como estatisticamente significativo quando $p < 0,05$, contudo para o modelo de regressão *Cox's Proportional Hazards*, apenas foi rejeitada a hipótese nula quando $p < 0,1$.

5. Resultados

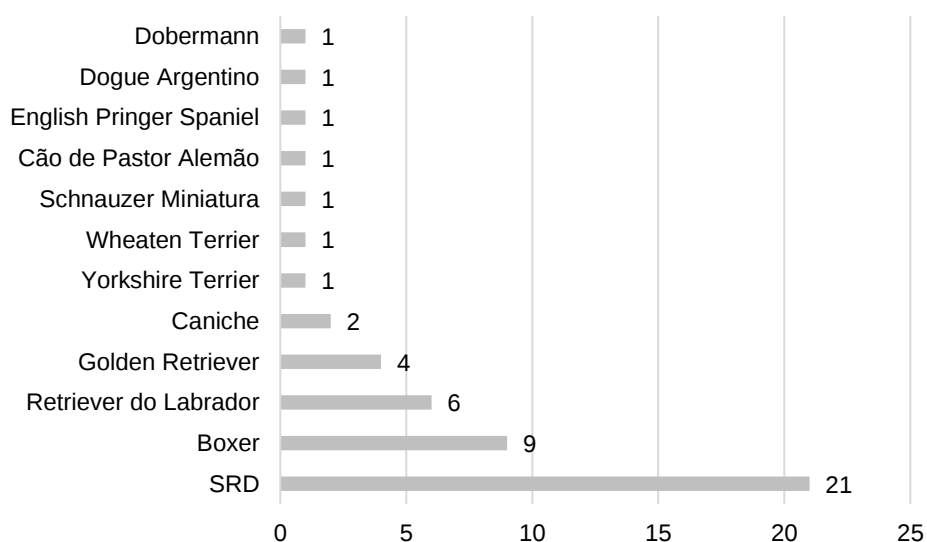
5.1. Caracterização da amostra populacional

No período de 2011 a 2019 foram diagnosticados 49 cães com meningioma intracraniano canino, pelo Serviço de Neurologia e Neurocirurgia da Clínica Referência Veterinária, tendo esta amostra sido incluída na totalidade no presente estudo. Os diagnósticos foram presuntivos, por imagiologia, em 85,7% dos casos ($n=42$), superior aos 14,3% de casos ($n=7$) com diagnóstico definitivo, por exame histopatológico. O tipo histológico de meningioma mais diagnosticado foi meningotelial (57,1%, $n=4$), seguido por transicional (14,3%, $n=1$), atípico (14,3%, $n=1$), e apenas num caso foi indeterminado (14,3%, $n=1$). Adicionalmente, os meningiomas submetidos a exame histopatológico foram mais frequentemente classificados, segundo o sistema da WHO (Louis et al. 2016), como de grau II (57,1%, $n=4$), sendo os restantes considerados benignos, grau I (42,9%, $n=3$). Os subtipos

histológicos incluídos no grupo de grau I foram meningotelial (66,7%, n=2) e transicional (33,3%, n=1), e no grupo de grau II são incluídos os subtipos meningotelial (50%, n=2) e atípico (25%, n=1), sendo um indeterminado (25%, n=1).

42,9% da amostra (28,6-57,1%, n=21) não apresentava raça definida. As raças Boxer (18,4% [8,2-30,6%], n=9), Retriever do Labrador (12,2% [4,1-22,4%], n=6) e Golden Retriever (8,2% [2-16,3%], n=4) foram as mais representadas, seguidas pela raça Caniche (4,1% [0-10,2%] n=2) e outras raças, associadas apenas a um caso cada (2% [0-6,1%], n=1), descritas no Gráfico 1.

Gráfico 1. Frequência Absoluta das Raças de 49 Cães com Meningioma Intracraniano Presuntivo



As fêmeas estão mais representadas, constituindo 55,1% (41%-69%, n=27) da amostra, enquanto há 44,9% de machos (31-59%, n=22), no entanto esta superioridade não se revela significativa ($p=0,510$). A idade média dos cães incluídos na amostra, à data de diagnóstico, é de $10 \pm 2,2$ anos, com IC 95% de 9,4 a 10,7 anos. A idade mais representada foi 9 anos.

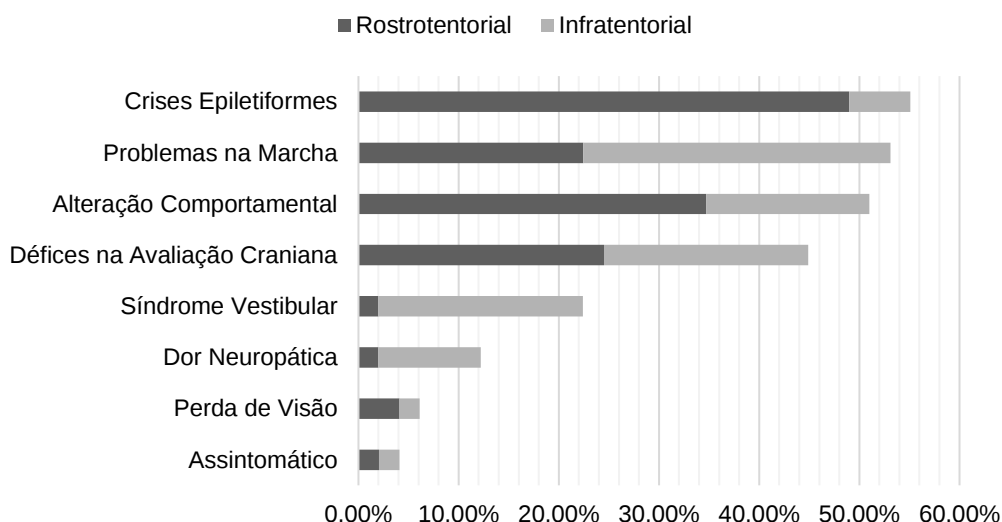
5.2 Localização Tumoral e Sinais Neurológicos

A frequência de meningiomas rostrotentoriais (61,2% [46,9-73,5%], n=30) foi superior à de localizados a nível infratentorial (38,8% [26,5-53,1%], n=19), no entanto esta diferente proporção não se revelou significativa ($p=0,116$). A mediana da duração dos sinais neurológicos, antes do diagnóstico foi de 30 dias (7-61 dias, n=47), sem existir diferença entre o grupo de meningiomas rostrotentoriais e o grupo correspondente aos infratentoriais, no que toca à duração dos sinais neurológicos ($p=0,442$). A mediana da sua duração no grupo de

cães com meningioma rostrtentorial foi de 18 dias (7-60 dias, n=27), enquanto para cães com meningioma infratentorial esta valor foi de 45 dias (8-150 dias, n=18).

Os sinais neurológicos mais representados foram as crises epiletiformes (55,1% [40,8-69,4%], n=27), os problemas na marcha e défices propriocetivos (53,1% [40,8-67,3%], n=26), alteração comportamental e do estado mental (51% [38,8-65,3%], n=25) e os défices na avaliação craniana (44,9% [30,6-59,2%], n=22). Menos frequentemente surgiu a apresentação de síndrome vestibular (22,4% [12,2-34,7%], n=11), dor neuropática (12,2% [4,1-22,4%], n=6) e perda de visão (6,1% [0,0-12,2%], n=3). Contudo, 4,1% ([0,0-10,2%], n=2) dos cães com meningioma intracraniano apresentaram-se assintomáticos (Gráfico 2).

Gráfico 2. Frequência Relativa dos Sinais Clínicos Associados a Meningioma Intracraniano Canino em Função da Localização Tumoral



Quando são consideradas apenas as massas neoplásicas localizadas na região rostrtentorial, os sinais clínicos mais associados consistem em crises epiletiformes (80% [65,0-95%], n=24), alteração comportamental e de estado mental (56,7% [38,0-75,0%], n=17) e défices na avaliação craniana (40% [21,0-59,0%], n=12). Posteriormente seguem sinais neurológicos como problemas na marcha (36,7% [18,0-55,0%], n=11), perda de visão (6,7% [0,0-16,0%], n=2), síndrome vestibular (3,3% [0,0-10,0%], n=1) e dor neuropática (3,3% [0,0-10,0%], n=1), sendo que um cão incluído neste grupo era assintomático (3,3% [0,0-10,0%], n=1). Por outro lado, no grupo de meningiomas infratentoriais os sinais neurológicos resultantes mais representativos incluem problemas na marcha (78,9% [59,0-99,0%], n=15), síndrome vestibular (52,6% [28,0-77,0%], n=10) e défices detetados na avaliação craniana (52,6% [28,0-77,0%], n=10). Menos frequentemente surgiram alterações comportamentais e de estado mental (42,1% [18,0-67,0%], n=8), dor neuropática (26,3% [5,0-48,0%], n=5), crises epiletiformes (15,8% [0,0-34,0%], n=3) e perda de visão (5,3% [0,0-16,0%], n=1), sendo que

um caso se apresentou assintomático (5,3% [0,0-16,0%], n=1). Através do Teste Exato de Fisher observou-se uma relação de dependência entre a localização rostral da massa e a ocorrência de crises epiléptiformes ($p<0,001$), e entre a localização infratentorial da massa neoplásica e a apresentação de síndrome vestibular ($p<0,001$), problemas na marcha ($p=0,004$) e dor neuropática ($p=0,027$). Contudo, não foi verificada nenhuma relação entre a localização tumoral e a ausência de sinais neurológicos ($p=0,630$) e apresentação de sinais clínicos incluindo alteração comportamental e do estado mental ($p=0,242$), défices na avaliação craniana ($p=0,284$) e perda de visão ($p=0,669$). Quando são verificadas crises epiléptiformes há uma probabilidade 21,333 vezes maior de o meningioma se localizar a nível rostral. Ao passo que à apresentação de síndrome vestibular há 32,222 vezes maior probabilidade de a massa neoplásica ser infratentorial. Adicionalmente, quando ocorre dor neuropática e problemas na marcha, há 10,357 e 6,477 vezes mais probabilidade, respetivamente, de o meningioma intracraniano se localizar na região infratentorial (Tabela 5).

Tabela 5. Odds Ratio e Respetivo Intervalo de Confiança de 95% da Associação entre Sinal Clínico e Localização Tumoral (n=49)

Sinal Clínico	Localização Tumoral	Odds Ratio	Intervalo Confiança 95%	Valor de p
Crises Epiléptiformes	Rostrotentorial	21,333	4,650-97,877	<0,001
	Infratentorial	0,047	0,100-0,215	
Síndrome Vestibular	Rostrotentorial	0,031	0,003-0,277	0,002
	Infratentorial	32,222	3,615-287,177	
Dor Neuropática	Rostrotentorial	0,097	0,010-0,907	0,041
	Infratentorial	10,357	1.103-97,266	
Problemas na Marcha	Rostrotentorial	0,154	0,041-0,584	0,006
	Infratentorial	6,477	1,714-24,481	

Ao exame neurológico não se registaram alterações significativas em 26,5% dos cães ([14,0-39,0%], n=13), assim como 22,4% ([10,0-35,0%], n=11) apresentava apenas crises epiléptiformes e/ou alteração comportamental e de estado mental na ausência de alterações evidentes ao exame neurológico. Adicionalmente, verificou-se que a ocorrência destes quadros de apresentação neurológica de meningioma intracraniano depende, mais provavelmente, da localização rostral da massa neoplásica ($p=0,007$ e $p=0,002$). Enquanto 40% ([21,0-59,0%], n=12) dos cães com meningioma rostral apresentaram um exame neurológico normal e 36,7% ([18,0-55,0%], n=11) apresentaram crises epiléptiformes e/ou alteração comportamental e de estado mental sem alterações ao exame

neurológico, quando a massa tumoral se localiza na região infratentorial estes valores são de 5,3% ([0,0-16%], n=1) e 0% (n=0), respetivamente. Deste modo, quando não são observadas alterações ao exame neurológico significativas há 12 vezes maior probabilidade de a massa intracraniana diagnosticada se localizar na região rostrotentorial (Tabela 6).

Tabela 6. Odds Ratio e Respetivo Intervalo de Confiança de 95% da Associação entre Exame Neurológico Sem Alterações Significativas e Localização do Meningioma Intracraniano (n=49)

	Localização Tumoral	Odds Ratio	Intervalo Confiança 95%	Valor de p
Exame Neurológico Normal	Rostrotentorial	12,000	1,409-102,203	0,023
	Infratentorial	0,083	0,010-0,710	0,023

5.3. Relação entre o Diagnóstico e Tratamento de Meningioma Intracraniano Canino e a Evolução no Tempo de Sobrevida durante o Período de 2011 a 2019

O ano em que mais cães foram diagnosticados com meningioma intracraniano canino foi 2019 (24,5%, n=12). Entre 2011 e 2019 foram diagnosticados 49 cães com meningioma intracraniano na Clínica Referência Veterinária (Cascais, Lisboa) (Gráfico 3). Entre o período estudado, o número anual de diagnósticos de meningioma intracraniano canino teve uma taxa de crescimento anual de 8,33%. A frequência absoluta de diagnóstico anual desta doença, entre 2011 e 2019, distinguindo o tipo de diagnóstico executado, encontra-se no Gráfico 4.

Gráfico 3. Distribuição Anual do Número de Diagnósticos de Meningioma Intracraniano Canino (2011-2019)

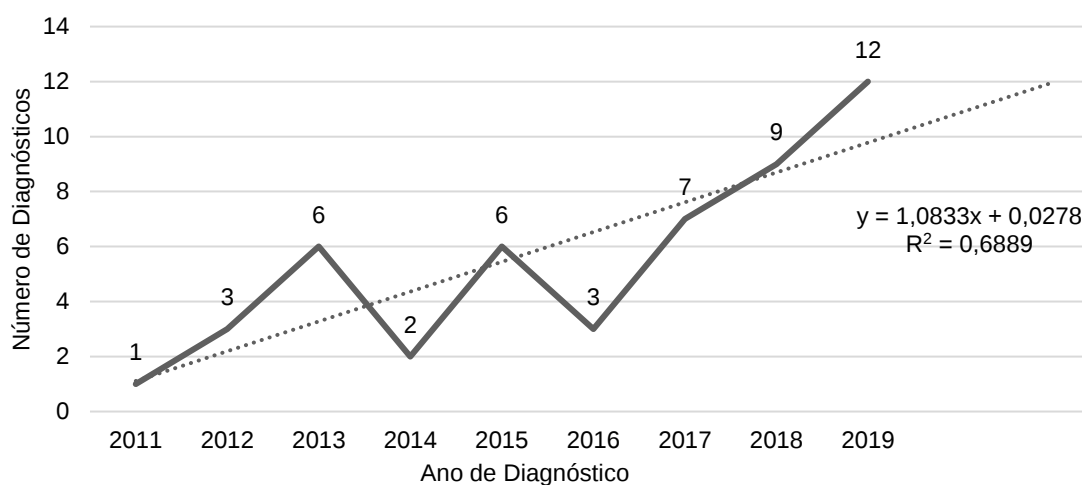
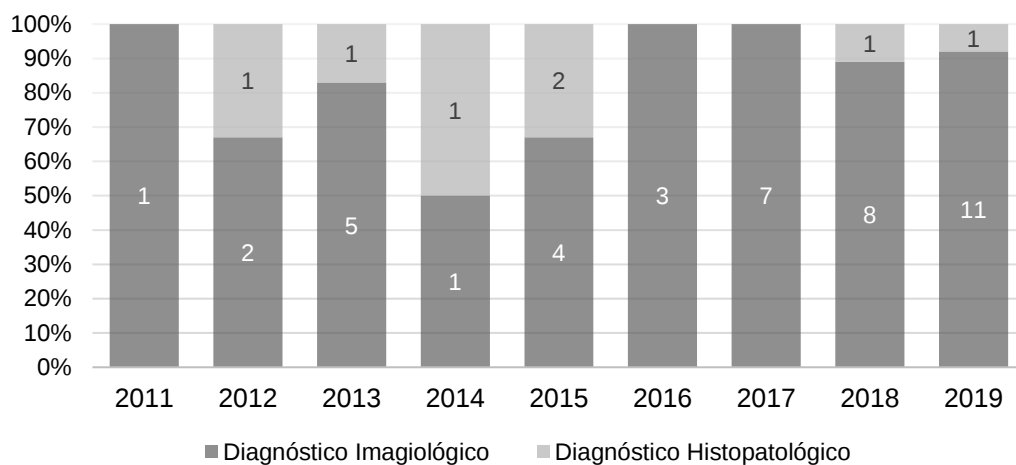


Gráfico 4. Frequência Absoluta e Relativa De Diagnósticos Anuais De Meningioma Intracraniano Canino (2011-2019)



Quando agrupados em quatro épocas temporais – 2011-2013, 2014-2017, 2018, 2019 – a mediana do tempo de sobrevida foi melhor na época de 2019, seguida pela época de 2011-2013, tendo os resultados sido menos favoráveis nos períodos de 2014-2017 e 2018. A comparação da distribuição dos tempos de sobrevida consoante a época do diagnóstico encontra-se no Gráfico 5, e os valores das medianas e percentil 25% e 75% na Tabela 7.

Gráfico 5. Distribuição dos Tempos de Sobrevida dos 49 cães Diagnosticados com Meningioma Intracraniano Divididos em Quatro Épocas Temporais

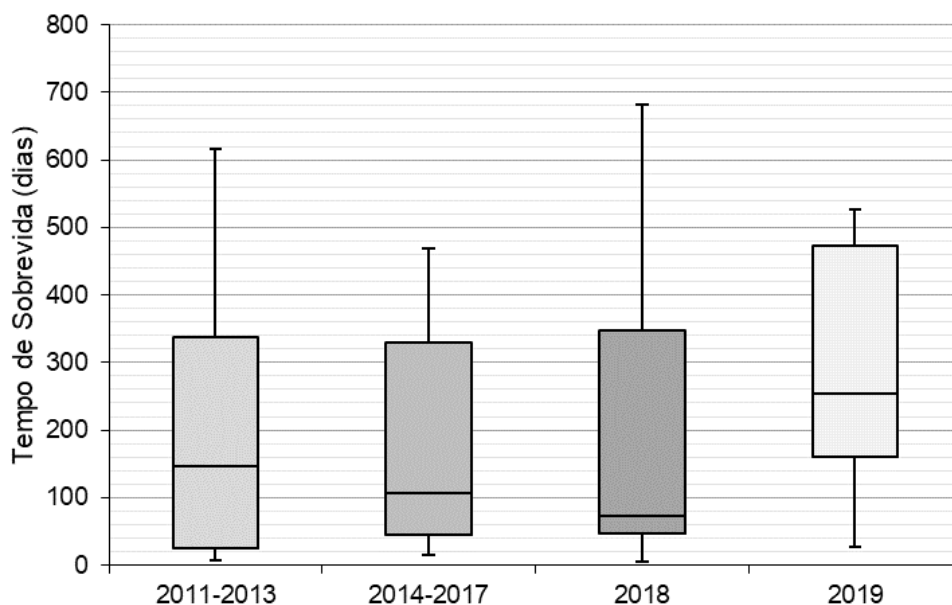


Tabela 7. Mediana e Percentil 25% e 75% do Tempo de Sobrevida (dias) de Cães com Meningioma Intracraniano Diagnosticados em Quatro Épocas Temporais, de 2011 a 2019

Época	Percentil 75%	Mediana	Percentil 25%
2011-2013	25	147	338
2014-2017	44	106	330
2018	46	72	347
2019	160	253	472

Uma maior proporção da amostra – 65,3% (n=32) – foi submetida a apenas tratamento paliativo para tratamento de um meningioma intracraniano. Adicionalmente, em conjunto com a administração de tratamento paliativo, 12,2% (n=6) receberam quimioterapia adjuvante, 14,3% (n=7) foram submetidos a cirurgia, e 8,2% (n=4) em adição ao tratamento cirúrgico receberam quimioterapia adjuvante no período pós-cirúrgico. Enquanto 77,6% (n=38) apenas receberam tratamento farmacológico, 22,4% (n=11) foram adicionalmente submetidos a cirurgia. O tratamento paliativo foi utilizado em todos os casos (100%, n=49), adicionalmente foi administrada quimioterapia para tratamento do meningioma intracraniano em 20,4% (n=10). Para detalhes sobre a proporção e frequência absoluta de cada tipo de tratamento aplicado por época temporal, é aconselhada a visualização do Gráfico 6 e Tabela 8, respectivamente.

