

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA
CENTRO DE CIÊNCIAS RURAIS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Walter Vicente Cardozo Areco

**GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA E ASPECTOS CLÍNICO-
PATOLÓGICOS RELACIONADOS EM MENINGIOMAS DE CÃES**

Santa Maria, RS
2016

Walter Vicente Cardozo Areco

**GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA E ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS
RELACIONADOS EM MENINGIOMAS DE CÃES**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Orientadora: Prof^a Dr^a. Glauucia Denise Kommers

Santa Maria, RS
2016

Walter Vicente Cardozo Areco

**GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA E ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS
RELACIONADOS EM MENINGIOMAS DE CÃES**

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Área de concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para a obtenção do título de **Mestre em Medicina Veterinária**.

Aprovado em 19 de dezembro de 2016:

Glauca Denise Kommers, PhD (UFSM)
(Presidente/Orientador)

Cristina Gevehr Fernandes, Dra. (UFPEL)

Rafael Almeida Figuera, Dr. (UFSM)

Santa Maria, RS
2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço a meus pais pelo apoio e compreensão, especialmente pelo carinho e delicada atenção durante estes anos.

A minha esposa, Pamela Mauger, e a minha filha Valeria agradeço pelo carinho e apoio nas importantes etapas da minha vida.

Agradeço a minha orientadora, professora Glaucia Denise Kommers, por todo o apoio e dedicação, todos os conhecimentos e experiências compartilhadas, assim como pelo rigor, críticas, correções e sugestões realizadas no decorrer da orientação. Sem esquecer toda a paciência, grande amizade e momentos de descontração.

Aos professores Luiz Francisco Irigoyen, Rafael Almeida Figuera e Mariana Martins Flores pelos ensinamentos, amizade, convivência e tempo dedicado à minha formação como patologista. À Doutora Marcia Cristina da Silva, pela amizade e disponibilidade para ajudar neste trabalho.

A pós-graduanda Taiara pela amizade, incentivo e grande disponibilidade para ajudar neste trabalho. Aos amigos do laboratório, Ronaldo, Harlan, Alex, Tatiane, Renata, Flávia, Douglas e Stella que me acompanharam durante o meu percurso dentro e fora do LPV, que direta ou indiretamente auxiliaram na elaboração da dissertação, contribuindo das mais diferentes formas.

RESUMO

GRADUAÇÃO HISTOLÓGICA E ASPECTOS CLÍNICO-PATOLÓGICOS RELACIONADOS EM MENINGIOMAS DE CÃES

AUTOR: Walter Vicente Cardozo Areco
ORIENTADORA: Glaucia Denise Kommers

O meningioma é o neoplasma primário do sistema nervoso central (SNC) mais comumente reportado em cães e é o tumor primário mais frequentemente diagnosticado no SNC de cães no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM). Neste estudo, vinte e dois casos de meningiomas em cães, diagnosticados num período de cerca de 18 anos no LPV-UFSM, foram revisados. Os neoplasmas foram graduados e classificados histologicamente de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS de 2007) para meningiomas em humanos adaptados para cães, em Grau I (G-I; benignos), Grau II (G-II; atípicos) e Grau III (G-III; anaplásico ou maligno). Dos protocolos de necropsias foram retiradas adicionalmente informações referentes ao sexo, idade, raça, evolução clínica, sinais clínicos, localização anatômica e achados macroscópicos. Os meningiomas intracranianos supratentoriais foram os mais frequentes em relação às demais localizações intracranianas ou intraespinhais. Os intracranianos caracterizaram-se principalmente por sinais clínicos de alteração tálamo-cortical. Os intraespinhais caracterizaram-se principalmente causarem por ataxia. Meningiomas G-I foram os mais frequentes em cães, seguidos pelos G-III e G-II. Os G-I caracterizaram-se por ter o subtipo psammomatoso como o mais frequente, mais de um padrão morfológico num mesmo tumor, um terço apresentando áreas de invasão do tecido nervoso, 71,4% dos casos acometendo fêmeas, uma média de idade de 11 anos, cães com raça definida como os mais acometidos e por ter o maior tempo de sobrevivência após a manifestação dos sinais clínicos. Os meningiomas G-II caracterizaram-se por ter o subtipo cordoide como o mais frequente, invasão do tecido nervoso em um terço dos casos, somente fêmeas acometidas, uma média de idade de 12 anos, dois terços dos cães acometidos sem raça definida e o tempo máximo de sobrevivência de 20 dias. Os meningiomas G-III caracterizaram-se por ter o subtipo papilar como o mais frequente, invasão do tecido nervoso em 80% dos casos, 60% dos casos acometendo fêmeas, uma média de idade de 8 anos, 80% dos cães acometidos da raça Boxer e o tempo máximo de sobrevivência de 90 dias. Concluindo, este estudo permitiu estabelecer uma relação entre os três graus histológicos observados em 22 casos de meningiomas em cães com vários parâmetros clínico-epidemiológicos e patológicos, fornecendo informações úteis para um melhor conhecimento da correlação entre a graduação histológica e a evolução clínica desses neoplasmas.

Palavras-chave: meningiomas, neoplasmas encefálicos, graduação histológica, doenças de cães.

ABSTRACT

HISTOLOGICAL GRADING AND RELATED CLINICAL AND PATHOLOGICAL ASPECTS OF CANINE MENINGIOMA

AUTHOR: Walter Vicente Cardozo Areco

ADVISOR: Glaucia Denise Kommers

Meningioma is the primary neoplasm of the central nervous system (CNS) most commonly reported in dogs and is the most frequently diagnosed primary tumor in the CNS of dogs in the Laboratory of Veterinary Pathology (LPV) of the Federal University of Santa Maria (UFSM). In this study, twenty two cases of meningiomas in dogs, diagnosed in about 18 years, were analyzed. The neoplasms were histologically classified and graded according to the World and Health Organization (WHO of 2007) for human meningiomas, adapted for dogs, in Grade I (G-I; benign), Grade II (G-II; atypical), and Grade III (G-III; anaplastic or malignant). Additional data about gender, age, breed, skull conformation, clinical course and signs, anatomic localization, gross and histological findings were obtained from the necropsy reports. Intracranial and supratentorial meningiomas were the most frequent in relation to the other intracranial or intraspinal sites. The intracranial ones were characterized mainly by clinical signs of thalamic-cortical alteration. Intraspinal ones were mainly characterized by ataxia. G-I meningiomas were the most frequent in dogs, followed by G-III and G-II. GI were characterized by having the psammomatous subtype as the most frequent, more than one morphological pattern in the same tumor, one third presenting areas of invasion of nervous tissue, 71.4% of cases involving females, a mean age of 11 years, pure breed dogs as the most affected and for having the longest survival time after the manifestation of clinical signs. G-II meningiomas were characterized by having the chordoid subtype as the most frequent, invasion of nervous tissue in one third of cases, only females affected, a mean age of 12 years, two-thirds of the dogs affected were mongrels and the maximum survival time of 20 days. The G-III meningiomas were characterized by having the papillary subtype as the most frequent, invasion of the nervous tissue in 80% of the cases, 60% of the cases involving females, a mean age of 8 years, 80% of dogs affected were Boxers and the maximum survival time of 90 days. In conclusion, this study allowed to establish a relationship between the three histological grades observed in 22 cases of meningiomas in dogs with various clinical-epidemiological and pathological parameters, providing useful information for a better understanding of the correlation between the histological grading and the clinical evolution of these neoplasms.

Key words: meningiomas, brain neoplasms, histological grading, dog diseases.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	7
1.1 INTRODUÇÃO	7
1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
1.2.1 Anatomia e histologia das meninges	9
1.2.2 Meningiomas.....	11
2 ARTIGO - Graduação histológica e aspectos clínico-patológicos relacionados em 22 meningiomas de cães	20
3 CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS	36

1 APRESENTAÇÃO

1.1 INTRODUÇÃO

O meningioma é um neoplasma do sistema nervoso central (SNC), originado das células meningoteliais da membrana aracnoide e pia-máter (SUMMERS et al., 1995; KOESTNER; HIGGINS, 2002). Este é o neoplasma primário do SNC mais comumente reportado em cães e gatos (TROXEL et al., 2003; SNYDER et al., 2006; VANDEVELDE et al., 2012), e raro em bovinos, ovinos e equinos (VANDEVELDE et al., 2012). Ele é o tumor primário mais frequentemente diagnosticado no SNC de cães no Laboratório de Patologia Veterinária (LPV) da Universidade Federal de Santa Maria (UFSM) (FIGHERA et al., 2008), sendo também o mais frequente nesta espécie em outras regiões do Brasil como São Paulo (40%) (VIOLIN, 2009) e Londrina - PR (77,7%) (MARCASSO et al., 2015).

O sistema de classificação de meningiomas em animais domésticos é baseado no sistema utilizado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 1999, no qual eles estão divididos histologicamente em dois grupos principais: os benignos (aqueles de crescimento lento de vários subtipos) e os anaplásicos (malignos) (KOESTNER et al., 1999). Em cães, a classificação atual de meningiomas (KOESTNER et al., 1999) é baseada somente no subtipo do tumor e não distingue os graus de malignidade além do subtipo anaplásico. Não há dados que avaliem a correlação do comportamento biológico do tumor com o atual ou qualquer outro sistema de classificação em cães (STURGES et al., 2008).

Devido ao fato de que os meningiomas em cães são muito semelhantes histologicamente aos seus homólogos em humanos, indicadores de evolução clínica e de prognóstico utilizados para pessoas podem ser úteis na conduta de casos de meningiomas em cães (STURGES et al., 2008). Por este motivo, vários artigos científicos (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008; MANDARA et al., 2010; JOSÉ-LÓPEZ et al., 2013; RISSI et al., 2015; MANDARA et al., 2015) e livros de patologia veterinária (VANDEVELDE et al., 2012; CANTILE; YOUSSEF, 2016) passaram mais recentemente a classificar e graduar os meningiomas de cães de acordo com a classificação e sistema de graduação OMS de 2007 para humanos (LOUIS et al., 2007). Na medida em que se obtêm mais informações sobre a utilização deste sistema, este recurso poderá prover uma correlação entre a histologia tumoral e o comportamento biológico e um prognóstico mais fidedigno em cães (STURGES et al., 2008).