Gráfico 6. Proporção dos Diferentes Tratamentos Aplicados para o Meningioma Intracraniano Canino por Época Temporal

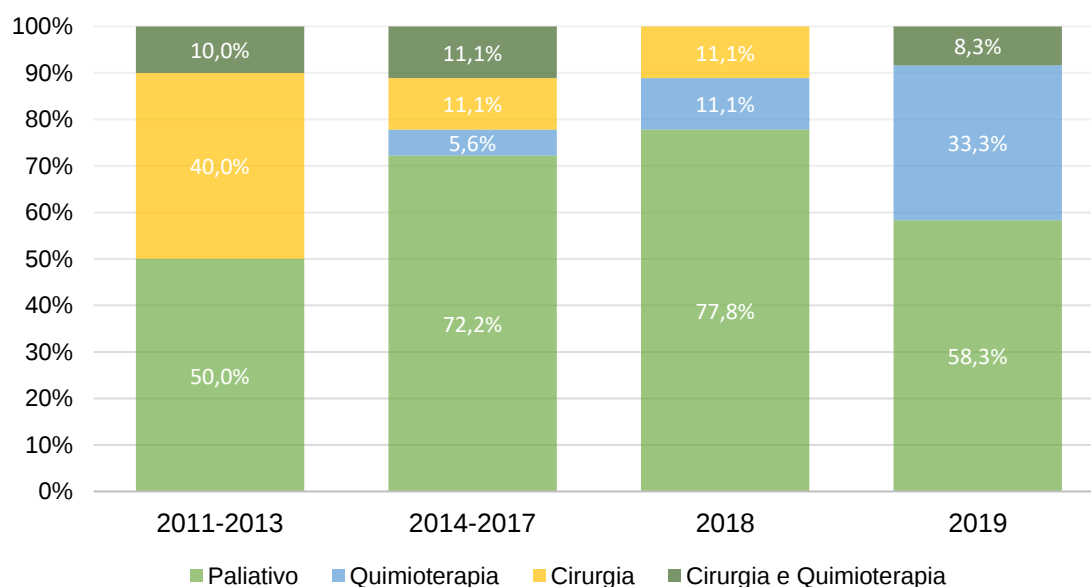


Tabela 8. Frequência Absoluta dos Tratamentos de Meningioma Intracraniano Seguidos em Quatro Épocas Temporais (2011-2019)

Tratamento		2011-2013	2014-2017	2018	2019
	n	10	18	9	12
Protocolo Farmacológico	Paliativo	5	13	7	7
	Quimioterapia	0	1	1	4
		5	14	8	11
Protocolo Cirúrgico	Cirurgia	4	2	1	0
	Cirurgia e Quimioterapia	1	2	0	1
		5	4	1	1

5.4 Tempo de Sobrevida e Fatores de Prognóstico

Quando englobados todos os cães da amostra, apenas censurando os perdidos na monitorização (n=3) e ainda vivos (n=2), o tempo mediano de sobrevida obtido é de 186 dias (46-360 dias, n=49). A taxa de sobrevivência ao fim de 6 meses foi de 51,6%, seguida pelas taxas de sobrevivência ao fim de 12, 18 e 24 meses da data do diagnóstico de 24,7%, 10,5% e 3,5%, respetivamente. Quando censurados 2 casos por mortalidade no período pós-cirúrgico (n=2), a mediana do tempo de sobrevida sobe para 217 dias (47-416 dias, n=49).

O tempo mediano de sobrevida dos cães que receberam apenas tratamento farmacológico é de 217 dias (44-347 dias, n=38), inferior ao obtido por protocolo cirúrgico, de 304 dias (106-472 dias, n=11) (Gráfico 7). As taxas de sobrevivência obtidas para cada um dos grupos de tratamento referidos encontram-se na Tabela 9. Estes resultados não assumem a taxa de mortalidade pós-cirúrgica obtida de 15,3% (n=2), pelo que foram obtidos depois de censurar dois casos, constituintes do grupo de tratamento cirúrgico isolado. Estes, quando não censurados, o tempo mediano de sobrevida para o grupo submetido a cirurgia é inferior, 129 dias (46-472 dias). No entanto, a diferença na distribuição das curvas de tempo de sobrevida não foi significativa entre o grupo de tratamento farmacológico e cirúrgico (p=0,432), nem mesmo quando censurados os cães que morreram no período imediato pós-cirúrgico (p=0,179).

Gráfico 7 Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida de cães com Meningioma Intracraniano com Acesso a Tratamento Farmacológico (n=38) e Tratamento Cirúrgico (n=11)

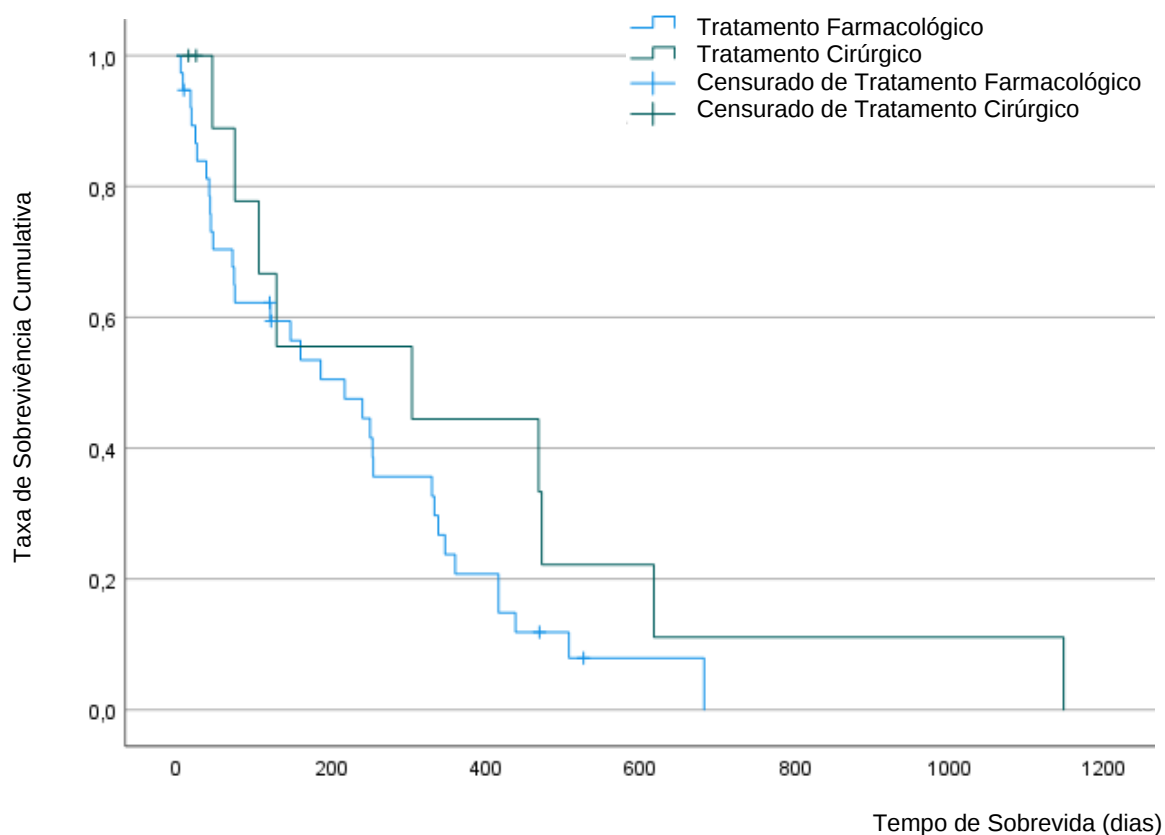


Tabela 9. Comparação entre a Taxa de Sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 Meses do Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino Após Tratamento Farmacológico ou Cirúrgico

Tratamento	n	TS 6m	TS 12m	TS 18m	TS 24m
Farmacológico	38	53,5%	20,8%	7,9%	0%
Cirúrgico	11	45,5%	36,4%	18,2%	9,1%

Quando considerados os grupos correspondentes a cada tipo de tratamento aplicado, a MTS dos cães submetidos a tratamento paliativo foi de 147 dias (42-330 dias, n=32), superior ao obtido quando executada cirurgia como tratamento, 129 dias (75-304 dias, n=7). Quando é utilizada quimioterapia adjuvante a tratamento paliativo ou tratamento cirúrgico, os cães incluídos em cada grupo tiveram uma mediana de tempo de sobrevida de 360 dias (333-438, n=6) e 468 dias (106-472, n=4), respetivamente.

No entanto, nenhuma diferença significativa na distribuição das curvas de tempo de sobrevida, entre os quatro grupos, foi evidenciada ($p=0,156$) (Tabela 10), nem entre tratamento paliativo isolado e quimioterapia adjuvante a tratamento paliativo (Gráfico 8 e

Tabela 10), nem entre a utilização de cirurgia com ou sem administração de quimioterapia adjuvante (Gráfico 9 e Tabela 10). Caso não se tenha procedido à censura de dois casos a MTS do grupo de tratamento cirúrgico seria inferior, 75 dias (25-304, n=7). Contudo, continuaria a não existir diferença significativa na distribuição das curvas de tempo de sobrevida entre grupos ($p=0,137$). É recomendada a leitura da Tabela 11, onde constam as TS 6, 12, 18 e 24 meses após o diagnóstico, para cada um dos grupos de tratamento.

Tabela 10. Valores de p para os Testes Log Rank Executados Comparando as Curvas Obtidas por Kaplan-Meier para os Diferentes Grupos de Tratamento

Tratamento	Cirurgia e Quimioterapia	Cirurgia	Quimioterapia
Paliativo	0,083	0,773	0,143
Quimioterapia	0,283	0,565	-
Cirurgia	0,265	-	-

Gráfico 8. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida no Grupo de Tratamento Paliativo (n=32) e no Grupo de Quimioterapia (n=6)

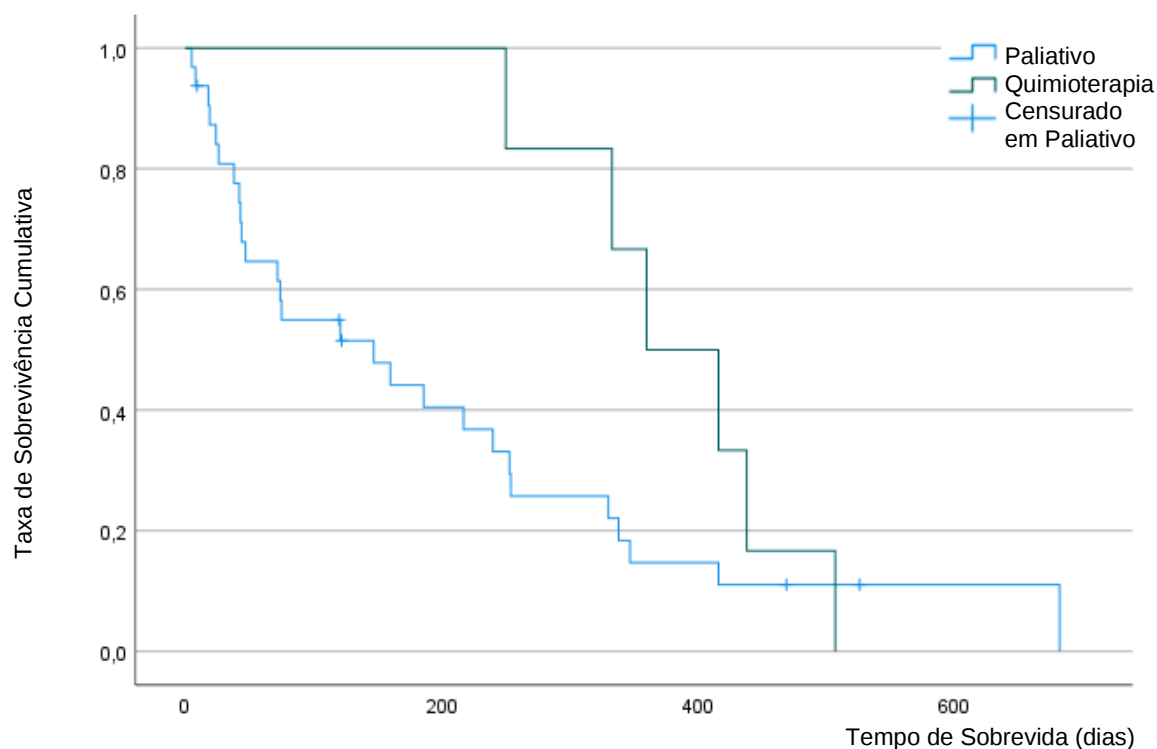


Gráfico 9. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida no Grupo de Tratamento Cirúrgico e no Grupo de Cirurgia (n=7) e Quimioterapia (n=4)

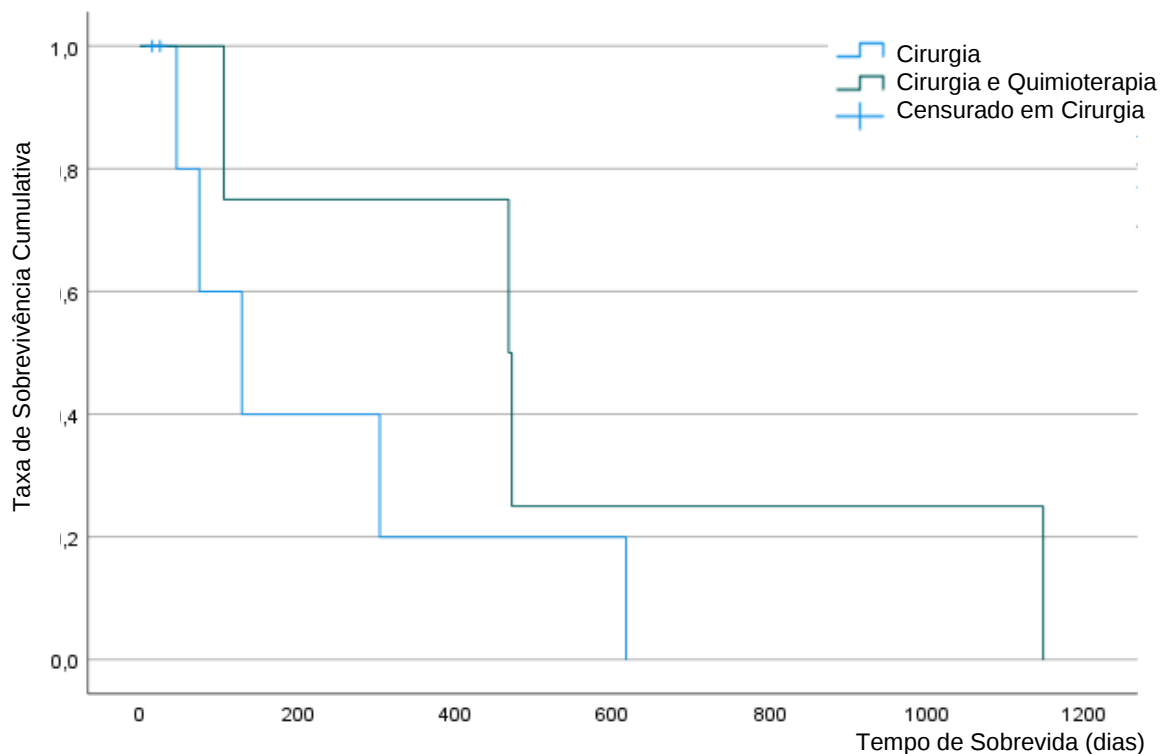


Tabela 11. Taxa de Sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 Meses do Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino em Função do Tratamento Seguido

Tratamento	n	TS 6m	TS 12m	TS 18m	TS 24m
Paliativo	32	44,2%	14,7%	3,1%	0%
Quimioterapia	6	100%	50%	0%	0%
Cirurgia	7	28,6%	14,3%	14,3%	0%
Cirurgia e Quimioterapia	4	75%	21,7%	21,7%	21,7%

A MTS do grupo de cães com meningioma rostrotentorial foi de 254 dias (72-468, n=25), ao passo que para o grupo de pacientes com meningioma infratentorial foi de 160 dias (38-304, n=17) (Gráfico 10). Porém não existe diferença significativa entre a distribuição das curvas de tempo de sobrevida entre ambos os grupos ($p=0,079$), nem quando incluídos os dois casos excluídos por mortalidade pós-cirúrgica ($p=0,070$). Quando submetidos a apenas tratamento paliativo, apesar de não ser significativo ($p=0,403$), o grupo de meningiomas rostrotentoriais obteve uma MTS de 186 dias (44-338, n=16), em contraste com a mediana de 121 dias (19-217, n=11) obtida no grupo de meningiomas infratentoriais. As diferentes taxas de sobrevivência ao fim de 6, 12, 18 e 24 meses após a data do diagnóstico constam na Tabela 12.

Gráfico 10. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida no Grupo de Meningiomas Rostrotentoriais (n=30) e no Grupo de Meningiomas Infratentoriais (n=19)

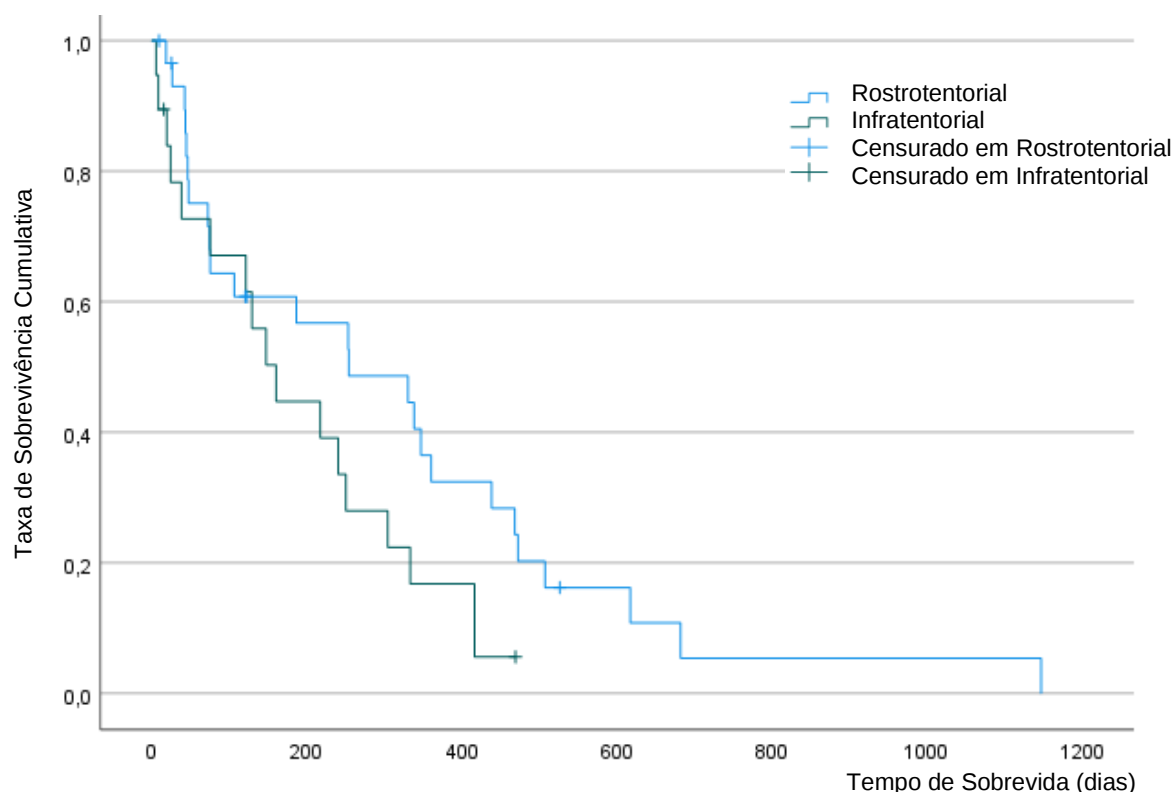
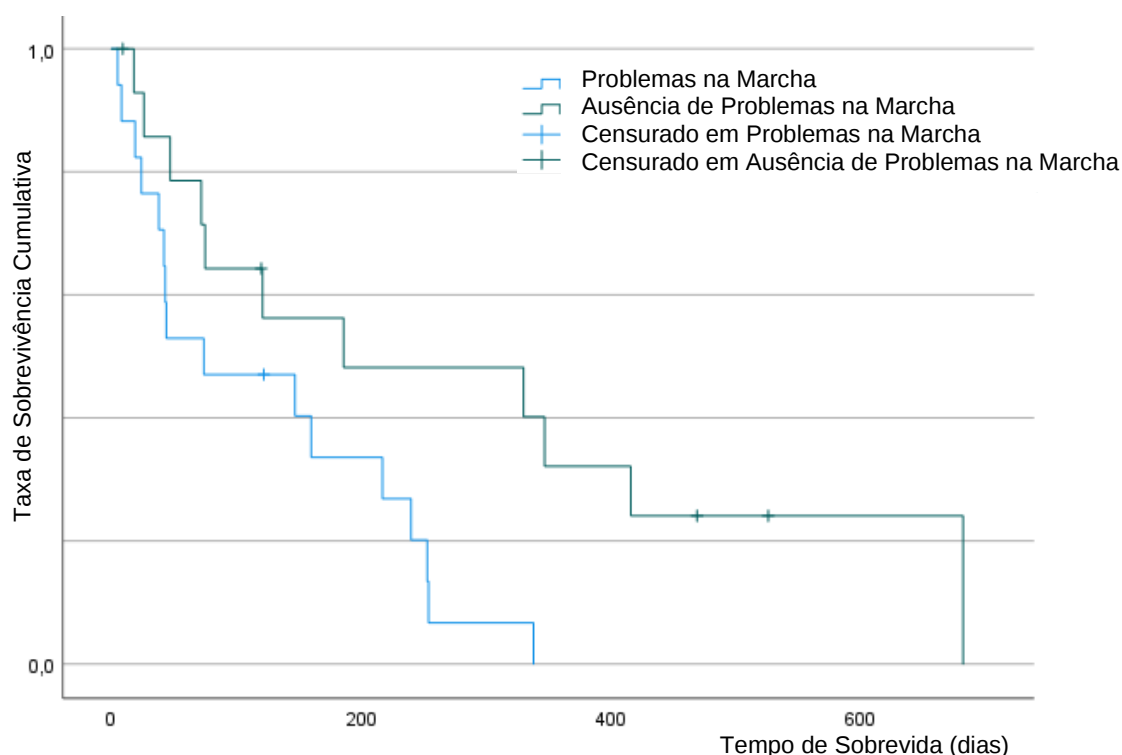


Tabela 12. Taxa de Sobrevivência (TS) ao fim de 6, 12, 18 e 24 Meses do Diagnóstico de Meningioma Intracraniano Canino em Função da Localização Rostrotentorial ou Infratentorial do Meningioma

Tratamento	Localização	n	TS 6m	TS 12m	TS 18m	TS 24m
Tratamento Paliativo	Rostrotentorial	20	52,6%	13,2%	5%	0%
	Infratentorial	12	33,3%	16,7%	0%	0%
Amostra Total	Rostrotentorial	30	60,8%	32,4%	16,2%	5,4%
	Infratentorial	19	44,7%	16,8%	0%	0%

Quando os animais do grupo de tratamento paliativo, são divididos em dois grupos com base na presença ou ausência de um certo sinal neurológico, verificou-se uma diferença significativa na distribuição das curvas de tempo de sobrevida entre o grupo com problemas na marcha e o grupo com ausência desta manifestação ($p=0,020$) (Gráfico 11).

Gráfico 11. Curva de Kaplan-Meier com a Distribuição do Tempo de Sobrevida de Cães com Meningioma Intracraniano com (n=17) ou sem Problemas na Marcha (n=15)



Já quando comparadas as apresentações de exame neurológico normal ($p=0,187$), crises epileptiformes ($p=0,912$), alteração comportamental e de estado mental ($p=0,071$), crises epileptiformes e/ou alteração comportamental com exame neurológico normal ($p=0,680$), síndrome vestibular ($p=0,405$), e défices na avaliação craniana ($p=0,496$), com a ausência destas, não foi evidenciada nenhuma diferença significativa, não tendo sido possível calcular para perda de visão, dor neuropática e ausência de sinais neurológicos. Assim, o tempo de sobrevida é significativamente maior para o grupo que não apresenta problemas na marcha, à data do diagnóstico, com uma mediana de 186 dias (72-416, $n=15$), em contraste com o grupo que apresenta alteração na marcha à data de apresentação, com uma mediana de tempo de sobrevida de 74 dias (38-240, $n=17$) (Gráfico 11).

Por *Cox's Proportional Hazards Model*, foi estudado, adicionalmente, o efeito das várias covariáveis no tempo de sobrevida dos cães incluídos (Tabela 13).

Tabela 13. Associação entre potenciais fatores de prognóstico e o tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano submetidos a tratamento paliativo (n=32) (p<0,05)

Possíveis Fatores de Prognóstico	n	Hazard Ratio	Intervalo de Confiança 95%	p
Idade	32	0,922	0,791-1,076	0,303
Fêmea	17	0,774	0,357-1,680	0,517
Macho	15	1,292	0,595-2,802	0,517
Duração dos Sinais Clínicos	31	1,001	0,999-1,003	0,406
Crises Epileptiformes (CE)	17	0,535	0,170-1,686	0,286
Problemas na Marcha	17	4,541	0,877-23,519	0,071
Alteração Comportamental (AC)	15	2,097	0,853-5,157	0,107
Défices na Avaliação Craniana	12	0,554	0,208-1,473	0,237
Síndrome Vestibular	8	0,841	0,203-3,486	0,812
Exame Neurológico Normal (ENN)	11	0,559	0,232-1,342	0,193
CE e/ou AC com ENN	9	1,202	0,501-2,888	0,680
Localização Rostrotentorial	20 (61%)	0,717	0,327-1,570	0,405
Localização Infratentorial	12 (39%)	1,395	0,637-3,057	0,405

Assim, não se verificou um efeito das características do animal sobre o tempo de sobrevida, como a idade e gênero, nem o efeito da localização rostrotentorial ou infratentorial do meningioma. Tanto a duração dos sinais neurológicos, como a presença de crises epileptiformes, problemas na marcha, alteração comportamental, síndrome vestibular e défices na avaliação craniana não aparentam ter efeito sobre o tempo de sobrevida. Nem a ausência de alterações significativas ao exame neurológico ou apenas manifestação de atividade epileptiforme e/ou alteração comportamental revelaram um resultado significativo.

Adicionalmente, quando comparado o efeito do tratamento sobre o tempo de sobrevida, a abordagem medicamentosa não foi diferente da abordagem cirúrgica, assim como, em comparação com os resultados obtidos com tratamento paliativo, o efeito de utilização de quimioterapia, cirurgia e combinação de cirurgia com quimioterapia não resultou num efeito no tempo de sobrevida significativo. Todos os resultados referentes a esta análise no que toca ao efeito do tratamento seguido, constam na Tabela 14.

Tabela 14. Associação entre o tratamento seguido e o tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano (n=49) (p<0,05)

Grupo de Tratamento	n (%)	Hazard Ratio	Intervalo de Confiança 95%	p
Protocolo Farmacológico	38 (77,6%)	1,707	0,774-3,765	0,185
Protocolo Cirúrgico	11 (22,4%)	0,586	0,266-1,292	
Paliativo	32 (74,4%)	1,811	0,808-4,063	0,149
Protocolo Cirúrgico	11 (25,6%)	0,552	0,246-1,238	
Quimioterapia	6 (35,3)	1,203	0,393-3,681	0,746
Protocolo Cirúrgico	11 (64,7%)	0,831	0,272-2,543	
Paliativo	32 (65,3%)	1,926	0,997-3,723	0,051
Outros Tratamentos	17 (34,7%)	0,519	0,269-1,003	
Quimioterapia	6 (12,2%)	0,654	0,272-1,575	0,344
Outros Tratamentos	43 (87,8%)	1,528	0,635-3,678	
Cirurgia	7 (14,3%)	1,060	0,412-2,731	0,903
Outros Tratamentos	42 (85,8%)	0,943	0,366-2,429	
Cirurgia e Quimioterapia	4 (8,2%)	0,363	0,110-1,202	0,097
Outros Tratamentos	45 (91,8%)	2,752	0,832-9,104	
Paliativo	32 (84,2%)	1,937	0,784-4,782	0,152
Quimioterapia	6 (15,8%)	0,516	0,209-1,275	
Paliativo	32 (82,1%)	1,153	0,437-3,039	0,774
Cirurgia	7 (17,9%)	0,774	0,329-2,287	
Paliativo	32 (88,9%)	2,832	0,834-9,621	0,095
Cirurgia e Quimioterapia	4 (11,1%)	0,353	0,104-1,200	
Quimioterapia	6 (46,2%)	0,684	0,186-2,510	0,567
Cirurgia	7 (53,8%)	1,462	0,398-5,369	
Quimioterapia	6 (60%)	2,164	0,514-9,107	0,292
Cirurgia e Quimioterapia	4 (40%)	0,462	0,110-1,944	
Cirurgia	7 (63,6%)	2,249	0,522-9,693	0,277
Cirurgia e Quimioterapia	4 (36,4%)	0,445	0,103-1,916	

Após executada novamente esta análise, para uma significância de 10%, com os fatores que apresentaram, anteriormente, um valor de $p < 0,1$, foram obtidos os resultados apresentados na Tabela 15. Assim, para um nível de significância de 10%, cães com meningioma intracraniano que apresentem problemas na marcha têm 2,722 vezes maior probabilidade de morrer a qualquer instante, do que cães que não apresentem este sinal neurológico. Quando apenas é administrado o tratamento paliativo, em comparação com a utilização de quimioterapia e/ou cirurgia, esses cães têm 1,926 vezes mais probabilidade de falecerem. Este aumento de probabilidade também se verifica, quando o grupo de tratamento paliativo se compara ao submetido a cirurgia e quimioterapia, tendo o *Hazard Ratio* um valor de 2,832 para o grupo de tratamento paliativo. Ao passo que a não administração de cirurgia e quimioterapia como tratamento do meningioma intracraniano aumenta a probabilidade de

morrer para 2,752 vezes, em comparação com a combinação de cirurgia com quimioterapia. Quando considerado o efeito da localização tumoral para este valor de significância estatística, não foi verificado nenhum efeito deste fator sobre o tempo de sobrevida apenas no grupo de tratamento paliativo ($p=0,405$), no entanto quando considerada a amostra total foi obtido um valor significativo ($p=0,084$). Deste modo, um cão com meningioma intracraniano infratentorial, quando submetido a qualquer um dos quatro tratamentos utilizados, tem 1,786 vezes mais probabilidade de morrer a qualquer instante desde o diagnóstico.

Tabela 15. Associação entre potenciais fatores de prognóstico e tratamento seguido com o tempo de sobrevida de cães com meningioma intracraniano ($p<0,10$)

Possíveis Fatores de Prognóstico	n (%)	Hazard Ratio	Intervalo de Confiança 90%	p
Problemas na Marcha	17 (53,1%)	2,722	1,304-5,680	0,025
Sem Problemas na Marcha	15 (46,9%)			
Localização Infratentorial	30 (61,2%)	1,786	1,028-3,100	0,084
Localização Rostrotentorial	19 (38,8%)			
Tratamento Paliativo	32 (65,3%)	1,926	1,108-3,349	0,051
Outros Tratamentos	17 (34,7%)			
Tratamento Paliativo	32 (88,9%)	2,832	1,015-7,903	0,095
Cirurgia e Quimioterapia	4 (11,1%)			
Outros Tratamentos	45 (91,8%)	2,752	1,008-7,551	0,097
Cirurgia e Quimioterapia	4 (8,2%)			

6. Discussão

Mesmo com uma incidência de cerca de 2,3% na espécie canina, os tumores cerebrais primários constituem uma doença frequentemente diagnosticada dentro da neurologia (Song et al. 2013). O meningioma intracraniano é a neoplasia cerebral primária mais prevalente na espécie canina, revelando a importância, para o desenvolvimento dos cuidados veterinários, da investigação da melhor abordagem terapêutica após o diagnóstico desta doença (Snyder et al. 2006; Song et al. 2013). Quando a eficácia de um tratamento é testada, a amostra populacional submetida ao protocolo em estudo carece de uma outra amostra de cães com a mesma condição, mas sem acesso ao mesmo tratamento etiológico. De facto, a existência de registos de amostras representativas de cães com meningioma intracraniano, apenas submetidos a tratamento paliativo, torna-se necessária como grupo de controlo para comparação entre tratamentos aplicados. A utilidade de qualquer nova abordagem é apenas testada com o testemunho da dimensão do benefício da execução da nova abordagem em relação à inexistência de tratamento etiológico, o acesso exclusivo a cuidados paliativos.

A eficácia das várias possibilidades de tratamento existentes em neuro-oncologia veterinária continua a ter como escala de avaliação a MTS. Assim, para utilização de dados de eficácia do tratamento paliativo para posterior comparação com outros tratamentos, existem dados referentes à MTS de vários cães com o diagnóstico de meningioma intracraniano. No entanto, constituídos por um número reduzido de cães com o diagnóstico de meningioma, os principais resultados obtidos para termo de comparação englobam amostras de cães com diagnóstico de várias neoplasias cerebrais de histologia diferente (Rossmeisl et al. 2013). Adicionalmente, os resultados variam entre estudos, resultando numa grande diferença de MTS relatadas (Foster et al. 1988; Platt et al. 2003). Deste modo, dada a variação de resultados obtidos entre diferentes Serviços de Neurologia Veterinária, é questionável a exatidão das conclusões obtidas quando são comparados diferentes grupos de tratamento de diferentes grupos de investigação.

No presente estudo, foi estimado o tempo de sobrevida de cães com o diagnóstico, maioritariamente presuntivo, de meningioma intracraniano. E com a perspetiva de avaliação da eficácia dos diferentes métodos de tratamento, o tempo compreendido entre o diagnóstico e a morte do paciente foi utilizado como escala de medição de sucesso do tratamento instituído. Assim, é expectável que um cão, quando apenas submetido a tratamento paliativo sobreviva cerca de 4,9 meses (147 dias [42-330], n=32), desde a data do diagnóstico. Significativamente menos do que cães submetidos adicionalmente a cirurgia e /ou quimioterapia, visto que um paciente, por apenas receber tratamento paliativo, tem cerca de 1,9 vezes mais probabilidade de morrer a qualquer instante ($p=0,051$). Não obstante, este resultado é mais favorável ao obtido por outros autores, de 2,3 a 4 meses (69 a 119 dias) (Foster et al. 1988; Platt et al. 2003; Cautela et al. 2009; Rossmeisl et al. 2013). Assim, o

prognóstico dos animais incluídos no presente estudo foi mais favorável que o esperado de acordo com a literatura. O tratamento paliativo é o mais aplicado em cães diagnosticados com esta doença na presente amostra, sendo que, ao contrário do que pode ocorrer em vários outros estudos executados em diferentes períodos e localizações geográficas, a escolha do tratamento aplicado passa muito mais pela inacessibilidade de outros meios, como radioterapia, ou por questões éticas e de preocupação por bem-estar animal ao submeter cães a quimioterapia ou cirurgia. Assim, justifica-se a obtenção de uma MTS superior à relatada, calculada em instituições onde o tratamento paliativo é muito menos frequentemente aplicado, ou seguido em situações de prognóstico menos favorável. Adicionalmente, a administração de omeprazol, para redução da pressão intracraniana, não administrado em estudos anteriores (Platt et al. 2003; Rossmesl et al. 2013), pode ter auxiliado na maior extensão da MTS obtida. Apesar da impossibilidade de confirmação, a presente amostra pode também ter incluído uma menor proporção de meningiomas intracranianos com graus histológicos atípico ou anaplástico. Por serem mais infiltrativos estão mais propensos ao desenvolvimento de edema vasogénico peritumoral, o que pode exacerbar o efeito de massa exercido pela neoplasia (Sturges et al. 2008; Motta et al. 2012; Higgins et al. 2017), acelerando a progressão da doença. Contudo, especialmente em situações em que se verifica o referido anteriormente, é necessária a administração de um tratamento mais eficaz, para um bom controlo da doença, talvez como quimioterapia que resultou numa MTS superior à resultante da administração exclusiva de tratamento paliativo.

Na impossibilidade de execução de cirurgia para remoção ou citorredução da massa neoplásica, devido a uma localização tumoral de difícil acesso ou envolvimento de estruturas vitais, ou devido a incomportabilidades financeiras, torna-se necessária a execução de uma abordagem alternativa ao tratamento cirúrgico, menos invasiva. Considerando a inexistência de meios para execução de radioterapia em Portugal, a quimioterapia é o único tratamento adjuvante exequível. As opções atualmente existentes para administração de quimioterapia consistem na hidroxiureia, lomustina, toceranib e ciclofosfamida. Quando incorporados de forma isolada ou em associação de forma adjuvante a tratamento paliativo, permitem uma MTS de 11,8 meses (360 dias [333-438], n=6). Cerca de 2,4 vezes maior que a MTS de cães com acesso apenas a cuidados paliativos, e superior aos 6 meses relatados em estudos com amostras de maiores dimensões (Cautela et al. 2009; Meervenne et al. 2014). Facto este que, poderá dever-se à possibilidade de inclusão de um pequeno número de casos com um prognóstico inerente mais favorável em relação à proporção expectável do espectro de diferentes prognósticos numa população de cães com esta doença. No entanto, nos seis cães incluídos a proporção de meningiomas rostrotentoriais é igual à de infratentoriais, assim como os quadros neurológicos estão bem representados, pelo que o tratamento pode ter sido mais eficaz. Adicionalmente, pelas reduzidas dimensões da amostra de cães submetida a

quimioterapia, é impossível a comparação da utilização das diferentes substâncias de ação quimioterápica. Pelos resultados apresentados, é reforçada a ideia da necessidade de investigação da eficácia de cada um dos fármacos em específico. Consistindo a administração de hidroxiureia com substituição por lomustina quando se verifica progressão da doença, no tratamento mais frequentemente aplicado na amostra (50%, n=3), este protocolo poderá ser utilizado de forma mais padronizada num maior número de pacientes. É primeiro feita a administração de hidroxiureia, por ser esta a única substância a produzir efeitos significativamente mais benéficos no tratamento de meningioma em relação a administração isolada de tratamento paliativo (Cautela et al. 2009). Quando descontinuada por progressão dos sinais neurológicos e do volume neoplásico, pode ser substituída por lomustina, como último recurso, apesar da inexistência de resultados estatisticamente significativos que comprovem o seu efeito benéfico no tratamento desta doença (Meervenne et al. 2014). Contudo, não é excluída a possibilidade de, em alternativa, recorrer a toceranib com substituição por ciclofosfamida à progressão neurológica. Este último protocolo, que apesar de utilizado num terço da amostra (n=2), muitos poucos dados existem atualmente que demonstrem a sua potencial eficácia no tratamento de meningioma intracraniano, sendo que por isso deve ser considerado como segunda opção para escolha na quimioterapia administrada a cães com meningioma intracraniano.