Este estudo teve como objetivo principal classificar 22 meningiomas diagnosticados em cães, necropsiados ao longo de aproximadamente 18 anos no LPV-UFSM, através do sistema de graduação histológica proposto na literatura internacional para cães (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012, CANTILE; YOUSSEF, 2016). Os resultados foram computados e relacionados aos aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos. Os dados obtidos foram comparados ao que é descrito na literatura para meningiomas de cães e humanos, a fim de fornecer subsídios para clínicos e patologistas veterinários no que se refere a esse neoplasma.

A metodologia, resultados, discussão e conclusões que fazem parte desta Dissertação são apresentados na forma de um artigo científico (disponível no capítulo 2) a ser submetido para publicação na revista Pesquisa Veterinária Brasileira.

1.2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão tratará de meningiomas em cães, com aspectos comparativos em humanos, sendo abordados aspectos relacionados à sua origem (anatomia e histologia das leptomeninges), aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos.

1.2.1 Anatomia e histologia das meninges

O sistema nervoso central (SNC) é envolvido por membranas de tecido mole, denominadas meninges, as quais podem ser diferenciadas em três camadas distintas: dura-máter, membrana aracnoide e pia-máter. O conjunto da membrana aracnoide com a pia-máter é denominado de leptomeninges, porque ambas são relativamente delicadas em comparação à dura-máter, que é espessa e fibrosa. A dura-máter é a camada mais superficial, seguida pela membrana aracnoide e pela pia-máter, que é a membrana mais profunda. As meninges se originam da contribuição do mesoderma e da crista neural (KOESTNER; HIGGINS, 2002). O nervo óptico também é envolvido por extensões das meninges, onde o nervo deixa o bulbo. Não é considerado um nervo periférico verdadeiro, mas sim um trato do encéfalo (origina-se do diencéfalo). A dura-máter que o envolve, funde-se com a esclera (KÖNIG; LIEBICH, 2011).

Quanto à função, as meninges são responsáveis por revestir todo o SNC e conter, dentro da câmara criada pelas meninges, o líquido cefalorraquidiano (LCR) em uma embalagem hermética. Isto é importante para manter a pressão intracraniana constante e homogênea. Esta característica é necessária para que se mantenha o funcionamento ideal do sistema nervoso. As meninges regulam a reabsorção do LCR após o fluxo por todo o sistema recoberto por elas, a fim de manter o equilíbrio entre a quantidade de LCR produzido e a quantidade de LCR reabsorvido para o volume permanecer constante (SUMMERS et al., 1995).

A dura-máter encefálica está fundida com o periósteo interno dos ossos cranianos. Além de revestir a cavidade craniana, ela forma divisórias que se projetam para a fissura longitudinal, entre os dois hemisférios. A foixe cerebral se junta caudalmente ao tentório cerebelar transverso, e este último separa o cerebelo do cérebro. A parte mediana do tentório cerebelar é óssea, mas a dura-máter envolve o osso e se prolonga para além dele. O terceiro diafragma da sela forma o teto da fossa hipofisária na qual se situa a hipófise, formando um diafragma ao redor do corpo infundibular (KÖNIG; LIEBICH, 2011).

Quanto às leptomeninges, a parte externa da membrana aracnoide consiste em uma membrana subjacente a dura-máter. Existe controvérsia entre autores sobre a existência de um espaço capilar, o espaço subdural, entre a dura-máter e a membrana aracnoide em animais vivos, ou se é um artefato histológico (KÖNIG; LIEBICH, 2011). A segunda camada celular contínua da membrana aracnoide é moldada contra a pia-máter e entre essas duas membranas projetam-se várias trabéculas e filamentos, os quais formam uma rede de câmaras comunicantes (esse espaço recebe a denominação de espaço subaracnoide e é preenchido com LCR) (BANKS, 1992). Grandes projeções, que podem ter forma de cogumelo, se prolongam da membrana aracnoide (granulações de Pacchioni) em seios venosos durais e, acredita-se que nessas áreas o LCR pode penetrar a circulação geral (KÖNIG; LIEBICH, 2011).

A pia-máter que está em contato direto com a membrana limitante glial do tecido neural, é intensamente inervada e sua irrigação abundante dá origem a vários vasos sanguíneos que se projetam no tecido neural. Estes vasos seguem envoltos em pia-máter logo após penetrarem o encéfalo e pensa-se que o LCR penetre as veias através desses “manguitos de pia-máter”. A pia-máter é espessada bilateralmente na extensão da face lateral da medula espinal, formando o ligamento denticulado e extensões deste ligamento atravessam o espaço subaracnoide, fixando-se à dura-máter. Desta forma, mantem a medula espinal em LCR no interior do espaço subaracnoide (KÖNIG; LIEBICH, 2011).

Histologicamente, a aracnoide é formada por uma membrana bem definida e por trabéculas fibrosas numerosas na superfície interna, sendo ambas compostas por finas fibras de colágeno e por fibras elásticas. A trama de sustentação do espaço subaracnoide é formada pela grande rede de trabéculas que se estende para a pia-máter. Os vasos sanguíneos também estão disseminados neste espaço da pia-máter. Projeções dos tecidos que compõem o espaço subaracnoide se estendem pela camada interna da dura-máter e formam os vilos aracnoides (granulações aracnoides), os quais se projetam para o interior dos seios da dura-máter (KATAOKA; WAKURI, 1987; BANKS, 1992). Os vilos e o LCR separam-se do sangue por fibroblastos pavimentosos e células endoteliais, e cada vilos funciona como uma válvula que regula o fluxo de LCR para o seio venoso. Quando a pressão do LCR excede a pressão venosa, os vilos se expandem e os espaços entre os processos celulares aumentam, permitindo que mais fluido se desloque do espaço subaracnoide para o seio venoso. Por outro lado, quando a pressão venosa excede a pressão do LCR, o colapso das vilosidades bloqueia o refluxo de sangue para o espaço subaracnoide. Vilos aracnoides também foram relatados em associação com veias localizadas no forame intervertebral (EVANS, 1993; KATAOKA; WAKURI, 1987).

A pia-máter, histologicamente, é composta por fibras colágenas muito finas e elásticas e também por pequenos vasos sanguíneos (ALLEN; LOW, 1975). Os vasos sanguíneos que penetram profundamente no tecido nervoso são acompanhados pelo tecido conjuntivo da pia-máter (BANKS, 1992). Ela é revestida por uma membrana contínua de células fibroblásticas pavimentosas (ALLEN; LOW, 1975).

1.2.2 Meningiomas

1.2.2.1 Definição

Meningioma é um neoplasma do SNC que se origina das células meningoteliais da membrana aracnoide e pia-máter (SUMMERS et al., 1995; KOESTNER; HIGGINS, 2002). Considerando que as leptomeninges se originam da contribuição do mesoderma e da crista neural, não surpreende que os meningiomas apresentem várias características diferentes de padrão morfológico e imunofenotípico (SUMMERS et al., 1995).

O meningioma é o tumor primário do SNC mais comumente reportado em cães e gatos (TROXEL et al., 2003; SNYDER et al., 2006) e raro em cavalos, ovinos e bovinos (KOESTNER; HIGGINS, 2002). Não são conhecidos possíveis fatores associados à etiologia de meningiomas espontâneos em animais. Entretanto, em gatos jovens, meningiomas tem sido associados à ocorrência de mucopolissacaridose do tipo 1. Em humanos, meningiomas têm sido relacionados a alguns fatores, incluindo tumores de mama, traumas prévios e irradiação craniana (KOESTNER; HIGGINS, 2002).

1.2.2.2 Epidemiologia

Em cães não tem sido observada predisposição sexual (PATNAIK et al., 1986; MONTOLIU et al., 2006; STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012; CANTILE; YOUSSEF, 2016). Porém, em humanos, eles são particularmente comuns em mulheres. A associação entre hormônios esteroidais e o risco de desenvolvimento de meningiomas é amplamente relatada e é baseada em vários achados, que incluem a maior incidência desse tumor em mulheres, o crescimento do neoplasma durante a gravidez e a presença de receptores para progesterona e em menor quantidade, para estrógenos intratumorais. Em

homens eles são mais frequentemente relatados em crianças e pré-adolescentes (LOPES; VANDENBERG, 2013).

Meningiomas em cães são descritos comumente nas raças Pastor Alemão (PATNAIK et al., 1986; MONTOLIU et al., 2006; STURGES et al., 2008), Boxer (MONTOLIU et al., 2006; PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012), Golden Retriever (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012), Labrador (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008), Poodle (MARCASSO et al., 2015), Collie (PETERSEN et al., 2008) e Terriers (SONG et al., 2013). Geralmente, o meningioma ocorre em raças dolicocefálicas, especialmente no Pastor Alemão, Golden Retriever e Labrador (SNYDER et al., 2006; STURGES et al., 2008). Dentre os braquicefálicos, os Boxers são os mais acometidos por este neoplasma (SNYDER et al., 2006; STURGES et al., 2008).

Na maioria dos estudos, os meningiomas são diagnosticados em cães com mais de sete anos de idade, embora ocasionalmente, tenham sido observados em cães com menos de seis meses (MOTTA et al., 2011).

1.2.2.3 Sinais clínicos e evolução

Os sinais neurológicos decorrentes de tumores no SNC dependem do tamanho, da localização e da taxa de crescimento tumoral (COSTA, 2009). Devido à cronicidade da lesão, as neoplasias do SNC causam sinais neurológicos progressivos (SUMMERS et al., 1995).