Foi verificado que após o diagnóstico de meningioma intracraniano canino, quando apenas submetidos a tratamento farmacológico, os cães têm uma MTS de 7,2 meses (217 dias [44-347], n=38). O que é semelhante ao relatado para a cirurgia ou radioterapia para o tratamento de cães com meningioma intracraniano (Platt et al. 2003; Bilderback et al. 2006), e assim, auxiliando a realçar a importância que o tratamento farmacológico pode ter no controlo desta doença, não só quando aplicado de forma isolada, mas também quando administrado de forma adjuvante a cirurgia, para um efeito sinérgico.

A execução de cirurgia tem mostrado resultados consistentes com a sua superioridade em relação ao tratamento paliativo (Bilderback et al. 2006). No entanto, apesar de uma melhor taxa de sucesso a longo prazo, é necessária a ponderação da taxa de mortalidade pós-cirúrgica, sendo que esta tem capacidade de provocar um grande impacto negativo no prognóstico a curto prazo. Assim, para uma melhor ponderação no seguimento de cirurgia, torna-se necessário o conhecimento do risco de mortalidade associado ao tratamento, em comparação com a não execução deste. Para uma escolha de tratamento cirúrgico mais informada e útil é importante a informação sobre a taxa de mortalidade pós-cirúrgica e tempo estimado de vida do paciente quando segue esta via.

Dos onze cães submetidos a cirurgia, perfazendo 13 cirurgias realizadas, em apenas duas o animal faleceu num período antes da alta clínica, após a cirurgia, resultando numa taxa de mortalidade pós-cirúrgica de 15,4%. Em ambos os casos, apesar da eutanásia no

período imediato após a cirurgia ter sido a causa de morte, esta foi realizada por não se ter verificado recuperação da consciência (n=1) ou por desenvolvimento de défices neurológicos possivelmente permanentes não comportáveis para uma boa qualidade de vida (n=1). Nenhum acesso cirúrgico por localização tumoral diferente esteve mais associado a mortalidade pós-cirúrgica, pois uma das neoplasias é rostrotentorial e a outra infratentorial. O valor desta taxa encontra-se dentro do intervalo esperado, constituído por resultados relatados mais desfavoráveis de 17% a 20% (Greco et al. 2006; Suñol et al. 2017; Packer and McGrath 2020), onde tanto a cirurgia é executada por métodos convencionais como com recurso a AUS ou neuronavegação visual. Quando esta taxa se registou mais baixa que a obtida pelo presente estudo – 9,5% a 11% - foram também utilizados tanto o método convencional (Axlund et al. 2002) como AUS (Ijiri et al. 2014), no entanto, talvez pela localização dos meningiomas removidos ser maioritariamente rostrotentorial - 86% a 90% localizados na região frontal e rostrotentorial, respetivamente - em contraste com uma representatividade de 61,2% de meningiomas rostrotentoriais removidos por cirurgia na presente amostra, os resultados possam ter divergido. Assim, a execução de cirurgia para remoção ou citorredução de meningiomas rostrotentoriais pode estar associada a um menor risco de mortalidade no período imediato à cirurgia, e assim a um melhor prognóstico. No entanto, por ser um argumento que carece de uma maior amostra para obtenção de resultados, é apenas salientada a possível relevância da localização tumoral para um melhor aconselhamento cirúrgico.

Quando cirurgia é o único método de tratamento aplicado o tempo de sobrevida estimado é de 4,3 meses (129 dias). No entanto, quando considerados os casos censurados por mortalidade imediata pós-cirúrgica, esta mediana desce para 2,5 meses (75 dias). Ambos os resultados são um pouco inferiores aos obtidos com o grupo de tratamento paliativo, algo não expectável de acordo com o publicado consistentemente na literatura (Bilderback et al. 2006). No entanto é de salientar a semelhança destes resultados com os 4,8 meses de MTS obtidos, em 1987 por Kostolich and Dulisch, quando procederam à intervenção cirúrgica de forma isolada para o tratamento de quatro meningiomas fronto-olfativos, revelando que os resultados obtidos se encontram dentro do espectro de possibilidades compreendidas na literatura. Assim como é relevante salientar os resultados mais favoráveis obtidos com o tratamento paliativo quando comparados com outros estudos publicados (Platt et al. 2003; Cautela et al. 2009; Rossmeisl et al. 2013), e que, por ser o grupo de controlo para avaliação comparativa do benefício de recorrer a cirurgia, pode ter contribuído para uma maior proximidade nos tempos de sobrevida resultantes. Contudo, é necessária a investigação das razões por trás da disparidade verificada entre os 4,3 meses de MTS obtida neste estudo e os 7,1 a 14,1 meses obtidos por métodos convencionais (Axlund et al. 2002; Suñol et al. 2017), onde a única razão potencialmente apontada passa por, novamente, estes estudos utilizarem

uma maior proporção de meningiomas rostrotentoriais, que talvez devesse ser mais semelhante à existente na população de cães com meningioma intracraniano, como na presente amostra. Já quando aplicado o AUS os animais sobrevivem cerca de 5,5 a 9,8 vezes mais do que os constituintes da amostra incluída, pelo que a sua introdução pode ser um fator preponderante na garantia de um melhor prognóstico (Greco et al. 2006; Ijiri et al. 2014). Uma grande proporção de meningiomas – grau II e III - pode apresentar invasão do tecido nervoso (18-27%), que em conjunto com a difícil distinção entre margens tumorais e tecido cerebral edemaciado, não permite recorrer a cirurgia como tratamento único e contribui para a falha no tratamento (Sturges et al. 2008; Dewey 2015; Fossum 2019), assim, talvez a maior percentagem de meningiomas de grau II em relação a grau I, possa ter desfavorecido o prognóstico, e por isso reduzido o tempo de sobrevivência dos cães incluídos na amostra.

Perante uma ressecção tumoral cirúrgica subtotal, na suspeita da existência de resíduos ou tumor microscópico após ressecção aparentemente total, ou quando a neoplasia removida é classificada posteriormente como de grau II ou III, é necessária a existência de uma abordagem terapêutica eficaz para prevenção da nova progressão tumoral ou para remissão completa. Apesar do benefício da administração de radioterapia após cirurgia para este efeito (Axlund et al. 2002), por indisponibilidade de meios para a sua realização em Portugal, apenas a quimioterapia pode ser aplicável. Mesmo que esta, quando administrada posteriormente a cirurgia, tenha resultado em tempos de sobrevivência semelhantes a radioterapia pós-cirúrgica (Bilderback et al. 2006), é necessária a realização de estudos adicionais com uma amostra maior e mais representativa, com comparação entre os dois protocolos no mesmo estudo, para comprovação da sua semelhança. Quando administrada após a cirurgia, quimioterapia com hidroxiureia (n=3) ou hidroxiureia e lomustina (n=1), permitiu uma MTS de 15,6 meses (468 dias), o melhor resultado obtido dos quatro grupos de tratamento incluídos no estudo, realçando a importância relativa deste tratamento na melhoria da qualidade dos serviços de saúde prestados a cães com meningioma intracraniano. Deste modo, por este protocolo ter permitido uma MTS 3,6 e 1,3 vezes superior à execução de apenas cirurgia ou quimioterapia, respetivamente, parece existir uma tendência para uma relação sinérgica entre cirurgia e quimioterapia. A MTS obtida com este tratamento multimodal vai de encontro com as obtidas anteriormente, ligeiramente superior aos 15,1 meses em oito cães (Faissler et al. 2016) e inferior aos 18,5 meses em quatro cães (Bilderback et al. 2006).

A prática do protocolo cirúrgico – cirurgia com/sem quimioterapia adjuvante - permitiu uma MTS aparentemente superior à administração de apenas tratamento farmacológico. Através deste protocolo de tratamento foi obtida uma MTS de 10,1 meses (304 dias, n=11), cerca de 1,4 vezes superior à resultante com tratamento médico. Porém, apesar de superior aos 9,5 meses obtidos anteriormente com oito cães diagnosticados histopatologicamente com meningioma (Faissler et al. 2016), como neste estudo referenciado aos cães não foi

administrado qualquer tipo de quimioterapia para tratamento etiológico, os resultados não devem ser diretamente comparáveis. Assim, continuando inferior a resultados obtidos por vários autores (Greco et al. 2006; Ijiri et al. 2014; Suñol et al. 2016), é de salientar, mais uma vez a diferença destas amostras tanto na proporção de meningiomas rostrotentoriais existente, como na utilização de AUS em dois, favorecendo o prognóstico dos cães submetidos a tratamento nas respectivas instituições onde decorreu a investigação. Adicionalmente, os resultados poderão variar com fatores não salientados nos vários estudos, como proporção de cada grau ou tipo histológico na amostra, realização de ressecção total ou subtotal e tamanho das margens visualizadas ao exame histopatológico. Condições também não estudadas no presente estudo por reduzido número de cães com diagnóstico histopatológico na amostra, mas necessárias de introduzir em futuros estudos para a sua avaliação como possíveis fatores de prognóstico. Uma maior percentagem dos cães que seguiram cirurgia (57,1%) foram diagnosticados com meningioma de grau II, o que apesar de ser compatível com uma maior malignidade do meningioma canino, quando comparada com a baixa proporção de meningiomas malignos no ser humano (Perry 2018), não vai tanto de encontro com o observado na população de cães com esta doença. Sendo o meningioma de grau I o mais representado em estudos realizados anteriormente, a MTS obtida nestes pode ter sido relativamente superior por esta razão (Greco et al. 2006; Suñol et al. 2017).

Apesar da aparente superioridade na eficácia do protocolo cirúrgico sobre o farmacológico, a diferença entre os tempos de sobrevida resultantes não se revelou estatisticamente significativa. Nenhum dos quatro tipos de tratamento resultou numa diferente distribuição dos tempos de sobrevida, indicando, assim que o tempo de sobrevida pode não divergir consoante o tratamento seguido. No entanto, por provirem de amostras de reduzido número, os resultados podem não equivaler ao expectável quando estudada uma maior amostra, sendo por isso necessário um aumento desta para obtenção de resultados estatisticamente significativos. Por outro lado, quando utilizado um nível de significância de 10%, em vez de 5% devido às reduzidas dimensões da amostra, o tempo de sobrevida proporcionado pela administração de quimioterapia após intervenção cirúrgica é significativamente maior do que quando apenas é administrado o tratamento paliativo. Assim, apesar dos diferentes resultados no que toca a MTS nos diferentes grupos de tratamento, apenas a combinação de cirurgia com quimioterapia pode ser considerada superior. Para um nível de significância de 10%, os cães com meningioma intracraniano submetidos a este tratamento multimodal sobrevivem 3,2 vezes mais que cães com apenas acesso a cuidados paliativos ($p=0,081$). Não só foi possível constatar o prognóstico mais desfavorável quando é seguido apenas o tratamento paliativo, o que estava dentro do expectável, como o tratamento combinado de cirurgia e quimioterapia pode estar associado a um prognóstico mais favorável. Quando um cão diagnosticado com meningioma intracraniano segue tratamento paliativo a

sua morte pode ser 2,832 vezes mais provável em qualquer ponto indeterminado do tempo, desde o diagnóstico, em relação a cães que sigam este tratamento multimodal em questão.

Apesar de potencialmente garantir um tempo estimado de sobrevida superior, o prognóstico a curto prazo parece ser mais desfavorável quando o protocolo cirúrgico é a via seguida. A TS aos 6 meses após o diagnóstico, de 53,5%, resultante no grupo que recebeu tratamento farmacológico é superior a 45,5%, obtidos pela intervenção cirúrgica. No entanto esta superioridade é invertida quando considerados os valores de TS a partir dos 12 meses após o diagnóstico, sendo de 20,8% quando é administrado apenas tratamento farmacológico e 36,4% quando os cães são submetidos a cirurgia. Deste modo, a curto prazo - 6 meses - a administração apenas de fármacos parece garantir um melhor prognóstico, no entanto, o tratamento cirúrgico permite uma melhor TS a longo prazo, e por isso possivelmente um melhor prognóstico, com uma TS de 18,2% e 9,1% aos 18 e 24 meses após o diagnóstico de meningioma intracraniano. De facto, quando avaliadas as TS de cada grupo de tratamento, nos primeiros 6 meses depois do diagnóstico a mais baixa obtida resultou da intervenção cirúrgica de forma isolada, com um valor de 28,6%. Potencialmente devido ao peso adicional dos casos onde se sucedeu mortalidade pós-cirúrgica, apesar de, mesmo assim, explicar de forma insuficiente esta inferioridade, tornando necessária a ponderação da existência de fatores adicionais, como possíveis complicações cirúrgicas, com lesões do neurópilo consequentes, em cães que sobreviveram ao período de recobro após a cirurgia, tendo assim, a morte ocorrido após a alta clínica. Assim, possíveis lesões consequentes da cirurgia, como acidentes vasculares cerebrais hemorrágicos ou isquémicos e herniação cerebral transcalvária, que podem ocorrer nos primeiros seis meses, pode explicar esta baixa TS a curto prazo.

Apenas o tratamento paliativo pode permitir um melhor prognóstico a curto prazo quando comparado com a intervenção cirúrgica de forma isolada, pois, resultou numa TS superior ao fim de seis meses – 44,2%. Contudo, é esperado que uma maior percentagem de animais que sigam a via cirúrgica sobrevivam para além dos 18 meses, ou seja, possivelmente este tratamento garante maior tempo de sobrevida que o acesso exclusivo a cuidados paliativos. Por outro lado, a quimioterapia e a combinação, de cirurgia e quimioterapia, foram os métodos de tratamento que resultaram em maior percentagem de cães vivos a curto e longo prazo, respetivamente. Salientando a importância da utilização de quimioterapia no tratamento do meningioma intracraniano, a totalidade (100%) dos seis pacientes submetidos a quimioterapia estava viva aos seis meses após o diagnóstico, sendo que este registo passa para metade aos doze meses. Adicionalmente, quando administrada de forma adjuvante a cirurgia, a quimioterapia permite uma TS aos seis meses – 75% - que desce para 21,7% aos doze meses e que se mantém após dois anos.

No seguimento da investigação do melhor tratamento a seguir, e tendo como objetivo a avaliação da evolução temporal da eficácia no tratamento desta doença, foi calculada a MTS dos cães diagnosticados em quatro épocas temporais diferentes – 2011 a 2013, 2014 a 2017, 2018, e 2019 – e da totalidade da amostra, sem censura dos dois casos onde se registou mortalidade pós-cirúrgica, para comparação com as diferentes épocas temporais. Um cão com diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano em Portugal, tendo a amostra sido estudada como representante desta população, tem um tempo estimado de sobrevida entre 1,5 e 11,8 meses (46-360 dias, n=49), com uma mediana do tempo de sobrevida de 6,2 meses (186 dias). Deste modo é esperado que cerca de 51,6% destes cães sobrevivam pelo menos 6 meses, sendo que 24,7% e 10,5% ainda se encontram vivos um e dois anos após o diagnóstico, respetivamente, com uma maior representação de cães submetidos a outros tratamentos que não paliativo apenas, vivos nas datas referidas.

Na primeira época, 2011 a 2013, foi obtida a segunda maior MTS, que decresceu na época de 2014 a 2017, com uma maior diminuição verificada, ainda, no ano de 2018. Apesar de, desta forma, a MTS dos cães diagnosticados com esta doença estar aparentemente a decrescer entre 2011 e 2018, com os resultados mais desfavoráveis obtidos na época de 2018, com tendência para que o mesmo ocorra na última época, o melhor resultado conseguido foi nesta mesma, de 2019, com 253 dias (8,4 meses) de MTS. Sendo esta a única época com um resultado superior à MTS da amostra total, os resultados demonstram que cães diagnosticados com meningioma intracraniano em 2019, sobreviveram cerca de 1,7 a 3,5 vezes mais que cães diagnosticados com a mesma doença entre 2011 e 2018. Esta variação entre épocas pode ser explicada com base na frequência relativa de aplicação de cada tipo de tratamento.

Parece existir uma relação inversa entre a proporção de casos com acesso a apenas cuidados paliativos e a MTS obtida por época. Na primeira época registou-se a segunda melhor MTS, coincidente com a menor proporção de cães com acesso a apenas cuidados paliativos (50%). Adicionalmente, esta percentagem aumenta nas duas épocas seguintes (72,2% e 77,8%, por ordem cronológica), coincidente com uma diminuição da MTS da primeira época para a segunda e terceira. Posteriormente, na quarta época, a MTS volta a subir acompanhada por uma diminuição do peso do tratamento paliativo no tratamento de cães com meningioma intracraniano (58,3%). Considerando a menor eficácia que o tratamento paliativo revelou ter no tempo de sobrevida de cães que o seguiram, em relação a cirurgia e/ou quimioterapia, na presente amostra, os dados apresentados vão de encontro com esta relação inversa entre a MTS e a proporção de cães submetidos a este tratamento. Assim, a diminuição da MTS verificada entre os anos de 2011 e 2018 poderá dever-se ao aumento da proporção de pacientes que seguiram cuidados paliativos, em detrimento de outros tipos de tratamento possíveis. No entanto, esta relação não se revela consistentemente linear. Apesar

de uma ligeira menor percentagem de casos a seguir tratamento paliativo na primeira época, a MTS é inferior à obtida na última época ($147 < 253$ dias), revelando a existência de outros fatores preponderantes nesta distinção, como o segundo tratamento mais aplicado em cada um destes períodos.

Cerca de 40% dos cães diagnosticados entre 2011 e 2013 foram submetidos a cirurgia, contrastando com os 33,3% diagnosticados em 2019 que receberam quimioterapia. Tendo em conta os resultados mais desfavoráveis na MTS pela cirurgia, em comparação com a quimioterapia, é possível explicar a menor MTS obtida na primeira época em relação a 2019, período onde não consta nenhum doente apenas submetido a cirurgia. Assim, a quimioterapia pode desempenhar um papel importante no aumento da MTS verificada entre estas duas épocas. Apesar de utilizada para o tratamento de cães diagnosticados em épocas associadas a tempos de sobrevida mais baixos, ocorreu um aumento gradual da percentagem da sua aplicação, atingindo uma maior penetração no protocolo de tratamento na época de 2019. Adicionalmente, no presente estudo verificou-se que a combinação de cirurgia com quimioterapia pode resultar num maior tempo de sobrevida, demonstrando o seu efeito mais benéfico no tratamento desta doença, em relação a outras abordagens possíveis. Não obstante, não se verifica um grande impacto da sua execução quando avaliada a evolução temporal da MTS. Apesar de metade dos casos submetidos a este tratamento estarem incluídos na segunda época, a grande proporção de animais, com acesso a apenas cuidados paliativos, presente neste período esconde o aumento na MTS que este tratamento multimodal poderia proporcionar. Contudo, a única época em que este não foi aplicado coincide com a menor MTS resultante - terceira época - podendo ter contribuído para a redução do valor deste indicador. Este tratamento volta a ser aplicado quando se dá um novo aumento da MTS, na última época. Deste modo, parece vantajoso o aumento da frequência de cães, diagnosticados com meningioma intracraniano, submetidos a quimioterapia isolada ou administrada no período pós-cirúrgico, ao passo que uma maior proporção de casos que seguem tratamento paliativo ou cirurgia isoladamente tem um efeito contrário.