Os sinais clínicos associados às neoplasias do SNC são agrupados conforme as manifestações clínicas neurológicas e incluem alterações tálamo-corticais, vestibulares centrais, cerebelares e medulares. Os sinais relacionados com alterações tálamo-corticais incluem principalmente: crise convulsiva, alterações no estado mental (sonolência, andar em círculos e mudanças comportamentais) e ausência de reação à ameaça, diminuição da sensibilidade nasal e déficit nas reações posturais. Os sinais relacionados com alterações vestibulares centrais incluem: alterações no estado mental, déficit nas reações posturais ipsilaterais e sinais de disfunção dos nervos cranianos. Outros sinais vestibulares incluem ataxia, inclinação da cabeça, nistagmo e estrabismo. Os sinais relacionados com alterações cerebelares são: dismetria (em geral hipermetria), tremores intencionais da cabeça, postura com base ampla e movimentos oscilatórios do tronco. Os sinais relacionados com alterações medulares são divididos conforme quatro segmentos medulares (C1-C5, C6-T2, T3-L3 e L4-S3). Quando o segmento C1-C5 é afetado, podem ocorrer tetraparesia e ataxia dos quatro

membros (podendo evoluir para tetraplegia), tônus muscular e reflexos espinais normais ou aumentados nos membros torácicos (MTs) e pélvicos (MPs). Quando o segmento C6-T2 é afetado, podem ocorrer tetraparesia e ataxia dos quatro membros ou ataxia somente dos MPs e ambulação rígida ou parética nos MTs (podendo evoluir para tetraplegia), tônus muscular e reflexos espinais diminuídos nos MTs e reflexos espinais normais ou aumentados nos MPs. Se o segmento T3-L3 for afetado, podem ocorrer paraparesia e ataxia proprioceptiva ou paraplegia e reflexos espinais normais a aumentados nos MPs. Se o segmento L4-S3 é afetado, podem ocorrer paraparesia (e ataxia mais leve), ou paraplegia com reflexos diminuídos a ausentes nos MPs e o reflexo perineal pode estar diminuído ou ausente (COSTA, 2009).

1.2.2.4 Macroscopia e localização

Quanto à localização e aparência macroscópica, a maioria dos meningiomas é extra-axial, bem demarcado, lobulado, macio ou firme, brancacento ou acinzentado (KOESTNER; HIGGINS, 2002; VANDEVELDE et al., 2012). A localização anatômica dos meningiomas determina a sua denominação, tais como, meningiomas intracranianos, intraespinais, retrobulbares e paranasais (KOESTNER; HIGGINS, 2002; VANDEVELDE et al. 2012). A maioria dos meningiomas intracranianos em cães é adjacente à dura-máter e um grande número destes tumores envolvem as regiões olfatória, da convexidade do cérebro, parassagital, parasselar, tentorial cerebelar e basilar (PATNAIK et al., 1986; SNYDER et al., 2006; STURGES et al., 2008). Outras localizações incomuns intracranianas incluem as regiões do forame magno, da convexidade cerebelar e intraventricular (STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012). Localizações adicionais incluem as regiões retrobulbar (PATNAIK et al., 1986), dos seios paranasais (VANDEVELDE et al., 2012) e também relatam-se extensões para a cavidade do ouvido médio (OWEN et al., 2004). Meningiomas multifocais são raros em cães (STURGES et al., 2008).

1.2.2.5 Graduação e classificação histopatológica

O sistema de classificação de meningiomas em animais domésticos é baseado no sistema utilizado pela Organização Mundial da Saúde de 1999 (KOESTNER et al., 1999) e é apresentado no Quadro 1. Eles são divididos histologicamente em dois grupos principais: os

benignos (aqueles de crescimento lento de vários subtipos) e os anaplásicos (malignos) (KOESTNER et al., 1999). A observação de dois ou mais diferentes padrões morfológicos no mesmo tumor é comum, por isso, a classificação do subtipo histológico dos meningiomas é baseada no padrão predominante (PATNAIK et al., 1986; SUMMERS et al., 1995). O subtipo microcístico foi posteriormente identificado de forma independente (MONTOLIU et al., 2006), embora já fosse mencionado em livros texto referência em neuropatologia veterinária (SUMMERS et al., 1995; KOESTNER; HIGGINS, 2002).

Quadro 1 - Classificação dos meningiomas em animais domésticos segundo a Organização Mundial da Saúde DE 1999 (KOESTNER et al., 1999).

<p>MENINGIOMAS</p> <ul style="list-style-type: none">A. MeningotelialB. Fibroso (fibroblástico)C. Transicional (misto)D. PsamomatosoE. Angiomatoso (angioblástico)F. PapilarG. De células granularesH. MixoideI. Anaplásico (maligno)
--

Em cães, a classificação atual de meningiomas (KOESTNER et al., 1999) é baseada somente no subtipo do tumor e não distingue os graus de malignidade além do subtipo anaplásico. Não há dados que avaliem a correlação do comportamento biológico do tumor com o atual ou qualquer outro sistema de classificação em cães (STURGES et al., 2008). Devido ao fato de que os meningiomas caninos são muito semelhantes histologicamente aos seus homólogos em humanos, é provável que a evolução clínica e os indicadores prognósticos usados para pessoas possam ser úteis na conduta de casos de meningiomas em cães (STURGES et al., 2008).

Atualmente, vários artigos científicos (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al.; 2008; MANDARA et al., 2010; JOSÉ-LÓPEZ et al., 2013, MANDARA et al., 2015; RISSI et al., 2015) e livros de patologia veterinária (VANDEVELDE et al. 2012; CANTILE;

YOUSSEF, 2016) classificam e graduam os meningiomas de cães de acordo com a classificação e sistema de graduação em humanos da OMS de 2007 (LOUIS et al., 2007). Na medida em que se obtêm mais informações sobre a utilização deste sistema, este recurso poderá prover uma estrutura que correlacione a histologia tumoral com o comportamento biológico e um prognóstico mais fidedigno em cães (STURGES et al., 2008).

Um componente importante deste sistema de classificação é o agrupamento dos meningiomas em três graus histológicos: Grau I (benigno), Grau II (atípico) e Grau III (maligno ou anaplásico), que é fundamental para prever o comportamento clínico e a evolução dos meningiomas em humanos (LOUIS et al., 2007). Cada grau tem seus subtipos, os quais estão listados no Quadro 2. Vale salientar que nem todos os subtipos de meningiomas descritos em humanos OMS de 2007 (LOUIS et al., 2007) foram descritos em cães até o momento (STURGES et al., 2008, VANDEVELDE et al., 2012).

Quadro 2. Classificação e sistema de graduação de meningiomas de cães (STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012) adaptado de humanos (LOUIS et al., 2007).

Grau I (benigno)	Grau II (atípico)	Grau III (anaplásico ou maligno)
Meningotelial	Cordoide	Maligno
Transicional	Atípico	Papilar
Psamomatoso		
Fibroso/fibroblástico		
Angiomatoso		
Microcístico		

Um resumo da descrição dos critérios histopatológicos para cada subtipo dentro dos três graus são listados no Quadro 3.

Vale salientar que o subtipo cordoide tem sido considerado com base em publicações e livros de referência mais recentes na veterinária (STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012; CANTILE; YOUSSEF, 2016). Anteriormente, ele era denominado variante mixoide (VANK et al., 1994), porém passou a ser chamado cordoide pelos neuropatologistas americanos pela semelhança com a variante cordoide descrita em humanos (AFIP, 2008).

Quadro 3 - Critérios histológicos para a subclassificação dos meningiomas adaptado de humanos em cães.

Classificação	Características histológicas
Meningotelial (G-I)	As células formam lóbulos de tamanhos diferentes, separados por septos finos de colágeno. Nos lóbulos, as células simulam um sincício, devido à imprecisão dos limites celulares. Pseudoinclusões podem ocorrer.
Psamomatoso (G-I)	Predomínio de estruturas espirais, com o centro hialino lamelar ou mineralizado, denominados corpos de psamoma (<i>psammoma bodies</i>).
Fibroblástico (G-I)	Células neoplásicas fusiformes arranjadas em feixes direcionados paralelamente ou entrelaçados, em meio a uma matriz rica em fibras colágenas.
Transicional (G-I)	Combina os padrões meningotelial e fibroblástico e transições entre ambos, com frequentes redemoinhos. Nos redemoinhos, as células arranjam-se em camadas concêntricas lembrando bulbos de cebola em cortes transversais.
Microcístico (G-I)	Células neoplásicas fusiformes com vacuolização intracelular e intersticial generalizada.
Angiomatoso (G-I)	São altamente vasculares com predomínio de células endoteliais formando vasos e fendas de revestimento vascular. Os vasos são cercados por células meningoteliais.
Cordoide (G-II)	As células formam cordões e trabéculas de células epitelioides envolvidas por uma matriz basofílica mucoide.
Atípico (G-II)	≥ 4 a 19 mitoses por 10 campos de grande aumento (CGA; 400x) ou três ou mais dos seguintes critérios: celularidade aumentada, sem padrão característico, células pequenas com relação núcleo-citoplasma aumentada (citoplasma escasso para o tamanho do núcleo), focos de necroses e atipia nuclear.
Maligno (G-III)	≥ 20 mitoses por 10 CGA ou padrão francamente anaplásico ou indiferenciado, que deixe de lembrar a natureza meningotelial, aproximando-se do aspecto de sarcomas, carcinomas ou melanomas.
Papilar (GIII)	As células meningoteliais se arranjam em camadas ao longo de eixos conjuntivo-vasculares, lembrando as pseudorrosetas.

Fonte: (LOUIS et al., 2007; STURGES et al., 2008; VANDEVELDE et al., 2012; LOPES; VANDENBERG, 2013; CANTILE; YOUSSEF, 2016.)

1.2.2.6 Aspectos relacionados ao comportamento biológico (invasão encefálica e metástases)

Quanto à presença de invasão encefálica, é importante revisar o que tem sido discutido sobre esse assunto, de certa forma polêmico, em meningiomas de humanos. Em um artigo de revisão dos critérios da OMS de 2000 (KLEIHUES et al., 2002), foi abordado que a invasão encefálica tem sido considerada um aspecto preocupante na ressecção cirúrgica de meningiomas, porém tem sido debatido se essa invasão constitui de fato um critério de malignidade. Estudos genéticos moleculares não encontraram alterações características equivalentes às de meningiomas de alto grau em meningiomas de baixo grau que

apresentavam invasão encefálica. Por outro lado, tem sido visto que a presença de invasão encefálica aumenta a probabilidade de recidiva a percentuais semelhantes aos do meningioma atípico (não maligno). Na época (OMS de 2000), foi recomendada a adição da observação “com invasão encefálica” ao diagnóstico de meningioma benigno ou atípico se esta invasão estivesse presente. Essa observação alertaria o clínico para a maior chance de recidiva, particularmente para meningiomas histologicamente benignos (KLEIHUES et al., 2002).

Pela classificação dos meningiomas em humanos da OMS de 2007 (LOUIS et al., 2007), graduados de I a III, a invasão encefálica continuou não incluída entre os critérios histológicos para a classificação dos meningiomas grau II (atípicos), permitindo que meningiomas de grau I (benignos) pudessem apresentar essa característica, sem que isso alterasse sua graduação para graus mais elevados. Entretanto, em alguns estudos posteriores a 2007, continuou-se a observar que a invasão cerebral em tumores grau I implicou estatisticamente em taxas de recidiva e mortalidade semelhantes as dos graus II (MAWRIN; PERRY 2010, LOPES; VANDENBERG, 2013). Portanto, para alguns autores, do ponto de vista prognóstico, meningiomas de humanos que invadem o cérebro, mesmo se histologicamente benignos (grau I), deveriam ser considerados como um G-II da OMS de 2007 (MAWRIN; PERRY, 2010; LOPES; VANDENBERG, 2013).

Utilizando-se o sistema atualmente recomendado e utilizado por alguns autores na classificação de meningiomas em cães (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008; MANDARA et al., 2010; VANDEVELDE et al., 2012; MANDARA et al., 2015; CANTILE; YOUSSEF, 2016) baseado na OMS de 2007 para humanos (LOUIS et al., 2007), foi observado que em cães também pode ocorrer invasão encefálica em meningiomas classificados histologicamente como de grau I (benignos) e de grau II (atípicos) (STURGES et al., 2008).

Recentemente, um artigo resumindo as mudanças na nova classificação de meningiomas em humanos da OMS de 2016 (LOUIS et al., 2016), mostra que a invasão cerebral passou a constar como critério de classificação de meningiomas atípicos (no grau II). Já tinha sido sugerido incluir esse critério para atribuir um G-II em meningiomas de cães (MANDARA et al., 2010), porém esta mudança ainda não foi adotada em medicina veterinária.

As metástases de meningiomas são consideradas raras em animais domésticos. Em cães, foram relatadas ocasionalmente para pulmões e/ou coração a partir de meningiomas intracranianos (GEIB, 1966; SCHULMAN et al., 1992; PÉREZ et al., 2005). De acordo com uma revisão de meningiomas, em humanos, as metástases ocorrem em <1% dos casos e em

até 43% dos meningiomas malignos. Embora haja 2-4 vezes mais probabilidade de ocorrer meningiomas em mulheres, metástases em homens são mais frequentes (proporção 3:2). Em 0,1% dos casos, as metástases foram reportadas em casos de meningiomas classificados histologicamente como “benignos” (MOTTA et al., 2011). Possíveis explicações para a baixa ocorrência de metástases são a presença de intercomunicações desmossomais e interdigitações entre as células das meninges, o que reduz a esfoliação celular. Considera-se que as metástases ocorram por via hematogena ou pelo líquido (LONG et al., 2006).

1.2.2.7 Diagnóstico

Tomografia computadorizada e ressonância magnética são consideradas as principais ferramentas clínicas diagnósticas disponíveis para várias neoplasias cerebrais (MOTTA et al., 2011). Técnicas avançadas de imagem também podem ser muito úteis na identificação precisa da localização anatômica e das relações intracranianas entre os tumores cerebrais e os tecidos circundantes (STURGES et al., 2008). Entretanto, o diagnóstico definitivo mais confiável é feito pelo exame histopatológico (STURGES et al., 2008; COSTA, 2009; MOTTA et al., 2011). Em vários estudos de gradação de meningiomas em cães (PETERSEN et al., 2008; STURGES et al., 2008; MANDARA et al., 2010) e humanos (PERRY et al., 1999; ROGERS et al., 2010; PIZEM et al., 2014), somente a avaliação histopatológica foi realizada.

Apesar de não ser um requisito na rotina diagnóstica de meningiomas (PERRY et al., 1999; ROGERS et al., 2010; KANE et al., 2010; PIZEM et al., 2014), o auxílio de ferramentas diagnósticas como a técnica de imuno-histoquímica (IHQ), que detecta proteínas consideradas como marcadores celulares (algumas vezes específicos), é utilizada em alguns casos (DABBS, 2013). É interessante conhecer os painéis utilizados em meningiomas de humanos e cães. Em meningiomas de humanos os marcadores mais utilizados são a proteína S-100 e a vimentina (VIM), além do antígeno epitelial de membrana (EMA). Outros marcadores também relevantes para identificar as diferenciações epiteliais incluem as citoqueratinas (CKs) de vários pesos moleculares e o antígeno carcinoembrionário (CEA). EMA é o principal marcador para apoiar o diagnóstico de meningiomas em humanos (DABBS, 2013). Entretanto, EMA não é válido para cães, pois não identifica nenhum antígeno específico nos meningiomas desta espécie (KOESTNER; HIGGINS, 2002). Em cães, os principais marcadores de IHQ utilizados para identificar meningiomas são VIM e S-100, com o mesmo padrão de marcação encontrado em casos de meningiomas em humanos (BARNHART et al., 2002). Um estudo testando um painel amplo de imuno-marcadores para

meningiomas de cães e gatos sugeriu, além da vimentina (positiva em 100% dos casos), a utilização do CD34 e da E-caderina como úteis em meningiomas (RAMOS-VARA et al., 2010).

2 ARTIGO -

Gradação histológica e aspectos clínico-patológicos relacionados em 22 meningiomas de cães¹

Walter V. Cardozo², Taiara M. da Silva², Stella Maris P. de Melo³, Marcia C. da Silva⁴, Luiz Francisco Irigoyen⁴, Rafael Almeida Figuera⁴, Alexandre Mazzanti⁵ & Glauca D. Kommers^{4*}

ABSTRACT.- Cardozo W.V., Silva T.M., Melo S.M.P., Silva M.C., Irigoyen L.F., Figuera R.A., Mazzanti A., & Kommers G.D. 2016. [**Histological grading and related clinical and pathological aspects of 22 canine meningioma.**] Graduação histológica e aspectos clínico-patológicos relacionados em 22 meningiomas de cães. Pesquisa Veterinária Brasileira 00(0):00-00. Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Universidade Federal de Santa Maria, Camobi, Santa Maria, RS, 97105-900, Brazil. E-mail: glaukommers@yahoo.com

Twenty two cases of meningiomas in dogs, diagnosed in about 18 years, were analyzed. The neoplasms were histologically classified and graded according to the World and Health Organization (WHO of 2007) for human meningiomas, adapted for dogs, in Grade I (G-I; benign), Grade II (G-II; atypical), and Grade III (G-III; anaplastic or malignant). Additional data about gender, age, breed, skull conformation, clinical course and signs, anatomic localization, gross and histological findings were obtained from the necropsy reports. Intracranial and supratentorial meningiomas were the most frequent in relation to the other intracranial or intraspinal sites. The intracranial ones were characterized mainly by clinical signs of thalamic-cortical alteration. Intraspinal ones were mainly characterized by ataxia. G-I meningiomas were the most frequent (63.6%) in dogs, followed by G-III (22.7%) and G-II (13.6%). GI were characterized by having the psammomatous subtype as the most frequent, more than one morphological pattern in the same tumor, one third presenting areas of invasion of nervous tissue, 71.4% of cases involving females, a mean age of 11 years, pure breed dogs as the most affected ones and for having the longest survival time after the manifestation of clinical signs. G-II meningiomas were characterized by having the chordoid subtype as the most frequent, invasion of nervous tissue in one third of cases, only females affected, a mean age of 12 years, two-thirds of the dogs affected were mongrels and the maximum survival time of 20 days. The G-III meningiomas were characterized by having the papillary subtype as the most frequent, invasion of the nervous tissue in 80% of the cases, 60% of the cases involving females, a mean age of 8 years, 80% of dogs affected were Boxers and the maximum survival time of 90 days. In conclusion, this study allowed to establish a relationship between the three histological grades observed in 22 cases of meningiomas in dogs with various clinical-epidemiological and pathological parameters, providing useful information for a better understanding of the correlation between the histological grading and the clinical evolution of these neoplasms.

INDEX TERMS: meningiomas, brain neoplasms, histological gradind, diseases of dogs.

RESUMO.- Vinte e dois casos de meningiomas em cães, diagnosticados num período de cerca de 18 anos, foram revisados. Os neoplasmas foram graduados e classificados histologicamente de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS de 2007) para meningiomas em humanos adaptados para cães, em Grau I (G-I; benignos), Grau II (G-II; atípicos) e Grau III (G-III; anaplásico ou maligno). Dos protocolos de necropsias foram retiradas adicionalmente informações referentes ao sexo, idade, raça, evolução clínica, sinais clínicos, localização anatômica e achados macroscópicos. Os meningiomas intracranianos supratentoriais foram os mais frequentes em relação às demais localizações intracranianas ou intraespinhais. Os intracranianos caracterizaram-se principalmente por sinais clínicos de alteração

¹ Artigo aceito em.....

Aceito para publicação em.....

² Programa de Pós-Graduação em Medicina Veterinária, área de concentração em Patologia e Patologia Clínica Veterinária, Centro de Ciência Rurais (CCR), Universidade Federal de Santa Maria (UFSM), Av. Roraima 1000, Camobi, Santa Maria, RS 97105-900, Brasil.

³ Curso de Medicina Veterinária, CCR, UFSM, Santa Maria, RS.

⁴ Laboratório de Patologia Veterinária, Departamento de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFSM.

*Autor para correspondência: glaukommers@yahoo.com

⁵ Departamento de Clínica de Pequenos Animais (DCPA), CCR, UFSM, RS.

tálamo-cortical. Os intraespinhais caracterizaram-se principalmente por causarem ataxia. Meningiomas G-I foram os mais frequentes (63,6%) nos 22 cães, seguidos pelos G-III (22,7%) e G-II (13,6%). Os G-I caracterizaram-se por ter o subtipo psammomatoso como o mais frequente, mais de um padrão morfológico num mesmo tumor, e um terço deles apresentando áreas de invasão do tecido nervoso, 71,4% dos casos acometendo fêmeas, uma média de idade de 11 anos, cães com raça definida como os mais acometidos e por ter o maior tempo de sobrevivência após a manifestação dos sinais clínicos. Os meningiomas G-II caracterizaram-se por ter o subtipo cordoide como o mais frequente, invasão do tecido nervoso em um terço dos casos, somente fêmeas acometidas, uma média de idade de 12 anos, dois terços dos cães acometidos sem raça definida e o tempo máximo de sobrevivência de 20 dias. Os meningiomas G-III caracterizaram-se por ter o subtipo papilar como o mais frequente, invasão do tecido nervoso em 80% dos casos, 60% dos casos acometendo fêmeas, uma média de idade de 8 anos, 80% dos cães acometidos da raça Boxer e o tempo máximo de sobrevivência de 90 dias. Concluindo, este estudo permitiu estabelecer uma relação entre os três graus histológicos observados em 22 casos de meningiomas em cães com vários parâmetros clínico-epidemiológicos e patológicos, fornecendo informações úteis para um melhor conhecimento da correlação entre a graduação histológica e a evolução clínica desses neoplasmas.