A escala mais frequentemente utilizada para avaliação da eficácia do tratamento de cães com meningioma intracraniano consiste no tempo de sobrevida, comparando posteriormente as distribuições desta variável entre grupos diferentes de tratamento. Quando é obtido um maior tempo de sobrevida estatisticamente significativo para um dado grupo de tratamento em relação ao grupo controlo, este é assim, considerado como mais eficaz no tratamento do meningioma. Não obstante, mesmo excluindo da análise de sobrevivência casos com morte não neurológica, ou seja, analisando o tempo de sobrevida de apenas cães com morte realmente associada à presença de neoplasia intracraniana, existem outros fatores não tidos em conta que podem potencialmente estender ou encurtar o tempo de sobrevida, sem necessária influência do tratamento executado. O tempo de sobrevida pode

adicionalmente depender não só das características inerentes ao paciente – anatómicas, fisiológicas, genéticas – mas também da taxa de crescimento tumoral, grau de invasão do neuroparênquima cerebral, importância das estruturas neuroanatómicas lesionadas para manutenção das funções vitais, capacidade de acomodação de espaço adicional da região intracraniana envolvida, e desenvolvimento de lesões cerebrais secundárias – edema, hidrocefalia, hemorragia, isquemia e herniação cerebral. Adicionalmente, o tempo de sobrevida pode ser sobrestimado quanto maior a proporção de cães assintomáticos ou quanto mais elevada a duração dos sinais neurológicos antes do diagnóstico incluídos no estudo.

A existência de uma pequena proporção de cães assintomáticos (4,1%) sugere que esta neoplasia tem um período de desenvolvimento inicial silencioso. Os dois cães que preenchem estas condições encontravam-se vivos na data de conclusão do estudo, sem qualquer registo de sinal neurológico durante 469 e 526 dias, ou seja, sem se verificar progressão da doença. A análise sugere, assim, que a maioria dos casos são diagnosticados quando já se verificou progressão da doença, após o período silencioso inicial, coincidente com a apresentação de sinais neurológicos compatíveis com doença intracraniana, o estímulo iatrogénico. Contudo, o diagnóstico não é feito exatamente no período imediato ao início dos sinais, pois varia substancialmente. Em cerca de 25% dos casos os animais apresentam sinais neurológicos com mais de 61 dias de duração, enquanto outros 25% apresentam em menos de 7 dias. O tempo de sobrevida corresponde ao período compreendido entre o diagnóstico e a morte do paciente, no entanto, por o diagnóstico ser executado em diferentes e variados estados de progressão da doença, como demonstrado, este pode ser muitas vezes sob- ou subestimado. Independentemente do tratamento aplicado, mas sim do estado de progressão da doença quando se procedeu ao diagnóstico, o tempo de sobrevida pode potencialmente variar. Adicionalmente, a eficácia da administração de quimioterapia para o tratamento de neoplasias é maior quanto maior a taxa mitótica desta. Considerando o meningioma como uma neoplasia de crescimento lento, com uma reduzida taxa mitótica, a substância ativa quimioterápica administrada pode não produzir qualquer efeito na redução das dimensões tumorais, especialmente nas fases de latência de crescimento de um meningioma (Motta et al. 2012). Assim, o tempo de sobrevida pode ser independente do tratamento administrado. A distribuição das curvas de tempo de sobrevida obtidas para comparação de diferentes grupos de tratamento podem assim ter sido alteradas, tornando o método utilizado para avaliação de eficácia de tratamento menos credível.

O tempo até à progressão, definido como o tempo entre a estabilização da doença, conseguida após início do tratamento, até à progressão da doença, pode ser utilizado como uma melhor variável contínua dependente para a análise da eficácia de diferentes tratamentos do meningioma intracraniano, em detrimento do tempo de sobrevida. Assim, apenas é possível a constatação de um efeito mais benéfico de certo tratamento quando este consegue

a remissão total ou parcial da doença, ou manutenção de doença estável durante um período mais prolongado que o grupo controlo. Através da adaptação do Critério de Resposta para Estudos de Fase II de Glioma Maligno Rostrotentorial (MacDonald 1990), a evolução da dimensão tumoral, do estado neurológico e da dose administrada de corticosteróides pode ser utilizada para classificação da resposta a um tratamento como: resposta completa (RC), resposta parcial (RP), doença estável (DE) e progressão da doença (PD), como proposto na Tabela 16. Para avaliação da resposta ao tratamento são, assim, avaliados exames de RM obtidos antes e depois do início da administração do novo tratamento, com os quais se estima a dimensão tumoral, em imagens ponderadas em T1W após administração endovenosa de contraste paramagnético. Posteriormente, é calculada a percentagem de alteração das dimensões tumorais entre dois exames de RM, avaliando a percentagem de redução ou de aumento tumoral. A progressão da dose de corticosteróides administrada é avaliada tendo a dose mínima de manutenção como referência, e por identificação dos sinais neurológicos apresentados e dos resultados dos exames neurológicos nas mesmas datas, a progressão do estado neurológico pode ser constatada.

Tabela 16. Critério de Classificação da Resposta ao Tratamento de Meningioma Intracraniano Canino. Adaptado de MacDonald (1990).

Resposta	Dimensão Tumoral	Estado Neurológico	Dose Corticosteróide
Resposta Completa	desaparecimento tumoral	normal ou melhor	não administrada
Resposta Parcial	redução $\geq 50\%$	normal ou melhor	igual ou a reduzir
Doença Estável	redução $< 50\%$ ou aumento $< 25\%$	igual	igual ou a reduzir
Progressão da Doença	aumento $\geq 25\%$	a agravar	igual ou a aumentar

Durante o tratamento de meningioma intracraniano os animais devem ser frequentemente monitorizados para deteção de progressão da doença. O critério de avaliação de resposta, descrito na Tabela 16, auxilia na monitorização da resposta ao tratamento, por avaliação da progressão dos sinais neurológicos, evolução da dose de medicação glucocorticóide administrada e medição das alterações volumétricas tumorais em dois exames de RM realizados de forma consecutiva, com pelo menos 3 meses de intervalo, e de preferência sem a administração de medicação glucocorticóide, coincidindo com o período em que a sua administração é descontinuada ou pelo menos reduzida à dose mínima de manutenção. A resposta é categorizada como completa, com o desaparecimento da lesão intracraniana, parcial, acompanhada por redução volumétrica neoplásica de pelo menos metade, ou progressão quando se verifica um aumento superior a 25% do volume tumoral em

paralelo com a progressão neurológica. Neste último caso é frequentemente necessário o aumento adicional da dose de administração de corticosteróides. Contudo o paciente também pode ser apenas classificado como estável, quando a alteração volumétrica da massa neoplásica não corresponde a nenhuma das categorias anteriormente referidas. Assim, um protocolo de administração de quimioterapia pode potencialmente ser testado de acordo com um critério de eficácia mais específico que a MTS. Apesar de ser especificamente aplicado a gliomas na espécie humana (MacDonald 1990), a sua utilização na avaliação da resposta ao tratamento no meningioma intracraniano canino pode auxiliar no ajuste do protocolo a seguir. Deste modo, dever ser realizadas reavaliações semestrais ou trimestrais, dependendo das características tumorais, tratamento seguido e evolução dos sinais e défices neurológicos, para observação de imagens ponderadas em T1W do meningioma intracraniano após administração de contraste paramagnético e execução de exame neurológico. Este último, mais frequentemente aplicado como principal indicador da progressão neurológica, na ausência de obtenção de imagens do neurocrânio por RM, visto poder se relacionar, por analogia, com a evolução volumétrica neoplásica. Desta forma, carecendo de resultados de exames imagiológicos, a categorização da progressão do paciente é feita pela avaliação da evolução de exames neurológicos seriados. Não obstante, 26,4% dos cães diagnosticados com esta doença não apresentam qualquer défice ao exame neurológico, tornando necessária a utilização adicional, como critério, da evolução dos sinais neurológicos.

Os sinais neurológicos resultantes da presença de neoplasias intracranianas caninas são conhecidos, no entanto, quando investigado especificamente o meningioma intracraniano são escassos os estudos existentes que especifiquem as suas manifestações neurológicas consequentes (Foster et al. 1988; Snyder et al. 2006). Por mais frequentemente serem apenas descritos certos grupos de tratamento, não englobando todos os cães com o diagnóstico de meningioma intracraniano, impossibilitam viabilizar a amostra como representativa (Axlund et al. 2002; Keyerleber et al. 2013). O método de tratamento escolhido para cada caso varia consoante, por exemplo, a localização tumoral, sendo que estudos acerca de tratamentos realizados favorecidamente a cães com meningioma de localizações específicas resulta em maior representatividade de sinais neurológicos associados à lesão das regiões neuroanatômicas mais envolvidas (Greco et al. 2006). A incidência dos sinais clínicos provocados por meningiomas relatada pode divergir frequentemente da verdadeira representação destas manifestações resultantes desta doença na população em causa, por uma maior proporção do que a real de certas localizações envolvidas.

Através da recolha dos sinais neurológicos de todos os cães com meningioma intracraniano diagnosticados num período de tempo definido, sem exclusão de qualquer caso, foi obtida uma amostra representativa da população canina com diagnóstico imagiológico presuntivo de meningioma intracraniano. Assim, a localização neuroanatômica apenas variou

consoante a sua distribuição numa população de cães com esta doença, resultando numa maior veracidade da representação dos sinais clínicos obtida. Os sinais clínicos mais frequentemente causados por meningioma intracraniano presuntivo na espécie canina consistem em crises epiletiformes (55,1%), problemas na marcha e/ou défices propriocetivos (53,1%) e alteração comportamental e/ou de estado mental (51%). Mais de um terço pode apresentar défices na avaliação craniana (44,9%) e, com uma maior associação a meningiomas infratentoriais, surge síndrome vestibular e dor neuropática, mais frequentemente de origem cervical. Contudo, devido à aparente variação entre proporções de manifestações de certos sinais neurológicos entre cães com meningiomas de localizações diferentes, estes devem ser apresentados consoante a potencial localização neuroanatômica da neoplasia que os provoca. Assim, os sinais neurológicos de cães podem ser apresentados consoante a localização rostrotentorial ou infratentorial.

A apresentação mais característica de meningioma intracraniano canino rostrotentorial consiste em crises epiletiformes (80%) e/ou alteração comportamental e de estado mental (56,7%), que pode estar acompanhada por um exame neurológico sem alterações significativas (36,7%). Um cão com esta neoplasia na região infratentorial mais frequentemente apresenta problemas na marcha e défices propriocetivos (78,9%) , síndrome vestibular (52,6%) e défices na avaliação craniana (52,6%). Na presença de crises epiletiformes há 21,3 vezes maior probabilidade do meningioma ser rostrotentorial, assim como a ausência de alterações ao exame neurológico confere 12 vezes maior probabilidade do meningioma ser desta mesma localização. Semelhante quando estudado o meningioma apenas no cérebro rostral (Foster et al. 1988). Já uma pequena percentagem de cães com esta doença pode apresentar-se assintomático (4,1%), não se verificando nenhuma associação desta apresentação com uma localização tumoral específica. A manifestação de dor neuropática, essencialmente cervical, talvez pela associação com seringohidromielia cervical, está mais frequentemente associada a meningiomas infratentoriais, sendo que quando apresentada, é 10,3 vezes mais provável que o meningioma tenha esta localização. Adicionalmente, o exame neurológico associado a esta localização apresenta geralmente alterações, sendo que apenas é normal em 5,3% dos casos. A apresentação de défices na avaliação craniana, alteração comportamental e perda de visão não surgiram associadas a nenhuma neurolocalização em específico. Apesar da grande proporção de cães com meningioma rostrotentorial com alteração comportamental, esta é frequentemente resultado, também, de meningiomas infratentoriais (42,1%), assim como a apresentação de défices na avaliação craniana é comumente associada a meningiomas de ambas as localizações em questão. Quando se verifica síndrome vestibular central ou paradoxal, há uma grande probabilidade de o meningioma se localizar a nível infratentorial – cerca de 32,2 vezes mais provável – assim como, na presença de problemas na marcha e/ou défices propriocetivos nos

membros é 6,4 vezes mais provável que a localização infratentorial do meningioma também se verifique. No que toca ao estudo da perda de visão, por obtenção de uma amostra com esta alteração de reduzidas dimensões, não é possível a testagem de qualquer associação, pelo que seriam necessários mais cães incluídos no estudo para a sua realização.

Deste modo, por serem muitas vezes específicos da região cerebral afetada, os sinais neurológicos podem funcionar como indicadores de neurolocalização na impossibilidade de visualização imagiológica da massa intracraniana, frequente na prática clínica. Alguns autores vêm a localização rostralotentorial como um fator de melhor prognóstico, em detrimento da localização infratentorial (Klopp and Rao et al. 2009; Rossmesl et al. 2013). Esta informação pode ser útil para o melhor aconselhamento na abordagem de tratamento a seguir e na exposição do prognóstico mais preciso possível. Uma vez que uma grande proporção de cães com suspeita de massas intracranianas não realizam exame imagiológico, a utilização de sinais neurológicos e défices apresentados ao exame neurológico, pode auxiliar o Médico Veterinário numa neurolocalização mais precisa da possível massa intracraniana e assim, melhor escolha da abordagem de diagnóstico e tratamento a seguir, assim como mais facilmente formula um prognóstico. Deste modo, devido à forte associação de certas alterações neurológicas à localização tumoral, crises epiletiformes e ausência de alterações significativas ao exame neurológico podem ser considerados fortes indicadores da localização rostralotentorial de uma massa intracraniana. Por outro lado, é suspeita-se de localização infratentorial do possível meningioma, quando se verifica síndrome vestibular, problemas de marcha e défices proprioceptivos ou dor neuropática cervical. Contudo, não é dispensável a ponderação de todos os sinais e défices neurológicos evidenciados, pois uma massa intracraniana e as suas alterações cerebrais secundárias consequentes podem não só envolver mais do que uma região cerebral, como podem resultar de mais do que um meningioma ou doença intracraniana, com neurolocalizações diferentes (Snyder et al. 2006). Assim, a apresentação pode ser antes sugestiva de doença multifocal ou difusa, e não focal, a forma de apresentação necessária de se verificar para utilização dos indicadores de neurolocalização anteriormente referidos.

Quando a apresentação neurológica é sugestiva da presença de uma massa intracraniana infratentorial, raramente esta apresentação inclui crises epiletiformes (15,8%) ou exame neurológico sem alterações significativas (5,3%), assim como, um meningioma rostralotentorial raramente está associado a síndrome vestibular (3,3%) e dor neuropática cervical (3,3%). Adicionalmente, por consistirem em apenas duas divisões espaciais do encéfalo, abrangindo uma grande variedade de diferentes estruturas, com pouca frequência se regista um envolvimento neoplásico de ambas as regiões.

A incidência de cada sinal clínico resultante do estudo suporta a existência de uma maior proporção de meningiomas rostralotentoriais, sobre os infratentoriais. O sinais

neurológicos mais frequentemente observados estão, principalmente associados a meningiomas rostrotentoriais, como crises epiletiformes, ou ocorreram mais como resultado de meningiomas com esta localização, como alteração comportamental e de estado mental. De encontro com o verificado em estudos anteriores (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008), a neurolocalização preferencial de um meningioma é, potencialmente rostrotentorial, porém, representando 61,2% dos casos em que este tumor se localiza a nível intracraniano, é estimado que esta proporção possa variar entre 46,9% e 73,5%, e por isso, pelo menos de acordo com os dados resultantes deste estudo, pode não representar o alvo de predileção para o desenvolvimento de meningiomas. Contudo, a incidência da localização do meningioma pode reduzir progressivamente em direção caudal, a partir do bulbo olfativo, por progressiva diminuição da densidade de vilosidades aracnóideas ao longo deste eixo (Vandeveldt et al. 2012; Higgins et al. 2017; Miller et al. 2019). Tal como ocorre no ser humano (Perry 2018), pensa-se que exista uma correlação direta entre o local e número de granulações aracnóideas, e os locais de predileção e incidência de meningiomas (Higgins et al. 2017). Assim, é expectável que a incidência de meningiomas rostrotentoriais seja superior à de infratentoriais, como verificado, apesar de não estatisticamente significativo.

O tempo estimado de sobrevida, apesar de superior para o grupo de cães com meningioma rostrotentorial, não é significativamente diferente em função da neurolocalização tumoral. Os cães com meningiomas rostrotentoriais, apenas submetidos a tratamento paliativo, sobrevivem, desde a data de diagnóstico, cerca de 1,5 a 11,3 meses (44-338 dias) (n=16), enquanto, quando esta neoplasia é infratentorial o tempo estimado de sobrevida é inferior - 0,6 a 7,2 meses (19-217 dias) (n=11). De facto, a MTS no grupo de meningiomas rostrotentoriais é cerca de 1,5 vezes superior à de infratentoriais (6,2>4 meses), no entanto não foi verificada nenhuma diferença significativa entre a distribuição das taxas de sobrevivência cumulativas ao longo do tempo entre os dois grupos, assim como não foi verificado um efeito da neurolocalização sobre o tempo de sobrevida. Deste modo, os resultados não vão de encontro com os 178 e 28 dias obtidos anteriormente para neoplasias cerebrais caninas rostrotentoriais e infratentoriais, respetivamente, onde se verificava um melhor prognóstico para cães com neoplasias cerebrais rostrotentoriais. Contudo, este foi realizado englobando na amostra todos os casos de neoplasias intracranianas de histologias diferentes (Rossmeisl et al. 2013), pelo que o diferente prognóstico para casos de oligodendroglioma, astrocitoma e papiloma ou carcinoma do plexo coróide podem ter alterado os resultados para uma MTS, quando aplicado apenas o tratamento paliativo, inferior aos 186 e 121 dias obtidos para meningiomas rostrotentoriais e infratentoriais, respetivamente. Deste modo, parece que, em caso de meningioma, a sua neurolocalização pode não funcionar como fator de prognóstico, ao contrário de quando são estudados tumores cerebrais em conjunto,

onde o tempo estimado de sobrevida é cerca de seis vezes superior quando localizados na região rostrtentorial (Rossmeisl et al. 2013).

Não obstante, para um nível de significância de 10% ($p=0,084$), um cão com diagnóstico de meningioma infratentorial tem cerca de 1,7 vezes maior probabilidade de morrer a qualquer instante, em relação a cães com esta neoplasia rostrtentorial, independentemente do tratamento seguido. Klopp and Rao (2009) relataram uma diferença significativa no tempo de sobrevida em cães com meningiomas removidos cirurgicamente por endoscopia, em função da sua localização rostro- ou infratentorial. Facto este, suportado pelo presente estudo, em que quando adicionados à amostra todos os cães também submetidos a cirurgia e quimioterapia, os cães com esta doença a nível rostrtentorial sobreviveram cerca de 1,5 vezes mais que pacientes da mesma espécie, mas com esta doença a nível infratentorial. Enquanto 60,8% dos cães com meningioma rostrtentorial estavam vivos ao fim de meio ano do diagnóstico, apenas 44,7% dos cães com meningioma infratentorial estavam vivos. Adicionalmente, enquanto a TS para esta neoplasia rostrtentorial é de 16,2% e 5,4% 18 e 24 meses depois do diagnóstico, nenhum cão com meningioma infratentorial sobreviveu para além destas datas. Desta forma, parece que a neurolocalização pode funcionar como fator de prognóstico de cães com meningioma intracraniano, quando submetidos a cirurgia, e talvez, tal como estes últimos resultados, com a adição de um maior número de casos em cada grupo, como realizado por Rossmeisl et al. (2013), pode ser que seja evidenciada uma diferença significativa quando estudado apenas o grupo de tratamento paliativo, visto as MTS para os dois grupos e respetivos intervalos interquartis serem aparentemente divergentes. Adicionalmente, a TS 6 meses depois do diagnóstico de meningioma rostrtentorial, quando apenas administrado tratamento paliativo, é de 52,6%, não só superior à obtida na totalidade da amostra submetida a este tratamento (44,2%), como superior à resultante no grupo de cães com meningioma infratentorial (33,3%), suportando a tese de que um meningioma rostrtentorial garante um melhor prognóstico, que não só a curto prazo como o verificado, mas também a longo prazo, pois os cães que sobreviveram mais tempo depois do diagnóstico tinham meningiomas com origem rostrtentorial, com uma TS ao fim de 18 meses de 5% para este grupo, dado nenhum cão com meningioma infratentorial ter sobrevivido 18 meses.