TERMOS DE INDEXAÇÃO: meningiomas, neoplasmas encefálicos, graduação histológica, doenças de cães.

INTRODUÇÃO

Na rotina do Laboratório de Patologia Veterinária da Universidade Federal de Santa Maria (LPV-UFSM), neoplasmas representam a segunda causa de morte ou razão para eutanásia de cães da Mesorregião do Centro Ocidental Rio-Grandense, atrás apenas das doenças infecciosas, perfazendo 7,8% dos casos (Figuera et al. 2008). Meningioma é um neoplasma do sistema nervoso central (SNC) que se origina das células meningoteliais das leptomeninges, que na maioria são considerados benignos do ponto de vista histológico, mas pelo crescimento dentro do espaço intracraniano e subdural, geram consequências malignas do ponto de vista biológico (Costa 2009). Nos Estados Unidos é o tumor primário do SNC mais comum em cães (40% dos tumores primários) (Snyder et al. 2006, Vandeveldt et al. 2012) e gatos (Troxel et al. 2004), e são relatados esporadicamente em cavalos (Kreeger et al. 2002), bovinos (Josephson & Little 1990) e ovinos (Koestner & Higgins 2002, Vandeveldt et al. 2012). A maior parte dos neoplasmas primários do SNC de cães da rotina de diagnóstico do LPV-UFSM são meningiomas (44,4%) (Figuera et al. 2008). Em contraste com estudos europeus, em que os gliomas são os mais prevalentes em cães (Summers et al. 1995, Koestner & Higgins 2002).

Meningiomas em humanos e animais domésticos são histologicamente variados e podem sofrer diferenciação epitelial ou mesenquimal (Summers et al. 1995, Koestner & Higgins 2002). Essa variedade histológica é reflexo da contribuição do mesoderma e da crista neural para a sua formação (Koestner & Higgins 2002). Não há predisposição sexual em cães (Patnaik et al. 1986), entretanto, mulheres apresentam maior incidência de meningiomas (Koestner & Higgins 2002, Montoliu et al. 2006).

Pela classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS de 1999) dos tumores do SNC de animais domésticos, os meningiomas de cães são divididos histologicamente em dois grupos principais: benignos, aqueles de crescimento lento de vários subtipos (meningotelial, fibroblástico, transicional, psamomatoso, angiomatoso, papilar, de células granulares e mixoide) e anaplásicos (malignos) (Koestner et al. 1999). O subtipo microcístico foi posteriormente identificado de forma independente (Montoliu et al. 2006).

Não há dados disponíveis na literatura correlacionando o comportamento biológico e a evolução clínica com o sistema de classificação da OMS (de 1999) para meningiomas em cães. Em humanos, um sistema de classificação mais detalhado permite a correlação consistente dos achados histológicos com o comportamento biológico dos meningiomas (Sturges et al. 2008). Um componente importante deste sistema de classificação é o agrupamento dos meningiomas em três graus histológicos, Grau I (benigno), Grau II (atípico) e Grau III (maligno ou anaplásico), que é fundamental para prever o comportamento clínico e a evolução clínica nos humanos (Louis et al. 2007).

A partir de 2008, vários autores (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, Vandeveldt et al. 2012, Cantile & Youssef 2016) passaram a classificar os meningiomas de cães através do sistema de graduação adaptado daquele utilizado para humanos pela OMS de 2007 (Louis et al. 2007). Pelo fato de meningiomas caninos serem histologicamente muito semelhantes aos seus homólogos de humanos, indicadores preditivos e prognósticos clínicos utilizados em pessoas podem ser valiosos no tratamento de cães com meningiomas (Sturges et al. 2008).

Na rotina diagnóstica busca-se adotar esquemas de classificação de tumores que permitam uma boa correlação entre a classificação histológica e o prognóstico, melhorando a sua aplicabilidade prática. Como

no Brasil a terapia oncológica em geral para cães tem ampliado sua utilização, há cada vez mais uma demanda para o tratamento de meningiomas, baseado em seu comportamento biológico.

Com base nessa problemática, este estudo retrospectivo teve como objetivo principal classificar e graduar 22 meningiomas diagnosticados em cães necropsiados ao longo de aproximadamente 18 anos no LPV-UFSM através do sistema de graduação histológica proposto na literatura internacional para cães (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, Vandeveldel et al. 2012, Cantile & Youssef 2016), adaptado do utilizado para humanos pela OMS de 2007 (Louis et al. 2007). Os resultados serão computados e relacionados aos aspectos epidemiológicos, clínicos e anatomopatológicos. Os dados obtidos serão comparados ao que é descrito na literatura para meningiomas de cães e humanos, a fim de fornecer subsídios para clínicos e patologistas veterinários no que se refere a esse neoplasma.

MATERIAL E MÉTODOS

Os casos de meningiomas diagnosticados em cães no LPV-UFSM, entre janeiro de 1999 e abril de 2016 (cerca de 18 anos) foram revisados. Este estudo foi dividido em quatro etapas: (1) separação e análise dos protocolos de necropsia; (2) catalogação dos dados; (3) reavaliação histológica; e (4) graduação histológica de acordo com Petersen et al. (2008), Sturges et al. (2008), Vandeveldel et al. (2012) e Cantile & Youssef (2016). Dos protocolos de necropsia foram retiradas informações referentes ao sexo e ao status reprodutivo (se eram castrados ou não), idade, raça (com ou sem raça definida [SRD] e conformação do crânio [dolicocefálicos, braquicefálicos ou mesocefálicos]), sinais clínicos, evolução clínica (após o início dos sinais clínicos), ocorrência de tratamento clínico, localização anatômica, achados macroscópicos e histológicos.

Os meningiomas foram descritos de acordo com sua localização anatômica intracraniana como das regiões: olfatória, convexidade do cérebro, parasselar, parassagital, falcino, tentorial e do ângulo ponto-cerebelar, de acordo com Sturges et al. (2008). A origem do tumor (OT) para cada região foi: região olfatória (OT: lâmina crivosa, osso pré-esfenoide, crânio ventral se estendendo ao osso frontal), parasselar (OT: osso basoesfenoide, fossa hipofisiária, tubérculo selar, seio cavernoso), parassagital (OT: ângulo parassagital [o espaço formado pela convexidade da dura-máter e a parede lateral da foice cerebral]), falcino (OT: foice cerebral [tumores completamente escondidos pelo córtex cerebral sobreposto]), convexidade do cérebro (OT: convexidade cerebral frontal, parietal, occipital e temporal), tentorial (OT: região do osso tentório), ângulo ponto-cerebelar. Na medula espinhal, os meningiomas foram descritos de acordo com sua localização anatômica em segmentos C1-C5, C6-T1 e T2-T5 (Petersen et al. 2008).

Os sinais clínicos foram agrupados conforme as manifestações clínicas neurológicas, de acordo com Costa (2009), e incluíram: alterações tálamo-corticais, vestibulares centrais e medulares. Os achados histológicos reavaliados em cada caso incluíram: (1) arranjo celular, (2) padrão estromal (escasso ou abundante), (3) índice mitótico, (4) atipia nuclear, (5) presença de células pequenas, (6) pleomorfismo celular, (7) invasão vascular e/ou do parênquima adjacente, (8) necrose, hemorragia e inflamação em meio ao tumor e (9) alterações no tecido nervoso adjacente ao tumor. De forma geral, esses aspectos histológicos fazem parte das características contempladas na descrição de meningiomas (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, Vandeveldel et al. 2012, Cantile & Youssef 2016). Os meningiomas foram graduados histologicamente e classificados em subtipos de acordo com os critérios da OMS de 2007 para meningiomas em humanos (Louis et al. 2007), adaptados às características histológicas de meningiomas em cães (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, Vandeveldel et al. 2012, Cantile & Youssef 2016). A graduação compreendeu: Grau I (G-I; benignos), Grau II (G-II; atípicos) e Grau III (G-III; maligno ou anaplásico). Os meningiomas de G-I foram classificados nos subtipos histológicos meningotelial, transicional, microcístico, fibroblástico e psamomatoso. Os meningiomas de G-II foram classificados nos subtipos atípico e cordoide. Os G-III foram classificados nos subtipos anaplásico e papilar.

RESULTADOS

Os resultados referentes aos aspectos clínico-epidemiológicos, achados de necropsia e achados histopatológicos serão apresentados baseados nos graus histológicos, sendo que os meningiomas foram classificados em: G-I (14 casos), G-II (3 casos) e G-III (5 casos).

Achados clínico-epidemiológicos

Entre janeiro de 1999 e abril de 2016 foram realizadas 4.893 necropsias de cães no LPV-UFSM. Nesse período, 22 cães (0,4%) foram diagnosticados com meningioma. Desses, 16 eram fêmeas (72,7%; 2/16 castradas) e seis eram machos (27,3%, 1/6 castrado), com idades que variaram entre 5 e 15 anos. A média de idade foi de 11 anos para cães com meningioma GI, 12 anos para os com G-II e 8 anos para os com G-III.

Quanto à raça, 16 (72,7%) eram de raça e 6 (27,3%) eram SRD. As raças incluíram: Boxer (7/16 [43,7%]), Pastor Alemão (4/16 [25%]), Rottweiler (3/16 [18,7%]), Dachshund (1/16 [6,2%]) e Poodle (1/16 [6,2%]). Quanto à conformação do crânio dos cães de raça, 7/16 eram braquicéfalos, 5/16 eram dolicocefálos e 4/16 eram mesocéfalos. As informações detalhadas de cada caso estão no Quadro 1.