De todos os grupos de sinais neurológicos associados a meningioma intracraniano canino, problemas na marcha e/ou défices propriocetivos é o único com potencial para ser utilizado como fator de prognóstico. Os sinais neurológicos incluídos neste grupo consistem em ataxia propriocetiva, vestibular e cerebelar, défices no reposicionamento propriocetivo das patas, mono/hemi/para/tetraparésia ou plegia, perda de equilíbrio, quedas, marcha hipo/hipermétrica e alargamento da base de sustentação, pelo que, um cão com diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano que apresente qualquer uma destas alterações tem, para um nível de significância de 10%, cerca de 2,7 vezes maior probabilidade de morrer a

qualquer instante, em comparação com cães na mesma condição mas que não apresentem problemas na marcha. Quando apenas considerados cães com acesso a tratamento paliativo, o tempo de sobrevida é significativamente inferior para cães com problemas na marcha na data do diagnóstico. Enquanto na ausência desta manifestação neurológica os animais sobreviveram 2,5 vezes mais, com uma mediana de 186 dias (6,2 meses, n=15), na presença da alteração a MTS reduz para 75 dias (2,5 meses, n=17). Assim, pode ser possível a utilização da presença ou ausência de problemas na marcha, detetado ao exame neurológico na data do diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano, como fator indicador de prognóstico, pois quando se verifica, os cães parecem sobreviver menos tempo.

Os problemas na marcha são uma apresentação mais frequentemente associada a meningiomas infratentoriais. Apesar desta localização não se ter verificado como fator de prognóstico isolado, pode ajudar na explicação para o prognóstico mais reservado na presença de problemas na marcha, visto a MTS obtida ter sido inferior para meningiomas com esta localização. Adicionalmente, um meningioma rostrotentorial também pode resultar em problemas na marcha e défices no reposicionamento propriocetivo das patas, no entanto com menor frequência – 36,7% - pois, para este problema se desenvolver, resultante de um tumor rostrotentorial, é necessário um maior envolvimento lesional cerebral, ou seja, a presença de uma neoplasia com um maior grau de progressão do que quando não se verificam alterações do foro neurológico na marcha. Assim, quando diagnosticado um meningioma rostrotentorial associado a problemas na marcha, a gravidade e estado de progressão da doença pode ser maior, quando comparada à presença de um meningioma rostrotentorial, numa fase de desenvolvimento mais inicial, sem capacidade de causar estas alterações, como é mais frequentemente verificado.

Contudo, devido à vasta variedade de sinais neurológicos designados por problemas na marcha no presente estudo, estes resultados podem indicar a necessidade de discriminação destes sinais clínicos, ou um menor agrupamento destes. Por não se verificar nenhum impacto da presença de síndrome vestibular no tempo de sobrevida, parece razoável a exclusão, ou pelo menos, separação da ataxia vestibular e desequilíbrios do grupo de problemas na marcha. Exatamente, por não se ter verificado um valor prognóstico desta síndrome, os resultados são mais sugestivos de que dentro dos problemas na marcha o que realmente pode dar alguma informação prognóstica relevante é a presença ou ausência de lesão das vias centrais propriocetivas, sendo que casos de ataxia propriocetiva, hipermetria, défices no reposicionamento propriocetivo, e qualquer tipo de parésia e plegia deveriam ser estudados em conjunto num estudo futuro, incluindo uma maior amostra, para obtenção de uma frequência suficiente de cada um dos sinais para reprodução de resultados estatisticamente significativos. Problemas na marcha revela-se assim como uma apresentação neurológica de meningioma intracraniano canino que pode ser utilizada não só

como indicadora da localização tumoral mais provável, como de prognóstico mais desfavorável, sendo possivelmente útil, na impossibilidade de realização de imagiologia do neurocrânio, para a ponderação do prognóstico.

Mais frequentemente o diagnóstico de meningioma intracraniano canino é feito de forma presuntiva, por imagiologia (RM e/ou TC), representando 85,7% dos casos. Deste modo, em apenas 14,3% dos cães o tratamento etiológico aplicado é confirmado com um diagnóstico definitivo, exclusivo para cães submetidos a cirurgia. Adicionalmente, a proporção de animais que recebe apenas tratamento farmacológico é cerca de 3,5 vezes superior à de pacientes que seguem a via cirúrgica, sendo que se pode encontrar a aumentar, administrado a metade dos cães entre 2011 e 2013. Valor que em 2018 e 2019 foi superior, alcançando 88,9% e 91,7%, respetivamente. Quando é aplicado o tratamento farmacológico apenas é possível o diagnóstico definitivo em vida por exame histopatológico da amostra tecidual neoplásica recolhida por biópsia estereotáxica, método não aplicado a nenhum cão na amostra utilizada, devido à falta de recursos para a sua prática. Deste modo, o tratamento de pacientes com esta doença é mais frequentemente aplicado quando o diagnóstico é apenas presuntivo por exame imagiológico, podendo tornar possíveis estudos com amostras da população de cães com esta doença menos credíveis, do que quando incluídos exclusivamente cães com diagnóstico definitivo. No entanto, devido à maior proporção de cães apenas com um diagnóstico imagiológico, o tratamento é apenas executado tendo em consideração o diagnóstico mais provável, de meningioma intracraniano presuntivo, com o diagnóstico definitivo raramente obtido com amostra recolhida por necrópsia. Assim, parece também necessária a investigação desta doença como meningioma intracraniano presuntivo canino, observado por imagiologia como uma lesão em massa intracraniana ocupadora de espaço, altamente sugestivo da presença de um meningioma em detrimento de outros diagnósticos diferenciais. Esta é uma forma alternativa de classificação do meningioma intracraniano, adequada à realidade da prática clínica, onde na maioria dos casos o diagnóstico é apenas imagiológico ou em função da história clínica, sinais neurológicos e características do animal, sem recurso a RM ou TC do neurocrânio.

Contudo, existem outras doenças com formas de tratamento e prognóstico diferentes do meningioma intracraniano, de aparência semelhante em imagens obtidas por RM ou TC. Estas doenças incluem neoplasias, como sarcoma histiocítico e tumor do plexo coróide, ou podem envolver processos fisiopatológicos diferentes, como meningoencefalite granulomatosa (Bentley 2015). Adicionalmente, por o glioma ser a segunda neoplasia cerebral mais comum na espécie canina, é importante a sua distinção do meningioma (Snyder et al. 2006; Song et al. 2013). A correta distinção entre doença neoplásica ou não neoplásica, como meningoencefalite granulomatosa e hematoma, pode ser possível em 89% dos exames de RM. O que, em conjunto com análise de LCR pode permitir a exclusão de processos

inflamatórios da lista de diagnósticos diferenciais possíveis. Por outro lado, quando prevista a natureza neoplásica da massa intracraniana ocupadora de espaço, apenas em 70% das situações é corretamente previsto o tipo histológico neoplásico (Ródenas et al. 2011). No entanto, são tidas em conta todas as possíveis apresentações de meningioma e suas diferenças de sinal e padrão imagiológico quando é feito o diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano (Hecht 2018). Assim, pode ser possível a existência de um reduzido número de cães com diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano incluídos no presente estudo com doenças que não o meningioma que possam ter alterado o tempo de sobrevida analisados, podendo nem ter origem em processos neoplásicos. Deste modo, exceto para o grupo de cães submetidos a cirurgia e quimioterapia cujos meningiomas têm diagnóstico histopatológico na sua totalidade, os grupos de tratamento incluem maioritariamente casos com diagnóstico presuntivo imagiológico, característica preenchida na totalidade do grupo submetido a tratamento farmacológico (paliativo e/ou quimioterapia). A análise de sobrevivência feita e os possíveis fatores de prognóstico encontrados são sim aplicados para casos de diagnóstico presuntivo e não realmente meningioma comprovado histopatologicamente, no entanto, como referido anteriormente, não deixa de ser útil a análise feita nestas circunstâncias.

Adicionalmente, tal como o tempo de sobrevida pode ser afetado com a inclusão maioritária de cães com diagnóstico presuntivo, podem também ser observados desvios dos resultados normalmente observados no que toca a características dos cães afetados (idade, género, raça), à localização tumoral e apresentação neurológica. Desta forma, os resultados apresentados relativos a estas variáveis devem apenas ser interpretados como dados relativos a meningioma intracraniano presuntivo e não à própria doença definitivamente diagnosticada. Contudo, estes dados relativos à presente amostra podem ajudar a fortalecer a ideia de que a representatividade de casos de meningioma intracraniano no presente estudo é mais fidedigna.

Apesar de grande parte dos cães diagnosticados não apresentar raça definida, surgiram três raças relativamente mais representadas, que, no entanto, podem estar predispostas a outras neoplasias cerebrais que apresentam frequentemente padrões e características de sinal imagiológico semelhantes a meningioma intracraniano, assim como estão associadas a manifestações neurológicas iguais, pois esta é dependente da neurolocalização tumoral, e que ao ser incluídas podem afetar a análise da amostra estudada. Foram diagnosticados mais frequentemente cães da raça Boxer e Golden Retriever, consideradas em especial risco, em comparação com outras raças, de desenvolver neoplasias intracranianas primárias (Snyder et al. 2006). Contudo, apesar de também apresentarem predisposição para o desenvolvimento do meningioma intracraniano (Sturges et al. 2008; Song et al. 2013), a raça Boxer pode estar em maior risco de desenvolvimento de

glioma (Snyder et al. 2006), mais especificamente astrocitoma (Song et al. 2013), ao passo que a raça Golden Retriever pode estar em especial risco de desenvolver tumor do plexo coróide, que quando localizado no ângulo cerebello-ponto-medular se assemelha bastante a um meningioma (Westworth et al. 2008; Ródenas et al. 2011). Adicionalmente, a raça Retriever do Labrador, segunda mais representada no estudo, apesar de surgir frequentemente como a terceira raça mais diagnosticada com neoplasia cerebral primária, nunca foi demonstrada a sua predisposição para o desenvolvimento de meningioma intracraniano (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008), assim como surge bastante representada em amostras de cães com sarcoma histiocítico intracraniano (Song et al. 2013; Mariani et al. 2015), um dos principais diagnósticos diferenciais de meningioma.

Os cães com meningioma intracraniano presuntivo têm uma idade mais frequentemente compreendida entre os 8 e 12 anos, com uma idade média de 10 anos, semelhante ao consistentemente exposto na literatura (Snyder et al. 2006; Sturges et al. 2008; Song et al. 2013). Adicionalmente, todos os cães tinham mais de 5 anos de idade, com um maior número deles a ter 9 anos, o que conjugado ao facto de a duração mediana dos sinais clínicos antes da apresentação ser de 30 dias, permite o reforço da ideia de que a apresentação típica de uma neoplasia cerebral se insere num quadro mais crónico ou insidioso de doença intracraniana em cães meia-idade ou mais velhos (Miller et al. 2019). Apesar de diagnosticadas mais fêmeas (55,1%) do que machos, não se verificou nenhuma diferença significativa entre as proporções de cada género na amostra, consistente com resultados anteriores (Sturges et al. 2008) em que não se verifica predisposição de género para o desenvolvimento de meningioma. Apesar de relativas a cães com diagnóstico presuntivo, e não definitivo de meningioma intracraniano, a idade e género não se verificaram como potenciais fatores de prognóstico, consistente com dados obtidos englobando neoplasias de vários tipos histológicos (Rossmeisl et al. 2013). Existem resultados que apontam para um tempo de sobrevivência superior para fêmeas diagnosticadas com tumores cerebrais, no entanto, a amostra estudada compreendia uma superior proporção de neoplasias intra-axiais, com diagnóstico mais consistente com glioma (Meervenne et al. 2014), pelo que talvez isto se verifique com outras neoplasias intracranianas, mas não quando estudado apenas o meningioma.

7. Conclusão

O meningioma intracraniano presuntivo ocorre majoritariamente em animais entre os 8 e 12 anos de idade, podendo as raças Boxer, Golden Retriever e Retriever do Labrador estar predispostas. Mais frequentemente localiza-se na região rostrotentorial e resulta, geralmente, num quadro crónico ou insidioso de sinais neurológicos compatíveis com doença intracraniana, como crises epileptiformes, problemas na marcha e/ou défices no reposicionamento proprioceptivo das patas e alteração comportamental e/ou de estado mental. Quando é apresentada epilepsia estrutural ou exame neurológico sem alterações significativas o meningioma localiza-se mais provavelmente a nível rostrotentorial, enquanto síndrome vestibular central ou paradoxal, dor neuropática cervical e problemas na marcha resultam mais provavelmente de um meningioma infratentorial. Deste modo, estes sinais neurológicos têm potencial utilidade como indicadores de neurolocalização tumoral.

Os sinais neurológicos associados e localização tumoral podem auxiliar na previsão do prognóstico. Um cão com diagnóstico presuntivo de meningioma intracraniano, por apresentar à data do diagnóstico alterações na avaliação da marcha e no reposicionamento proprioceptivo das patas, pode ter um tempo de sobrevida esperado menor. Assim, problemas na marcha é o único sinal neurológico associado a meningioma intracraniano presuntivo que pode dar a informação de um prognóstico mais grave. Adicionalmente, quando submetidos ao mesmo tratamento – paliativo – pode não existir uma diferença de tempo de sobrevida consoante a localização tumoral. Contudo, quando considerados cães submetidos a quimioterapia e/ou cirurgia, verificou-se um possível prognóstico mais favorável associado à localização rostrotentorial na extensão do tempo de sobrevida, podendo a localização infratentorial de um meningioma funcionar como fator indicativo de pior prognóstico.

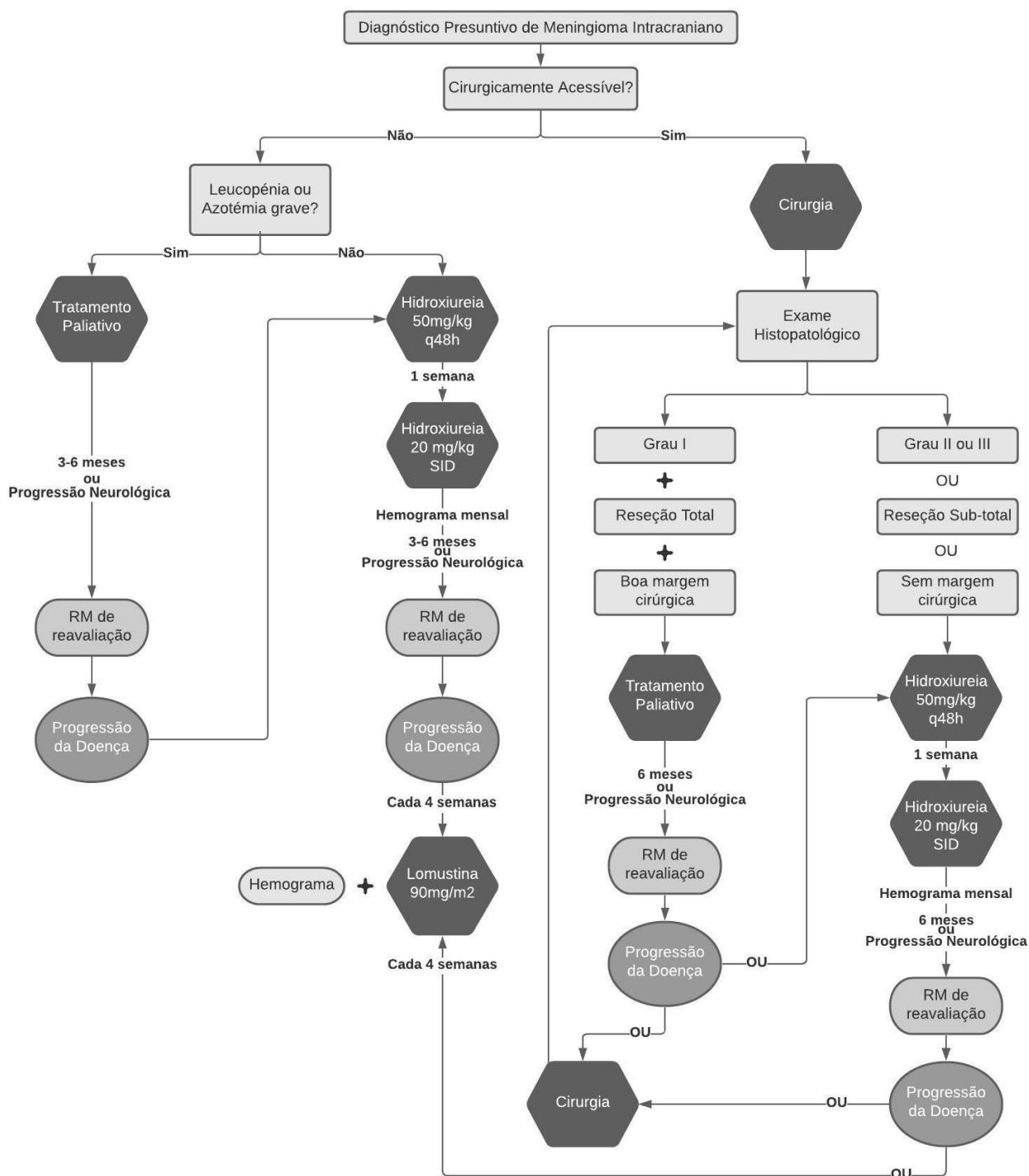
Mais frequentemente o tratamento farmacológico – paliativo e/ou quimioterapia - é a abordagem aplicada em casos de meningioma intracraniano presuntivo, verificando-se um decréscimo temporal da proporção de cães submetida a intervenção cirúrgica. Assim, uma vez que o diagnóstico definitivo é possível apenas em casos submetidos a cirurgia, o tratamento de meningioma intracraniano é feito geralmente com apenas o conhecimento do diagnóstico presuntivo, tornando importante o estudo do meningioma intracraniano presuntivo como uma entidade clínica. Quando os animais são submetidos exclusivamente a tratamento paliativo têm um tempo mediano de sobrevida de 4,9 meses depois do diagnóstico, no entanto esta abordagem pode estar associada a um pior prognóstico, em comparação com a aplicação de outras formas de tratamento, como cirurgia e/ou quimioterapia. Pela importância dada ao tratamento farmacológico no manejo desta doença parece vantajosa a adição de quimioterapia ao tratamento paliativo, para possível extensão do tempo de sobrevida, quando não é possível a remoção cirúrgica do meningioma.

O tratamento cirúrgico, pela taxa de mortalidade associada de 15,4% e talvez pela inclusão na amostra de uma maior proporção de meningiomas atípicos ou anaplásticos, parece estar associado a um pior prognóstico que o tratamento farmacológico nos primeiros seis meses depois do diagnóstico, no entanto pode garantir um melhor prognóstico a longo prazo. A reduzida eficácia do tratamento cirúrgico pode ser colmatada com a posterior administração de quimioterapia, um tratamento multimodal potencialmente mais eficaz que a administração de tratamento paliativo ou que todos os outros tratamentos (paliativo, quimioterapia, cirurgia).