Quanto ao quadro clínico, baseado na localização, 65% dos casos (13/20) manifestaram sinais de alterações tálamo-corticais, 20% (4/20) de alterações vestibulares centrais e 15% (3/20) de alterações medulares (Quadros 1 e 2). Em dois casos não havia sobre a informação do quadro clínico. Quanto ao tratamento, em 12 casos (8 de G-I, 2 de G-II e 2 de G-III) havia informação de os cães terem sido tratados. Esses tratamentos incluíam a utilização de corticoides e anticonvulsivantes.

Com relação ao desfecho clínico, 12/22 cães foram submetidos à eutanásia e em 9/22 a morte foi espontânea. Em um caso, não havia informação. Independentemente do desfecho, a evolução clínica variou de poucos dias até 1 ano para os cães com meningiomas de G-I, de 7 a 20 dias para os de G-II e de 30 a 90 dias para os de G-III (Quadro 1).

Achados de necropsia

Com relação à localização, 4/22 foram na região olfatória, 4/22 na região parassagital, 3/22 na convexidade do cérebro, 3/22 na região parasselar, 2/22 foram tentoriais, 2/22 no ângulo ponto-cerebelar, 1/22 no falcino e 3/22 na medula espinal.

Os meningiomas G-I se apresentaram como intracranianos em 12/14 casos, sendo de localização parassagital em 4/12, olfatória em 3/12 (2/3 estendiam-se para os seios paranasais), na convexidade do cérebro em 2/12, parasselar em 1/12 (afetando o nervo óptico), falcino em 1/12 e tentorial (1/12). Os intraespinais foram 2/14 e vistos na medula espinal C6-T1 e T2. Os G-I se apresentaram principalmente na forma de massa (12/14) e em placa (2/14). Os meningiomas em forma de massa variaram entre 0,3 x 0,6 x 0,7 cm a 4,0 x 2,0 x 2,0 cm. Eram branco-acinzentados (11/12) ou avermelhados (1/12), macios (4/12) ou firmes (8/12) e alguns tinham áreas císticas (2/12). Aqueles descritos como placas (2/14) mediram entre 1,0 e 1,5 cm em seu maior eixo, e tinham localização parasselar (1/2; afetando o nervo óptico) ou parassagital (1/2). Eram branco-acinzentados (1/2), avermelhados (1/2) e firmes (2/2).

Todos os meningiomas G-II foram descritos como massas (3/3) tinham entre 2,5 x 2,0 x 1,0 cm e 3,0 x 2,0 x 1,5 cm; eram brancos ou acinzentados (2/3) ou avermelhados (1/3) e macios (3/3). Eram intracranianos (vistos no ângulo ponto-cerebelar [1/3] e região parasselar [1/3]) ou intraespinais (vistos na medula espinal C1-C2 [1/3]).

Os meningiomas G-III foram vistos na forma de massas (4/5) e placas (1/5). Os meningiomas em forma de massa variaram entre 1,0 x 1,5 x 0,5 cm a 4,0 x 2,0 x 0,5 cm e todos eram intracranianos, com localização olfatória (1/4), parasselar (1/4), tentorial (1/4) e no ângulo ponto-cerebelar (1/4); eram branco-acinzentados (4/5), avermelhados (1/5) e macios. Um caso foi descrito como placa (com 1,5 cm no seu maior eixo); era branco-acinzentado e macio.

Achados histopatológicos

Como informado anteriormente, quanto às características histológicas, os meningiomas foram classificados em: G-I (14 casos), G-II (3 casos) e G-III (5 casos) conforme o Quadro 1, e estão ilustradas nas Figuras 1 a 12. Os subtipos histológicos incluídos como G-I (14/22) foram: psamomatoso (5/14), meningotelial (3/14), transicional (3/14), microcístico (2/14) e fibroblástico (1/14). O subtipo psamomatoso foi identificado pelo predomínio de estruturas espirais, com o centro hialino lamelar ou mineralizado, denominadas corpos de psamoma (*psamomma bodies*). O estroma era escasso (3/5) e moderado (2/5). O subtipo meningotelial caracterizou-se pelo predomínio de células neoplásicas arranjadas em lóbulos de diferentes tamanhos (padrão sincicial). Em todos os casos o estroma era escasso e havia algumas células neoplásicas com pseudoinclusões intranucleares. O subtipo fibroblástico foi caracterizado pelo predomínio de células neoplásicas arranjadas em feixes direcionados paralelamente ou entrelaçados, em meio a uma matriz rica em fibras colágenas. Algumas áreas apresentavam hialinização de fibras colágenas.

O subtipo transicional foi caracterizado pela presença dos padrões meningotelial e fibroblástico em igual proporção, com frequentes redemoinhos (padrão misto). O estroma variou de moderado (2/3) a acentuado (1/3). Em dois casos, havia algumas pseudoinclusões intranucleares. O subtipo microcístico foi caracterizado pelo predomínio de células neoplásicas com formação de processos alongados e vacuolização citoplasmática e intersticial. O estroma era escasso nos dois casos.

Na maioria dos meningiomas G-I, pequenas áreas de proliferação de células neoplásicas com características de outros padrões foram observadas. Assim, em dois casos (2/14) havia áreas de padrão microcístico (casos 4 e 10). Foram observados três casos com (3/14) áreas de padrão psamomatoso

(casos 8, 10 e 11). Umas poucas áreas do subtipo fibroblástico (caso 10). No caso 9 se observaram algumas áreas do padrão papilar.

Nos meningiomas de G-I, atipia e pleomorfismo foram moderados em um caso (1/14). Em 5/14 casos (transicional [2 casos; cães 9 e 10], meningotelial [2 casos; cães 6 e 8] e psamomatoso [1 caso; cão 3]) havia invasão local de ilhas sólidas de células neoplásicas no tecido nervoso peritumoral. Outros achados incluíram: necrose (7/14), proliferação vascular peritumoral (4/14), edema peritumoral (4/14), hemorragia (2/14), degeneração walleriana medular espinhal (2/14), infiltrado inflamatório neutrofílico (1/14) e linfocítico (1/14).

Dos 22 meningiomas, três foram classificados como G-II (atípicos), sendo dois do subtipo cordoide e um do subtipo atípico. O subtipo cordoide (2/3) foi caracterizado pela presença de células epitelioides neoplásicas arranjadas em cordões (1/2) e trabéculas (1/2) imersos em uma matriz basofílica mucoide. O subtipo atípico foi caracterizado principalmente por ter 14 mitoses/10 campos de grande aumento (cga; 400x) e pela presença de células neoplásicas arranjadas em manto ou espirais, com alta celularidade, pleomorfismo e atipia acentuadas, células pequenas e estroma escasso. Há pequenas áreas do subtipo meningotelial nos três casos (casos 15 a 17). Observou-se a invasão de grupos sólidos de células neoplásicas no parênquima da medula espinhal (caso 17). Necrose multifocal (2/3), hemorragia (2/3) e proliferação vascular peritumoral (1/3) foram observadas.

Dos 22 meningiomas, cinco foram classificados como malignos (G-III) e incluíram os subtipos papilar (4/5) e maligno (1/5). O subtipo papilar foi identificado pela presença de células neoplásicas dispostas em camadas ao longo de eixos conjuntivo-vasculares, que lembram pseudo-rosetas perivasculares (pseudopapilíferas). Em um caso havia invasão vascular na forma de grupos neoplásicos pseudopapilíferos. O subtipo maligno foi caracterizado principalmente por ter 27 mitoses/10 cga e pela presença das células neoplásicas organizadas em lóbulos, alguns formando espirais, com alta celularidade, pleomorfismo e atipia nucleares acentuados e nucléolos proeminentes. O estroma era escasso. Em todos os casos de G-III foram observadas áreas de atipia e pleomorfismo celulares acentuados. Algumas áreas bem diferenciadas do padrão meningotelial foram observadas no caso 22. Foi observada invasão cerebral em 4/5 casos (cães 18 a 20 e 22). Necrose multifocal (3/5) ou coalescente (2/5), edema (2/5), hemorragia (1/5), proliferação vascular peritumoral (1/5) e infiltrado neutrofílico (1/5) foram também observados.

DISCUSSÃO

A graduação dos meningiomas varia consideravelmente de acordo com sua aparência histológica e taxa mitótica (Vandeveldt et al. 2012). A aparência histológica é variada e depende principalmente da diferenciação epitelial ou mesenquimal e do arranjo do tumor (Summers et al. 1995). Neste estudo, os meningiomas G-I perfizeram 63,6% dos casos, os G-II, 13,6% e os G-III, 22,7%. Isto diferiu da literatura internacional, onde a ordem decrescente de ocorrência geralmente é de G-I para G-III (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008). Não foi possível estabelecer possíveis causas para essa diferença.

Quanto aos G-I, outros estudos foram relativamente semelhantes na frequência de ocorrência, perfazendo 53% dos casos (Petersen et al. 2008) ou 56% (Sturges et al. 2008). O subtipo psamomatoso foi o mais frequente (35,7%) dentre os G-I neste estudo, sendo considerado incomum (Montoliu et al. 2006, Sturges et al. 2008) ou nem relatado por outros autores (Patnaik et al. 1986, Barnhart et al. 2002, Petersen et al. 2008), sugerindo ser relativamente raro na literatura internacional. Na maioria dos estudos (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, José-López et al. 2013), os subtipos meningotelial e transicional são os mais comuns, sendo que neste trabalho cada um representou 21,4% dos G-I, ambos obtendo a segunda maior frequência nesse grau. O subtipo microcístico foi mencionado em livros textos referência em neuropatologia veterinária (Summers et al. 1995, Koestner & Higgins 2002), mas não foi contemplado na classificação da OMS de 1999 para animais domésticos (Koestner et al. 1999). Posteriormente, este subtipo foi abordado por Montoliu et al. (2006) de forma independente. Foi diagnosticado um caso do subtipo fibroblástico (7,1%), sendo também reportado em outros estudos como incomum (Patnaik et al. 1986, Barnhart et al. 2002, Montoliu et al. 2006).