Deste modo, com os resultados da análise de sobrevivência de uma amostra de cães com meningioma intracraniano presuntivo, foi possível formular um fluxograma de decisão da melhor abordagem terapêutica a seguir após o diagnóstico desta doença em Portugal (Figura 1). De notar, que existem mais fatores importantes na decisão para o tratamento a seguir, como a opinião do tutor ou mesmo a falta de recursos para execução dos tratamentos referidos. Para uma melhor avaliação da eficácia do tratamento desta doença, é recomendada a realização de monitorizações com RM com aplicação do critério que consta na (Tabela 16), pelo menos realizadas no período de progressão neurológica de cada paciente depois da administração do tratamento.

Figura 1. Fluxograma de Decisão no Tratamento de Meningioma Intracraniano Canino

(Elaborado pelo Autor).



Assim, tendo em vista o crescente número de cães diagnosticados com meningioma intracraniano ao longo do tempo, a aplicação do fluxograma de forma padronizada em pacientes futuros, poderá permitir num próximo estudo a inclusão de mais cães em cada grupo de tratamento.

Referências Bibliográficas

- Adamo PF, Cantile C, Steinberg H. 2003. Evaluation of progesterone and estrogen receptor expression in 15 meningiomas of dogs and cats. *American Journal of Veterinary Research*. 64:1310-1318.
- Axlund TW, McGlasson ML, Smith AN. 2002. Surgery alone or in combination with radiation therapy for treatment of intracranial meningiomas in dogs: 31 cases (1989-2002). *Journal of the American Medical Veterinary Association*. 221:1597-1600.
- Bagley RS, Gavin PR, Moore MP, Silver GM, Harrington ML, Connors RL. 1999. Clinical signs associated with brain tumors in dogs: 97 cases (1992-1997). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 215(6):818-819.
- Bagley RS, Kornegay JN, Lane SB, Thrall DL, Page RL. 1996. Cystic Meningiomas in 2 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 10:72-75.
- Bagley RS, Platt S. 2013. Chapter 9: Coma, stupor and mentation change. In: Platt SR, Olby NJ, editors. *BSAVA Manual of Canine and Feline Neurology*. 4th ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association. p. 136-166.
- Bailey CS, Higgins RJ. 1986. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with primary brain tumors in the dog: a retrospective study. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 188(4):414-417.
- Barreau P, Dunn K, Fourie Y. 2010. Canine meningioma: A case report of a rare subtype and novel atlanto basioccipital surgical approach. *Veterinary Comparative Orthopedics and Traumatology*. 23: 372-376.
- Bebawy JF. 2012. Perioperative steroids for peritumoral intracranial edema: a review of mechanisms, efficacy, and side effects. *Journal of Neurosurgery and Anesthesiology*. 24(3):173-177.
- Bentley RT. 2015. Magnetic resonance imaging diagnosis of brain tumors in dogs. *The Veterinary Journal*. 205:204-216.
- Berendt M, Farquhar RG, Mandigers PJJ, Pakozdy A, Bhatti SFM, Risio LD, Fischer A, Long S, Matiassek K, Muñana K, Patterson EE, Penderis J, Platt S, Podell M, Potschka H, Pumarola MB, Rusbridge C, Stein VM, Tipold A, Volk HA. 2015. International veterinary epilepsy task force consensus report on epilepsy definition, classification and terminology in companion animals. *BMC Veterinary Research*. 11(182): 1-11.
- Bilderback A, Faissler D, Sato AF, Keating JH, McDonnell JJ. 2006. Transfrontal Craniectomy, Radiation Therapy, and/or Chemotherapy in the Treatment of Canine Meningiomas. *ACVIM 2006 Abstracts*.
- Bley CR, Sumova A, Roos M, Kaser-Hotz B. 2005. Irradiation of Brain Tumors in Dogs with Neurologic Disease. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 19:849-854.
- Bohn AA, Wills TB, West CL, Tucker RL, Bagley RS. 2006. Cerebrospinal fluid analysis and magnetic resonance imaging in the diagnosis of neurologic disease in dogs: a retrospective study. *Veterinary Clinical Pathology*. 35(3):315-320.
- Brearley MJ, Jeffery ND, Phillips SM, Dennis R. 1999. Hypofractionated Radiation Therapy of Brain Masses in Dogs: A Retrospective Analysis of Survival of 83 Cases (1991-1996). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 13:408-412.
- Cautela MA, Dewey CW, Cerda-Gonzalez S, Fletcher DJ, Barone G. 2009. Oral Hydroxyurea Therapy for Dogs with Suspected Intracranial Meningioma: A Retrospective Cohort Study (2004-2009). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009 ACVIM Forum Abstracts. 23:737.

- Cavanaugh RP, Aiken SW, Schatzberg SJ. 2008. Intraventricular tension pneumocephalus and cervical subarachnoid pneumorrhachis in a bull mastiff dog after craniotomy. *Journal of Small Animal Practice*. 49:244-248.
- Charalambous M, Bhatti SFM, Van Ham L, Platt S, Jeffery ND, Tipold A, Siedenburg J, Volk HA, Hasegawa D, Gallucci A, Gandini G, Musteata M, Ives E, Vanhaesebrouck AE. 2017. Intranasal Midazolam versus Rectal Diazepam for the Management of Canine Status Epilepticus: A Multicenter Randomized Parallel-Group Clinical Trial. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33(6):2709-2717.
- Cherubini GB, Mantis P, Martinez TA, Lamb CR, Cappello R. 2005. Utility of Magnetic Resonance Imaging for Distinguishing Neoplastic from Non-Neoplastic Brain Lesions in Dogs and Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 46(5):384-387.
- Cho JG, Song KH, Seo KW. 2018. Clinical management of suspected intracranial meningioma in three dogs with pulsed high-dose hydroxyurea. *Korean Journal of Veterinary Research*. 58(2):103-106.
- Chow KE, Tyrrell D, Long SN. 2015. Early Postoperative Magnetic Resonance Imaging Findings in Five Dogs with Confirmed and Suspected Brain Tumors. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 56(5):531-539.
- Coates JR, O'Brien DP. Chapter 260: Brain Diseases: Degenerative, Anomalous, Metabolic, Neoplasia, Idiopathic Epilepsy, and Vascular. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc. 8th ed. p. 1380-1402.
- Cook AM, Jones GM, Hawryluk GW, Mailloux P, McLaughlin D, Papangelou A, Samuel S, Tokumara S, Venkatasubramanian C, Zacko C, Zimmermann LL, Hirsch K, Shutter L. 2020. Guidelines for the Acute Treatment of Cerebral Edema in Neurocritical Care Patients. *Neurocritical Care Society*. 32:647-666.
- da Costa RC, Parent JM, Poma R, Duque MC. 2004. Cervical syringohydromyelia secondary to a brainstem tumor in a dog. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 225(7):1061-1064.
- De Risio L. 2014. Chapter 10: Clinical and Diagnostic Investigation of the Seizure Patient. In: De Risio L, Platt S, editors. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. 3rd ed. UK: CAB International. p. 274-324.
- Dewey CW. 2015. Chapter 7: Encephalopathies. In: Dewey CW, Costa RCD, editors. *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*. 3rd ed. Iowa: John Wiley & Sons, Inc. p. 141-236.
- Dewey CW. 2019. Chapter 39: Surgery of the Brain. In: Fossum TW, editor. *Small Animal Surgery*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, Inc. p. 1338-1364.
- Dickinson PJ. 2014. Advances in Diagnostic and Treatment Modalities for Intracranial Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 28:1165-1185.
- Dickinson PJ, Sturges BK, Kass PH, LeCouteur RA. 2006. Characteristics of cisternal cerebrospinal fluid associated with intracranial meningiomas in dogs: 56 cases (1985-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 118:564-567.
- Dolera M, Malfassi L, Pavesi S, Marcarini S, Sala M, Mazza G, Carrara N, Finesso S, Urso G. 2018. Stereotactic Volume Modulated Arc Radiotherapy in Canine Meningiomas: Imaging-Based and Clinical Neurological Posttreatment Evaluation. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 54:77-84.
- Dugan SJ, Schwarz PD, Roberts SM, Ching SV. 1993. Primary optic nerve meningioma and pulmonary metastasis in a dog. *Journal of the American Animal Health Association*. 29(1):11-16.

- Fages J, Oura TJ, Sutherland-Smith J, Jennings SH. 2020. Atypical and malignant canine intracranial meningiomas may have lower apparent diffusion coefficient values than benign tumors. *Veterinary Radiology Ultrasound*. 61:40-47.
- Faissler D, Bentley T, Bilderback A, Sato A. 2016. Treatment of Canine Frontal and Olfactory Lobe Meningioma with either Surgical Debulking alone, Surgery and Metronomic Chemotherapy or Surgery and Definitive Radiation Therapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29th Symposium ESVN-ECVN Abstracts. 30:1939.
- Fink ME. 2012. Osmotherapy for Intracranial Hypertension: Mannitol Versus Hypertonic Saline. *Continuum Lifelong Learning Neurology*. 18(3):640-654.
- Forward AK, Volk HA, Decker SD. 2018. Postoperative survival and early complications after intracranial surgery in dogs. *Veterinary Surgery*. 47:549-554.
- Foster ES, Carrill JM, Patnaik AK. 1988. Clinical Signs of Tumors Affecting the Rostral Cerebrum in 43 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2:71-74
- Garosi, LS, Penderis J, Brearley MJ, Brearley JC, Dennis R, Kirkpatrick PJ. 2002. Intraventricular Tension Pneumocephalus as a Complication of Transfrontal Craniectomy: A Case Report. *Veterinary Surgery*. 31:226-231.
- Ginel J, Blanco B, Pérez J, Zafra R, Novales M, Pérez-Écija RA. 2009. Meningioangiomatosis associated with fribrous meningioma in a dog. *Veterinary Record*. 164:756-758.
- Girod M, Allerton F, Gommeren K, Tutunaru AC, Marchin J, Van Soens I, Ramery E, Peeters D. 2016. Evaluation of the effect of oral omeprazole on canine cerebrospinal fluid production: A pilot study. *The Veterinary Journal*. 209:119-124.
- Glass EN, Kapatkin A, Vite C, Steinberg SA. 2000. A Modified Bilateral Transfrontal Sinus Approach to the Canine Frontal Lobe and Olfactory Bulb: Surgical Technique and Five Cases. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 36:43-50.
- Graham JP, Newell SM, Voges AK, Roberts GD, Harrison JM. 1998. The Dural Tail Sign in the Diagnosis of Meningiomas. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 39(4):297-302.
- Grape S, Ravussin P. 2012. PRO: Osmotherapy for the Treatment of Acute Intracranial Hypertension. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 24(4):402-406.
- Greco JJ, Aiken SA, Berg JM, Monette S, Bergman PJ. 2006. Evaluation of intracranial meningioma resection with a surgical aspirator in dogs: 17 cases (1996-2004). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 229(3):394-400.
- Griffin LR, Nolan MW, Selmic LE, Randall E, Custis J, LaRue S. 2014. Stereotactic radiation therapy for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 14(4):158-170.
- Grubb T. 2010. Chronic Neuropathic Pain in Veterinary Patients. *Topics in Companion Animal Medicine*. 25(1):45-52.
- Gupta A, Dwivedi T. 2017. A Simplified Overview of World Health Organization Classification Update of Central Nervous System Tumors 2016. *Journal of Neurosciences in Rural Practice*. 8:629-641.
- Hasegawa D, Kobayashi M, Fujita M, Uchida K, Orima H. 2008. A Meningioma with Hyperintensity on T1-Weighted Images in a Dog. *Journal of Veterinary Medical Sciences*. 70(6):615-617.
- Hathcock JT. 1996. Low Field Magnetic Resonance Imaging Characteristics of cranial vault meningiomas in 13 dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 37(4):257-263.
- Heading KL, Brockley LK, Bennett PF. 2011. CCNU (lomustine) toxicity in dogs: a retrospective study (2002-2007). *Australian Veterinary Journal*. 89:109-116.

- Hecht S. 2011. Chapter 19: Brain. In: Schwarz T, Saunders J, editors. *Veterinary Computed Tomography*. 1st ed. Ames: Iowa State University Press. p. 185-195
- Hecht S. 2018. Chapter 5.4: Brain Neoplasia. In: Mai W, editor. *Diagnostic MRI in Dogs and Cats*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group. p. 211-240.
- Heidner GL, Kornegay JN, Page RL, Dodge RK, Thrall DE. 1991. Analysis of Survival in a Retrospective Study of 86 Dogs with Brain Tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 5:219-226.
- Henzel M, Gross MW, Hamm K, Surber G, Kleinert G, Failing T, Strassmann G, Engenhardt-Cabillic R. 2006. Significant Tumor Volume Reduction of Meningiomas after Stereotactic Radiotherapy: Results of a Prospective Multicenter Study. *Neurosurgery*. 59(6):1188-1194.
- Higgins RJ, Bollen AW, Dickinson PJ, Sisó-Llonch S. 2017. Tumors of the Nervous System. In: Meuten DJ, editor. *Tumors in Domestic Animals*. 5th ed. Iowa: John Wiley & Sons, Inc. p. 834-891.
- Hu H, Barker A, Harcourt-Brown T, Jeffery N. 2015. Systematic Review of Brain Tumor Treatment in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29:1456-1463.
- Ijiri A, Yoshiki K, Tsuboi S, Shimazaki H, Akiyoshi H, Nakade T. 2014. Surgical Resection of Twenty-Three Cases of Brain Meningioma. *Journal of Veterinary Medical Science*. 76(3):331-228.
- Ijiri A, Yosiki K, Tsuboi S, Sibahasil A, Sugie T, Akiyoshi H, Ohashi F, Nakade T. 2013. Two Cases of Ventral Brain Stem Meningioma Resection by Transbasioccipital Approach Through Oral Cavity. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. ECEIM Abstracts. 28:948.
- James FMK, da Costa RC, Fauber A, Peregrine AS, McEwen B, Parent JM, Bergman R. 2012. Clinical and MRI Findings in Three Dogs with Polycystic Meningiomas. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 48:331-338.
- James MD, Bova FJ, Rajon DA, Carrera-Justiz S, Clemmons RM. 2017. Novel MRI and CT compatible stereotactic brain biopsy system in dogs using patient-specific facemasks. *Journal of Small Animal Practice*. 58:615-621.
- Jarden JO, Dhawan V, Moeller JR, Strother SC, Rottenberg DA. 1989. The Time Course of Steroid Action on Blood-to-Brain and Blood-to-Tumor Transport of 82Rb: A Positron Emission Tomographic Study. *Annals of Neurology*. 25:239-245.
- Javaheri S, Corbett WS, Simbartl LA, Mehta S, Khosla A. 1997. Different effects of omeprazole and Sch 28080 on canine cerebrospinal fluid production. *Brain Res*. 754:321-324.
- Jeffery N, Brearley MJ. 1993. Brain tumours in the dog: Treatment of 10 cases and review of recent literature. *Journal of Small Animal Practice*. 34:367-372.
- Jung HW, Lee HC, Kim JH, Jang HM, Moon JH, Sur JH, Ha J, Jung DI. 2014. Imatinib Mesylate plus Hydroxyurea Chemotherapy for Cerebellar Meningioma in a Belgian Malinois Dog. *Journal of Veterinary Medical Science*. 76(11):1545-1548.
- Jung DI, Lim CY, Kang BT, Kim JW, Yoo JH, Park HM. 2008. Long-Term Chemotherapy with Hydroxyurea in a Dog with Suspected Intracranial Meningioma. *Journal of Veterinary Clinics*. 25(6):514-517.
- Jung DI, Park C, Kang BT, Kim JW, Lim CY, Jeong SW, Park HM. 2006. Acquired Cervical Syringomyelia Secondary to a Brainstem Meningioma in a Maltese Dog. *Journal of Veterinary Medical Sciences*. 68(11):1235-1238.
- Kani Y, Cecere TE, Lahmers K, LeRoith T, Zimmerman KL, Isom S, Hsu FC, Debinksi W, Robertson JL, Rossmeisl JH. 2019. Diagnostic accuracy of stereotactic brain biopsy for intracranial neoplasia in dogs: Comparison of biopsy, surgical resection, and necropsy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 33:1384-1391.

- Keller ET, Madewell BR. 1992. Locations and types of neoplasms in immature dogs: 69 cases (1964-1989). *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 200:1530-1532.
- Kelly D, Raimondi F, Shihab N. 2017. Levetiracetam monotherapy for treatment of structural epilepsy in dogs: 19 cases (2010-2015). *The Veterinary Record*. 181(15):401.
- Keyerleber MA, McEntee MC, Farrelly J, Thompson MS, Scrivani PV, Dewey CW. 2015. Three-dimensional conformal radiation therapy alone or in combination with surgery for treatment of canine intracranial meningiomas. *Veterinary and Comparative Oncology*. 13(4):385-397.
- Kishimoto TE, Uchida K, Chambers JK, Kok MK, Son NV, Shiga T, Hirabayashi M, Ushio N, Nakayama H. 2020. A retrospective survey on canine intracranial tumors between 2007 and 2017. *The Journal of Veterinary Medical Science*. 82(1):77-83.
- Klopp LS, Rao S. 2009. Endoscopic-Assisted Intracranial Tumor Removal in Dogs and Cats: Long-Term Outcome of 39 Cases. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23:108-115.
- Klopp LS, Ridgway M. 2009. Use of an endoscope in minimally invasive lesion biopsy and removal within the skull and cranial vault in two dogs and one cat. *Journal of the American Veterinary Medicine Association*. 234:1573-1577.
- Koblik PD, LeCouteur RA, Higgins RJ, Bollen AW, Vernau KM, Kortz GD, Ilkiw JE. 1999. CT-Guided Brain Biopsy Using a Modified Pelorus Mark III Stereotactic System: Experience with 50 Dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 40(4):434-440.
- Koestner A, Bilzer T, Fatzer R. 1999. Histological classification of tumors of the nervous system of domestic animals. In: Koestner A, Bilzer T, Fatzer R, editors. *Histological Classification of Tumors of the Nervous System of Domestic Animals*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology. Vol.5. p. 22.
- Kollová A, Liscák R, Novotný J, Vladyka V, Simonová G, Janousková L. 2007. Gamma Knife surgery for benign meningioma. *Journal of Neurosurgery*. 107:325-336.
- Kraft SL, Gavin PR. 1999. Intracranial Neoplasia. *Clinical Techniques in Small Animal Practice*. 14(2):112-123.
- Kraft SL, Gavin PR, DeHaan C, Moore M, Wendling LR, Leathers CW. 1997. Retrospective Review of 50 Canine Intracranial Tumors Evaluated by Magnetic Resonance Imaging. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 11:218-225.
- Larue SM, Gordon IN. 2019. Chapter 13: Radiation Oncology. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, editors. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. Missouri: Elsevier. p. 209-230.
- Lester NV, Hopkins AL, Bova FJ, Friedman WA, Buatti JM, Meeks SL, Chrisman CL. 2001. Radiosurgery using a stereotactic headframe system for irradiation of brain tumors in dogs. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 219(11):1562-1567.
- Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, Scheithauer BW, Kleihues P. 2007. The WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathologica*. 114:97-109.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Branger DF, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 131: 803-820.
- Mandara MT, Pavone S, Brunetti B, Mandrioli L. 2009. A Comparative Study of Canine and Feline Meningioma Classification Based on WHO Histological Classification System in Humans. 22nd Symposium ESVN-ECVN Abstracts. p.238.
- Marcello AB, Gieger TL, Jiménez DA, Granger LA. 2013. Detection of comorbidities and synchronous primary tumours via thoracic radiography and abdominal ultrasonography and

their influence on treatment outcome in dogs with soft tissue sarcomas, primary brain tumours and intranasal tumours. *Veterinary and Comparative Oncology*. 13(4):433-442.