Além disso, é comum se observar dois ou mais diferentes padrões morfológicos no mesmo tumor, por isso a classificação do subtipo histológico dos meningiomas é baseada no padrão predominante (Patnaik et al. 1986, Summers et al. 1995). Neste estudo, aproximadamente 28,5% tinham arranjo de dois subtipos, enquanto cerca de 7,1% tinham quatro subtipos no mesmo tumor. No caso 9, cujo padrão predominante era o transicional, observou-se aproximadamente 20% do tumor com padrão papilar. Por mais que o arranjo papilar seja de alto grau (G-III), segundo a OMS de 2007, este subtipo tem que representar mais de 50% do tumor para considerar-se nessa graduação (Mawrin & Perry 2010, Lopes & Vandenberg 2013). Nesses casos, alguns autores adicionam no diagnóstico de meningiomas humanos a variante (por exemplo, meningioma transicional com padrão papilar focal) (Mawrin & Perry 2010).

Algumas “peculiaridades” dos meningiomas classificados como G-I (benignos) merecem ser discutidas. Na metade dos casos observaram-se grandes áreas de necrose na região central do tumor. Em neoplasmas em geral, estas são atribuíveis à isquemia devido à perfusão inadequada através da vasculatura anormalmente permeável ou ao aumento da pressão no centro da massa, a qual restringe a perfusão de vasos de pequeno calibre (Cullen et al. 2002). Em um caso foram observadas áreas de atipia nuclear. Vale salientar que “atipias nucleares” não são confiáveis para determinar um grau mais elevado ao tumor (G-II, por exemplo), pois meningiomas G-I podem mostrar graus consideráveis de atipias nucleares “degenerativas”, semelhantes às observadas nos G-II subtipo atípico em humanos, em que a “atipia nuclear” não tem uma correspondência com um comportamento clínico subsequente (Mawrin & Perry 2010).

A invasão do tecido nervoso, como observada neste estudo (35,7% dos G-I, 33,3% dos G-II e 80% dos G-III), já foi relatada em meningiomas G-I e G-II (atípicos) em cães (Sturges et al. 2008). A questão da “invasão do tecido nervoso” observada em alguns meningiomas histologicamente classificados como benignos merece alguns esclarecimentos. Pela classificação dos meningiomas em humanos da OMS de 2007 (Louis et al. 2007), a invasão encefálica não está incluída entre os critérios histológicos para a classificação dos meningiomas grau II (atípicos), permitindo que meningiomas de grau I (benignos) possam apresentar essa característica, sem que isso altere sua graduação para graus mais elevados. Entretanto, em alguns estudos observou-se que a invasão cerebral em tumores grau I implicou estatisticamente em taxas de recidiva e mortalidade semelhantes às dos G-II. Portanto, para alguns autores, do ponto de vista prognóstico, meningiomas de humanos que invadem o cérebro, mesmo se histologicamente benignos (G-I), deveriam ser considerados como um G-II da OMS (Mawrin & Perry 2010, Lopes & Vandenberg 2013). Em um estudo publicado em 2014, verificou-se que a frequência de invasão do SNC peritumoral em humanos aumentou com o grau do meningioma, sendo de 28% para os G-I, 64% para G-II e 100% para G-III (Pizem et al. 2014). Recentemente, um artigo resumindo as mudanças na nova classificação de meningiomas em humanos da OMS de 2016 (Louis et al. 2016), mostra que a invasão cerebral passou a constar como critério de classificação de meningiomas atípicos (no G-II). Já tem sido sugerido incluir esse critério para atribuir um G-II em meningiomas de cães (Mandara et al. 2010), porém isso ainda não foi adotado em medicina veterinária.

Os meningiomas G-II representaram 13,6%, em contraste com estudos em que sua frequência atingiu 43% (Sturges et al. 2008) e 44% (Petersen et al. 2008). Não foi possível estabelecer possíveis razões para essa diferença na prevalência. Chamou a atenção a maior frequência do subtipo cordoide em relação ao atípico, o que foi incomum na literatura consultada (Sturges et al. 2008, Petersen et al. 2008, Mandara et al. 2010). À medida que os meningiomas se tornam menos diferenciados (G-II), passam a apresentar três ou mais dos seguintes critérios como: arranjo em manto, células pequenas, atipia, aumento da celularidade e áreas de necrose (Sturges et al. 2008, Mawrin & Perry 2010, Vandeveldt et al. 2012). No único caso do subtipo atípico, foram observados quatro de cinco critérios de morfologia, além do índice mitótico elevado (o critério é ≥ 4 a 19 mitoses/10 cga). Em humanos, aproximadamente 75% dos meningiomas G-II são classificados em virtude de seu índice mitótico (Barresi et al. 2016).

Para o subtipo cordoide, os critérios morfológicos descritos acima para o G-II (subtipo atípico) não se aplicam, pois só o padrão já representa um pior prognóstico (Vandeveldt et al. 2012), tendo aqui uma baixa frequência (2/22), semelhante a um estudo anterior (Sturges et al. 2008). Este subtipo tem sido considerado com base em publicações e livros de referência mais recentes (Sturges et al. 2008, Vandeveldt et al. 2012, Cantile & Youssef 2016). Anteriormente, era denominado variante mixoide (Vank et al. 1994), porém passou a ser chamado cordoide pelos neuropatologistas americanos pela semelhança com a variante cordoide descrita em humanos (AFIP 2008). Invasão ao parênquima foi observada nos dois casos aqui descritos, semelhantemente a outro estudo (Sturges et al. 2008).

Neste estudo, foi observada uma alta prevalência (22,7%) de meningiomas de G-III comparado a maioria dos estudos internacionais em que os G-III perfizeram 1% (Sturges et al. 2008) e 3% (Petersen et al. 2008). Isso foi consequência da alta frequência (18,2%; 4/22) do subtipo papilar aqui observada. Os meningiomas papilares são reportados esporadicamente na literatura veterinária (Koestner et al. 1999, Montoliu et al. 2006), e em outros estudos retrospectivos eles não foram observados (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008). Num estudo na Itália (Mandara et al. 2015), houve também uma alta frequência de meningiomas papilares (15,7%). Dos quatro casos de meningioma papilar, um deles apresentou critérios de malignidade como invasão intravascular que foi semelhante aos meningiomas papilares em humanos. Segundo a OMS, a taxa de metástase extracraniana de meningiomas papilares em humanos é relatada em 20% dos casos (Lopes & Vandenberg 2013).

Segundo uma revisão (Motta et al. 2011), a ocorrência de metástases de meningiomas é rara em animais domésticos e tem sido sugerido que as metástases de meningiomas são infrequentes devido à presença de intercomunicações desmossomais e interdigitações entre as células das meninges, o que

reduz a esfoliação celular. As metástases ocorreriam por via hematogênica ou pelo líquido (Long et al. 2006). A malignidade dos meningiomas G-III em cães não está apenas associada à sua capacidade de metastatizar para fora do SNC (Vandeveldt et al. 2012), embora isso possa ocorrer eventualmente (Geib 1966, Schulman et al. 1992, Pérez et al. 2005). Ela está também associada a fatores que incluem alta taxa mitótica e características citológicas malignas, para o subtipo maligno (Cantile & Youssef 2016), e alta taxa de recidiva pós-cirúrgica e um baixo tempo de sobrevivência, para o subtipo papilar (Mandara et al. 2015).

Apesar de existirem poucos trabalhos que apresentem a graduação de meningiomas de cães, a maioria concorda que o subtipo maligno é incomum (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008). Neste estudo, o principal critério de classificação do subtipo maligno foi a alta taxa mitótica (27/10cga; o critério é $\geq 20/10$ cga). Em geral, esse subtipo pode ter morfologia acentuadamente anaplásica ou indiferenciada, afastando-se da morfologia meningotelial e aproximando-se dos sarcomas, carcinomas ou melanomas (Vandeveldt et al. 2012, Cantile & Youssef 2016). No caso estudado, havia áreas pouco diferenciadas, porém havia áreas menores e focais de diferenciação meningotelial, assegurando o diagnóstico histológico de meningioma. Para meningiomas é reconhecido que o diagnóstico definitivo mais confiável é feito através exame histopatológico (Sturges et al. 2008, Motta et al. 2011).

De acordo com a literatura (Patnaik et al. 1986, Montoliu et al. 2006, Sturges et al. 2008, Vandeveldt et al. 2012, Cantile & Youssef 2016) não há predisposição por sexo em cães. Em contraste, em humanos há maior predisposição em mulheres, talvez associada a receptores esteroidais intratumorais. Nas mulheres, a grande maioria dos meningiomas são de G-I. Entretanto, meningiomas com alta graduação são mais frequentes em homens (Lopes & Vandenberg 2013). No estudo de Mandara et al. (2015), meningiomas papilares (G-III) foram mais observados em cães machos (10/16). Neste estudo, a ocorrência de meningiomas foi maior em cadelas (relação macho:fêmea de 1:2,7), semelhante ao observado por outros autores (Petersen et al. 2008, Costa 2009), sendo as fêmeas mais representadas nos de G-I (10/14), as únicas acometidas no G-II e perfizeram 3/5 no G-III.

De forma geral, como ocorre para a maioria das neoplasias, independente da origem, cães mais velhos foram os mais acometidos nos 22 casos analisados, em que 50,4% (12/22) tinham 10 anos ou mais, não diferindo de estudos anteriores (Patnaik et al. 1986, Snyder et al. 2006, Sturges et al. 2008, Costa 2009). Em humanos o subtipo papilar (G-III) é mais frequente em jovens (Lopes & Vandenberg 2013). Entretanto, num estudo de 16 cães com meningioma papilar, a média de idade foi 10 anos (cães idosos) (Mandara et al. 2015). Neste estudo, a média de idade para cães com este subtipo (e grau) foi de 8 anos (cães adultos). Para os G-I e G-II, as médias de idade foram 11 e 12 anos, respectivamente.