Mariani CL, Clemmons RM, Wong MA, Hopkins AL, Chrisman CL, Barnes HL, Milner RJ, Lester NV, Rajon DA, Friedman WA, Bova FJ. 2005. Stereotactic Radiosurgery for the Treatment of Primary Intracranial Neoplasms in Dogs. 2005 ACVIM Abstracts. p. 420-421.

Mariani CL, Jennings MK, Olby NJ, Borst LB, Brown Jr JC, Robertson ID, Seiler GS, MacKillop E. 2015. Histiocytic Sarcoma with Central Nervous System Involvement in Dogs: 19 Cases (2006-2012). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 29:607-613.

Mariani CL, Schubert TA, House RA, Wong MA, Hopkins AL, Heller HLB, Milner RJ, Lester NV, Lurie DM, Rajon DA, Friedman WA, Bova FJ. 2013. Frameless stereotactic radiosurgery for the treatment of primary intracranial tumours in dogs. *Veterinary and Comparative Oncology*. 13(4):409-423.

Marino DJ, Dewey CW, Loughin CA, Marino LJ. 2014. Severe Hyperthermia, Hypernatremia, and Early Postoperative Death After Transethmoidal Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator (CUSA)-Assisted Diencephalic Mass Removal in 4 Dogs and 2 Cats. *Veterinary Surgery*. 43:888-894.

Martin-Vaquero P, da Costa RC, Aeffner F, Oglesbee MJ, Echandi RL. 2010. Imaging Diagnosis – Hemorrhagic Meningioma. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 51(2):165-167.

Martlé V, Ham LV, Raedt R, Vonck K, Boon P, Bhatti S. 2014. Non-pharmacological treatment options for refractory epilepsy: An overview of human treatment modalities and their potential utility in dogs. 199:332-339.

Matiassek LA, Platt SR, Adams V, Scase TJ, Keys D, Miller J, Adamo F, Long S, Matiassek K. 2009. Ki-67 and Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Intracranial Meningiomas in Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 23:146-151.

Mauldin EA, Deehr AJ, Hertzke D, Dubielzig RR. 2000. Canine orbital meningiomas: a review of 22 cases. *Veterinary Ophthalmology*. 3:11-16.

McDonnell JJ, Kalbko K, Keating JH, Sato AF, Faissler D. 2007. Multiple Meningiomas in Three Dogs. *Journal of the American Animal Hospital Association*. 43:201-208.

Meervenne SAEV, Soens IV, Bhatti SFM, Gielen IMVL, Polis I, Vos JP, Ham LMLV. 2005. Survival Times in 50 Dogs with Intracranial Masses After Lomustine Therapy. 2005 ECVN & ESVN Abstracts. p. 1271.

Meervenne SV, Verhoeven PS, de Vos J, Gielen IMVL, Polis I, Ham LMLV. 2014. Comparison between symptomatic treatment and lomustine supplementation in 71 dogs with intracranial, space-occupying lesions. *Veterinary and Comparative Oncology*. 12(1):67-77.

Mellema LM, Samii VF, Vernau KM, LeCouteur RA. 2002. Meningeal Enhancement on Magnetic Resonance Imaging in 15 Dogs and 3 Cats. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 43(1):10-15.

Mercier M, Heller HLB, Bischoff MG, Looper J, Bacmeister CX. 2007. Imaging Diagnosis – Hyperostosis Associated with Meningioma in a Dog. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 48(5):421-423.

Miller AD, Miller CR, Rossmeisl JH. 2019. Canine Primary Intracranial Cancer: A Clinicopathologic and Comparative Review of Glioma, Meningioma, and Choroid Plexus Tumors. *Frontiers in Oncology*. 9:1151.

Moissonnier P, Blot S, Devauchelle P, Delisle F, Beuvon F, Boulha L, Colle MA, Lefrancois T. 2002. Stereotactic CT-guided brain biopsy in the dog. *Journal of Small Animal Practice*. 43:115-123.

- Monteiro SRM, Rossmeisl JH, Russell J, Holmes MA, Wessmann A, Morris J, Dobson JM, Vanhaesebrouck AE. 2020. Effect of radiotherapy on freedom from seizures in dogs with brain tumors. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34:821-827.
- Montoliu P, Añor S, Vidal E, Pumarola M. 2006. Histological and Immunohistochemical Study of 30 Cases of Canine Meningioma. *Journal of Comparative Pathology*. 135:200-2007.
- Moore SA. 2016. Managing Neuropathic Pain in Dogs. *Frontiers in Veterinary Science*. 3(3):1-8.
- Morton D, Reed L, Huang W, Marcek JM, LaFrance RA, Northcott CA, Schelling SH, Enerson BE, Tomlinson L. 2015. Toxicity of Hydroxyurea in Rats and Dogs. *Toxicologic Pathology*. 43:498-512.
- Motta L, Mandara MT, Skeritt C. 2012. Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review. *The Veterinary Journal*. 192:153-165.
- Nakano Y, Nakata K, Shibata S, Heishima Y, Nishida H, Sakai H, Yano H, Kamishina H. 2017. Fluorescein sodium-guided resection of intracranial lesions in 22 dogs. *Veterinary Surgery*. 47(2):302-309.
- Norona FE, Volk HA. 2020. Investigating the efficacy of medical management for canine structural epilepsy. *The Veterinary Record*. 187(8):e63.
- Orlandi R, Vasilache CG, Mateo I. 2020. Palliative ventriculoperitoneal shunting in dogs with obstructive hydrocephalus caused by tumors affecting the third ventricle. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34:1556-1562.
- Owen MC, Lamb CR, Lu D, Targett MP. 2004. Material in the Middle Ear of Dogs having Magnetic Resonance Imaging for Investigation of Neurologic Signs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 45(2):149-155.
- Packer RA, McGrath S. 2020. Onscreen-guided resection of extra-axial and intra-axial forebrain masses through registration of a variable-suction tissue resection device with a neuronavigation system. *Veterinary Surgery*. 49(4):676-684.
- Patnaik AK, Kay WJ, Hurvitz AI. 1986. Intracranial Meningioma: A Comparative Pathologic Study of 28 Dogs. *Veterinary Pathology*. 23:369-373.
- Patnaik AK, Lieberman PH, Erlandson RA, Shaker E, Hurvitz AI. 1986. Paranasal Meningioma in the Dog: A Clinicopathologic Study of Ten Cases. *Veterinary Pathology*. 23:362-368.
- Pérez V, Vidal E, González N, Benavides J, Ferreras MC, Villagrasa M, Pumarola M. 2005. Orbital Meningioma with a Granular Cell Component in a Dog, with Extracranial Metastasis. *Journal of Comparative Pathology*. 133:212-217.
- Perry A. 2018. Chapter 13: Meningiomas. In: Perry A, Brat DJ, editors. *Practical Surgical Neuropathology: A Diagnostic Approach*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier. p. 259-298.
- Petersen SA, Sturges BK, Dickinson PJ, Pollard RE, Kass PH, Kent M, Vernau KM, LeCouteur RA, Higgins RJ. 2008. Canine Intraspinial Meningiomas: Imaging Features, Histopathologic Classification, and Long-Term Outcome in 34 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22:946-953.
- Platt S. 2014. Topiramate. In: de Risio L, Platt S, editors. *Canine and Feline Epilepsy: Diagnosis and Management*. 1st ed. Croydon, UK: CAB International. p. 458-462.
- Platt SR, Garosi LS, Adams V, Murphy S, Abramson CJ. 2003. Canine Intracranial Meningioma Outcome Following Corticosteroids, Hypofractionated Radiotherapy or Multimodality Therapy: 60 Cases. *Research Abstracts of the 16th ESVN Annual Symposium*. p. 276.

- Platt SR, Scase TJ, Adams V, Wieczorek L, Miller J, Adamo F, Long S. 2006. Vascular Endothelial Growth Factor Expression in Canine Intracranial Meningiomas and Association with Patient Survival. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20:663-668.
- Plessas IN, Volk HA, Rusbridge C, Vanhaesebrouck AE, Jeffery ND. 2015. Comparison of gabapentin versus topiramate on clinically affected dogs with Chiari-like malformation and syringomyelia. *Veterinary Record*. 177(11):288.
- Polizopoulou ZS, Koutinas AF, Souftas VD, Kaldrymidou E, Kazakos G, Papadopoulos G. 2004. Diagnostic Correlation of CT-MRI and Histopathology in 10 Dogs with Brain Neoplasms. *Journal of Veterinary Medicine Series A*. 51:226-231.
- Przyborowska P, Adamiak Z, Jaskolska M, Zhalniarovich Y. 2013. Hydrocephalus in dogs: a review. *Veterinarni Medicina*. 2:73-80.
- Ravussin P, Archer DP, Meyer E, Abou-Madi M, Yamamoto L. 1985. The effects of rapid infusions of saline and mannitol on cerebral blood volume and intracranial pressure in dogs. *Canadian Anaesthetists' Society Journal*. 32(5):506-515
- Rissi DR. 2015. A retrospective study of skull base neoplasia in 42 dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 27(6):743-748.
- Ródenas S, Pumarola M, Gaitero L, Zamora À, Añor S. 2011. Magnetic resonance imaging findings in 40 dogs with histologically confirmed intracranial tumours. *The Veterinary Journal*. 187:85-91.
- Rossmeisl JH. 2014. New Treatment Modalities for Brain Tumors in Dogs and Cats. *Veterinary Clinics Small Animal Practice*. 44:1013-1038.
- Rossmeisl JH, Andriani RT, Cecere TE, Lahmers K, LeRoith T, Zimmerman KL, Gibo D, Debinski W. 2015. Frame-based stereotactic biopsy of canine brain masses: technique and clinical results in 26 cases. *Frontiers in Veterinary Science*. 2(20):1-13.
- Rossmeisl JH, Jones JC, Zimmerman KL, Robertson JL. 2013. Survival time following hospital discharge in dogs with palliatively treated primary brain tumors. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 242:193-198.
- Rossmeisl JH, Kopf K, Ruth J. 2015. Magnetic Resonance Imaging of Meningiomas Associated with Transcalvarial Extension through Osteolytic Skull Defects in a Cat and Two Dogs. *Journal of Veterinary Medicine and Research*. 2(3):1024.
- Rossmeisl JH, Pancotto TE. 2012. Chapter 26: Intracranial Neoplasia and Secondary Pathological Effects. In: Plat S, Garosi L, editors. *Small Animal Neurological Emergencies*. 1st ed. New York: Manson Publishing. p. 461-478.
- Rossmeisl JH, Pancotto TE. 2019. Tumors of the Nervous System. In: Vail DM, Thamm DH, Liptak JM, editors. *Withrow & MacEwen's Small Animal Clinical Oncology*. 6th ed. Missouri: Elsevier. p. 657-674.
- Roth P, Regli L, Tonder M, Weller M. 2013. Tumor-associated edema in brain cancer patients: pathogenesis and management. *Expert Reviews Anticancer Therapy*. 13(11):1319-1325.
- Rusbridge C, Greitz D, Iskandar BJ. 2006. Syringomyelia: Current Concepts in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20:469-479.
- Salvador E, Shityakov S, Forster C. 2014. Glucocorticoids and endothelial cell barrier function. *Cell and Tissue Research*. 355(3):597-605.
- Salvadori C, Pintore MD, Ricci E, Konar M, Tartarelli CL, Gasparinetti N, Cantile C. 2011. Microcystic Meningioma of the Fourth Ventricle in a Dog. *Journal of Veterinary Medical Science*. 73(3):367-370.

Schatzberg SJ. Chapter 259: Neurologic Examination and Neuroanatomic Diagnosis. In: Ettinger SJ, Feldman EC, Côté E, editors. Textbook of Veterinary Internal Medicine. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc. 8th ed. p. 1368-1380.

Schiffman JD, Breen M. 2015. Comparative oncology: what dogs and other species can teach us about humans with cancer. *Philosophical Transactions B*. 370:1-13.

Schulman FY, Ribas JL, Carpenter JL, Sisson AF, LeCouteur RA. 1992. Intracranial Meningioma with Pulmonary Metastasis in Three Dogs. *Veterinary Pathology*. 29:196-202.

Schwartz M, Lamb CR, Brodbelt DC, Volk HA. 2011. Canine intracranial neoplasia: clinical risk factors for development of epileptic seizures. *Journal of Small Animal Practice*. 52:632-637.

Schwarz P, Meier V, Soukup A, Drees R, Besserer J, Beckmann K, Roos M, Bley CR. 2018. Comparative evaluation of a novel, moderately hypofractionated radiation protocol in 56 dogs with symptomatic intracranial neoplasia. *Journal of Vet. Internal Medicine*. 32:2013-2020.

Scotton WJ, Botfield HF, Westgate CSJ, Mitchell JL, Yiangou A, Uldall MS, Jensen RH, Sinclair A. 2019. Topiramate is more effective than acetazolamide at lowering intracranial pressure. *Cephalalgia*. 0(0):1-10.

Seruca C, Ródenas S, Leiva M, Peña T, Añor S. 2010. Acute postretinal blindness: ophthalmologic, neurologic, and magnetic resonance imaging findings in dogs and cats (seven cases). *Veterinary Ophthalmology*. 13(5):307-314.

Shinn RL, Kani Y, Hsu FC, Rossmeisl JH. 2020. Risk factors for adverse events occurring after recovery from stereotactic brain biopsy in dogs with primary intracranial neoplasia. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 34:2021-2018.

Snyder JM, Shofer FS, Van Winkle TJ, Massicotte C. 2006. Canine Intracranial Primary Neoplasia: 173 Cases (1986-2003). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 20:669-675.

Song RB, Vite CH, Bradley CW, Cross JR. 2013. Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 27:1143-1152.

Stacy BA, Stevenson TL, Lipsitz D, Higgins RJ. 2003. Simultaneously Occurring Oligodendroglioma and Meningioma in a Dog. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 17:357-359.

Stefani A, Risio L, Platt SR, Matiassek L, Pascual ALF, Garosi LS. 2011. Surgical Technique, Postoperative Complications and Outcome in 14 Dogs Treated for Hydrocephalus by Ventriculoperitoneal Shunting. *Veterinary Surgery*. 40:183-191.

Stefani A, Sparkes A, Garosi LS, Risio LD, Llabres FJ, Platt SR. 2009. Clinical Signs, Magnetic Resonance Imaging Findings and Survival in Dogs with Intracranial Meningiomas and Glial Cell Tumours. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 2009 ACVIM Forum Abstracts. 23:737.

Sturges BK, Dickinson PJ. 2017. Chapter 35: Cranial Surgery. In: Johnston SA, Tobias KM, editors. *Veterinary Surgery: Small Animal*. St. Louis, Missouri: Elsevier, Inc. 2nd ed. p. 549-569.

Sturges BK, Dickinson PJ, Bollen AW, Koblik PD, Kass PH, Kortz GD, Vernau KM, Knipe MF, LeCouteur RA, Higgins RJ. 2008. Magnetic Resonance Imaging and Histological Classification of Intracranial Meningiomas in 112 Dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22:586-595.

Suñol A, Mascort J, Font C, Bastante, AR, Pumarola M, Feliu-Pascual AL. 2017. Long-term follow-up of surgical resection alone for primary intracranial rostral tentorial tumors in dogs: 29 cases (2002-2013). *Open Veterinary Journal*. 7(4):375-383.

Tamura S, Tamura Y, Ohoka A, Hasegawa T, Uchida K. 2007. A Canine Case of Skull Base Meningioma Treated with Hydroxyurea. *Journal of Veterinary Med. Sci*. 69(12):1313-1315.

- Teixeira LBC, Pinkerton ME, Dubielzig RR. 2014. Periorbital extracranial cutaneous meningiomas in two dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation*. 26(4):575-579.
- Théon AP, Lecouteur RA, Carr EA, Griffey SM. 2000. Influence of tumor cell proliferation and sex-hormone receptors on effectiveness of radiation therapy for dogs with incompletely resected meningiomas. *Journal of the American Veterinary Medical Association*. 216:701-707.
- Thomas WB, Wheeler SJ, Kramer R, Kornegay JN. 1996. Magnetic Resonance Imaging Features of Primary Brain Tumors in Dogs. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 37(1):20-27.
- Tong NM, Zwingenberger AL, Blair WH, Taylor SL, Chen RX, Sturges BK. 2015. Effect of Screening Abdominal Ultrasound Examination on the Decision to Pursue Advanced Diagnostic Tests and Treatment in Dogs with Neurologic Disease. *Journal of Vet. Int. Med*. 29:893-899.
- Treggiari E, Maddox TW, Gonçalves R, Benoit J, Buchholz J, Blackwood L. 2017. Retrospective Comparison of Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy Vs. Prednisolone Alone in 30 Cases of Canine Infratentorial Brain Tumors. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 58(1):106-116.
- Turrel JM, Fike JR, LeCouteur RA, Higgins RJ. 1986. Computed tomographic characteristics of primary brain tumors in 50 dogs. *Journal of the AVMA*. 188(8):851-856.
- Uemura EE. 2015. Chapter 3: Anatomy of the Canine Brain. In: Uemura EE, editor. *Fundamentals of Canine Neuroanatomy and Neurophysiology*. 1st ed. Iowa: John Wiley & Sons, Ltd. p. 38-84.
- Uriarte A, Moissonnier P, Thibaud JL, Reyes-Gomez E, Devauchelle P, Blot S. 2011. Surgical treatment and radiation therapy of frontal lobe meningiomas in 7 dogs. *Canadian Veterinary Journal*. 52:748-752.
- Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A. 2012. 7 Neoplasia. In: Vandeveld M, Higgins RJ, Oevermann A, editors. *Veterinary Neuropathology: Essentials of Theory and Practice*. 1st ed. Iowa: John Wiley & Sons. p. 129-156.
- Wada M, Hasegawa D, Hamamoto Y, Asai A, Shouji A, Chambers J, Uchida K, Fujita M. 2016. A canine case with cystic meningioma showing miraculous reduction of the cystic lesion. *Journal of Veterinary Medical Science*. 78(1):101-104.
- Webb AA, Cullen CL, Rose P, Eisenbart D, Garbor L. 2005. Intracranial meningioma causing internal ophthalmoparesis in a dog. *Veterinary Ophthalmology*. 8(6):421-425.
- Westworth DR, Dickinson PJ, Vernau W, Johnson EG, Bollen AW, Kass PH, Sturges BK, Vernau KM, LeCouteur RA, Higgins RJ. Choroid Plexus Tumors in 56 Dogs (1985-2007). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 22:1157-1165.
- Wisner ER, Dickinson PJ, Higgins RJ. 2011. Magnetic Resonance Imaging Features of Canine Intracranial Neoplasia. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 52(1):S52-S61.
- Wisner ER, Zwingenberger AL. 2015. Section 2.8: Neoplasia. In: Wisner ER, Zwingenberger AL, editors. *Atlas of Small Animal CT and MRI*. 1st ed. Iowa: John Wiley & Sons. p. 221-243.
- Wolf M, Pedroia V, Higgins RJ, Koblik PD, Turrel JM, Owens JM. 1995. Intracranial Ring Enhancing Lesions in Dogs: A Correlative CT Scanning and Neuropathologic Study. *Veterinary Radiology & Ultrasound*. 36(1):16-20.
- Young BD, Fosgate GT, Holmes SP, Wolff CA, Chen-Allen AV, Kent M, Platt SR, Savage MY, Schatzberg SJ, Levine JM. 2014. Evaluation of Standard Magnetic Resonance Characteristics used to Differentiate Neoplastic, Inflammatory, and Vascular Brain Lesions in Dogs. *Veterinary Radiology and Ultrasound*. 55(4):399-406.
- Zwingenberger AL, Pollard RE, Taylor SL, Chen RX, Nunley J, Kent MS. 2016. Perfusion and Volume Response of Canine Brain Tumors to Stereotactic Radiosurgery and Radiotherapy. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 30:827-835.