Meningiomas em cães são descritos comumente no Pastor Alemão (Patnaik et al. 1986, Montoliu et al. 2006, Sturges et al. 2008), Boxer (Montoliu et al. 2006, Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, Vandeveldt et al. 2012), Golden Retriever (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, Vandeveldt et al. 2012), Labrador (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008), Poodle (Marcasso et al. 2015), Collie (Petersen et al. 2008) e Terriers (Song et al. 2013). Neste estudo, cães de raça foram os mais acometidos, sendo que a raça Boxer (31,8%) foi a mais representada, seguida pelo Pastor Alemão (18,1%). É válido salientar que na população de raças de cães necropsiados no LPV-UFSM entre 1994 e 2003, as raças Pastor Alemão e Boxer ocuparam o primeiro e terceiro lugares em prevalência, respectivamente, e entre 2004 e 2013 elas ocuparam o terceiro e sexto lugares, respectivamente (Flores 2016). Apesar do número de casos analisados ser limitado, chama a atenção que de cinco casos classificados como G-III, quatro eram cães Boxer.

Por tratar-se de um sistema de classificação de meningiomas caninos adaptado de humanos, com um número ainda restrito de publicações (Petersen et al. 2008, Sturges et al. 2008, José-López et al. 2013, Mandara et al. 2015), a discussão sobre a relação entre os graus histológicos e a evolução clínica ainda permanece limitada, pois ainda não há parâmetros bem estabelecidos para o tempo médio de sobrevivência dos cães após o início dos sinais clínicos em cada grau da classificação histológica. Para humanos, há uma relação bem estabelecida neste sistema de graduação, a qual é baseada no tempo de sobrevivência pós-cirurgia e radioterapia (por exemplo, o tempo livre de recidiva de 10 anos foi de 95% para os G-I, de 56% para os G-II e inexistente para os G-III, os quais não sobreviveram a esse período) (Pizem et al. 2014). Entretanto, os dados obtidos neste estudo servem como parâmetros comparativos para estudos futuros de meningiomas em cães graduados por este sistema. Os cães com meningiomas G-I tiveram o maior tempo de sobrevivência (máximo de um ano) após a manifestação dos sinais clínicos (8/14 receberam tratamento clínico). Dos G-III, o tempo máximo de sobrevivência foi de 90 dias, sendo que 2/5 receberam tratamento clínico e dos G-II, o tempo máximo foi de 20 dias, sendo que 2/3 receberam tratamento. Não foi possível estabelecer os fatores que influenciaram na maior sobrevivência dos cães com meningiomas G-III em relação aos G-II aqui estudados, ou a influência do tratamento nessa evolução clínica. Nenhum dos cães deste estudo foi submetido a tratamento cirúrgico.

Ainda assim, algumas comparações podem ser feitas com alguns subtipos específicos. Há um estudo de oito cães com meningiomas G-III (subtipo papilar) em que os animais apenas receberam terapias de suporte e a evolução clínica variou de 1 a 90 dias (Mandara et al. 2015). Neste estudo, quatro cães com meningiomas papilares, dois que receberam e dois que não receberam tratamento, tiveram uma evolução clínica de 30 a 90 dias. Nos dois casos aqui descritos de meningiomas G-I intraespinhais, sem tratamento cirúrgico, a evolução dos sinais clínicos variou de 60 a 120 dias, sendo que, com tratamento cirúrgico, meningiomas G-I tiveram evolução de 110 a 600 dias. O único meningioma G-II intraespinhal (subtipo atípico) deste estudo teve evolução clínica de sete dias. Casos de neoplasmas semelhantes tratados cirurgicamente tiveram evolução de 300 a 540 dias (José-López et al. 2013).

A localização anatômica dos meningiomas determina a sua denominação, tais como, meningiomas intracranianos, intraespinhais, retro-bulbares e paranasais (Koestner & Higgins 2002, Vandeveldt et al. 2012). A localização dos meningiomas intracranianos foi mais prevalente na região supratentorial como as regiões olfatória, parassagital, convexidade do cérebro e parasselar, semelhante a outros estudos (Patnaik et al. 1986, Summers et al. 1995, Koestner & Higgins 2002, Snyder et al. 2006, Sturges et al. 2008), que sugerem uma correlação direta com a densidade dos vilos da aracnoide nessas áreas, como descrito em humanos (Vandeveldt et al. 2012). Num estudo de 112 casos de meningiomas em cães, não foi observada relação do grau histológico com a localização intracraniana (Sturges et al. 2008). Em contraste, os meningiomas G-II e G-III em humanos ocorrem em baixa frequência na base do crânio (Sade et al. 2007). Neste estudo, a localização parasselar foi observada em um caso de G-II e em um caso de G-III. Em outro caso de G-III a localização foi na região olfatória. Em outros estudos, apesar de não ter sido discutido o assunto, foi observada uma baixa frequência de G-II e G-III na base do crânio em cães (Mandara et al. 2010, Rissi 2015).

A localização dos três meningiomas intraespinhais neste estudo ficou restrita entre as regiões de C1 a T2 e eram intradurais/extramedulares. Em outros estudos foi observada uma relação de maior frequência de meningiomas G-I no segmento C1-C4 e os G-II eram predominantes mais caudalmente (Petersen et al. 2008, Vandeveldt et al. 2012). A maioria dos meningiomas intraespinhais humanos ocorre na região torácica. A razão dessa predileção ainda não foi estabelecida, mas em humanos as células da membrana aracnoide (encontradas dentro de proliferações aracnoides) poderiam ser as células progenitoras para os meningiomas e outros tipos de proliferações aracnoides, sendo mais comuns na coluna torácica. A distribuição das proliferações aracnoides nas meninges espinhais em cães é desconhecida (Petersen et al. 2008).

Os sinais neurológicos decorrentes de tumores no SNC dependem do tamanho, da localização e da taxa de crescimento tumoral (Costa 2009). Devido a sua cronicidade, as neoplasias causam sinais neurológicos progressivos (Summers et al. 1995). Com relação à localização intracraniana, os sinais de alteração tálamo-cortical (65%) foram os mais frequentes, como previamente observado (Costa 2009, Marcasso et al. 2015), e foram caracterizados principalmente por convulsão (76,9%). Crise convulsiva é a manifestação neurológica mais frequente em cães com neoplasmas encefálicos de qualquer origem (Bagley & Gavin 1998, Snyder et al. 2006, Costa 2009). Os meningiomas intraespinhais causaram com maior frequência sinais de ataxia proprioceptiva, déficit de propriocepção e paresia/paraplegia. Independentemente do segmento medular afetado, a localização e a extensão da lesão é que determinarão a dificuldade locomotora do animal, podendo variar de monoparesia a tetraplegia (Santos et al. 2003, Costa 2009, Marcasso et al. 2015).

CONCLUSÕES

Concluindo, este estudo permitiu estabelecer uma relação entre os três graus histológicos observados em 22 casos de meningiomas em cães com vários parâmetros clínico-epidemiológicos e patológicos, fornecendo informações úteis para um melhor conhecimento da correlação entre a graduação histológica e a evolução clínica desses neoplasmas.

REFERÊNCIAS

- AFIP 2008. Armed Forces Institute of Pathology Wednesday Slide Conference, 20:4. Retrieved april 14, 2015 from <http://www.askjpc.org/wsc/wsc_showcase2.php?id=192 >
- Bagley R.S. & Gavin P.R. 1998. Seizures as a complication of brain tumors in dogs. Clin. Tech. Small Anim. Pract. 13:179-184.
- Barnhart K.F., Wojcieszyn J. & Shorts R.W. 2002. Immunohistochemical staining patterns of canine meningiomas and correlation with published immunophenotypes. Veterinary Pathology, 39:311-321.

- Barresi V., Caffo M. & Tuccari G. 2016. Classification of Human Meningiomas: Lights, Shadows, and Future Perspectives *Journal of Neuroscience Research*. 00:00–00.
- Cantile C. & Youssef S. 2016. Nervous System, p.251-406. In: Maxie M.G. (Ed.), *Jubb, Kennedy and Palmer's Pathology of Domestic Animals: Vol.1, 6th ed.* Saunders Elsevier, Philadelphia. 797p.
- Costa R.C. 2009. Neoplasias do sistema nervoso, p.412-427. In: Daleck R.C., De Nardi A.B. & Rodaski S. (Eds), *Oncologia em Cães e Gatos*. Roca, São Paulo. 612p.
- Cullen J.M., Page R. & Misdorp W. 2002. An overview of cancer, pathogenesis, diagnosis, and management, p.3-44. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Iowa. 788p.
- Figuera R.A, Souza T.M., Silva M.C., Brum J.S., Graça D.L., Kommers G.D., Irigoyen L.F. & Barros C.S.L. 2008. Causas de morte e razões para eutanásia de cães. *Pesq. Vet. Bras*. 28:223-230.
- Flores M.M. 2016. Aspectos epidemiológicos do câncer em cães da região central do rio grande do sul: 50 anos (1964-2013). Tese de Doutorado em Medicina Veterinária, Curso de Pós-graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, RS, 90p.
- Geib L.W. 1966. Ossifying meningioma with extracranial metastasis in a dog. *Veterinary Pathology* 3: 247–253.
- Josephson G.K.A. & Little P.B. 1990. Four bovine meningeal tumors. *Can. Vet. J.* 31:700-7003.
- José-López R., De la Fuente C., Pumarola M. & Anor S. 2013. Spinal meningiomas in dogs: description of 8 cases including a novel radiological and histopathological presentation. *Can. Vet. J.* 54:948-954.
- Kreeger J.M., Templer A., Turnquist S.E., Bailey K.L., Johnson P.J. & Wilson D.A. 2002. Paranasal meningioma in a horse. *J. Vet. Diagn. Invest.* 14:322-325.
- Koestner A., Bilzer T., Fatzer R., Schulmer F.Y.S., Summer B.A. & Van Winkle, T.J. 1999. Histological classification of the tumors of the nervous system of domestic animals. p.25-26. In: Koestner A., Bilzer T., Fatzer R., Schulmer F.Y.S., Summer B.A., & Van Winkle, T.J. (Eds) *International histological classification of the tumors of domestic animals*. 2nd series, vol. V. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C.
- Koestner A. & Higgins R. 2002. Tumors of the nervous system, p.697-738. In: Meuten D.J. (Ed.), *Tumors in Domestic Animals*. 4th ed. Iowa State Press, Iowa. 788p.
- Long S. 2006. Neoplasia of the Nervous System. Retrieved april 14, 2015 from <<http://www.ivis.org/advances/Vite/braund26/chapter.asp?LA=1>>
- Lopes M.B.S. & Vandenberg S.R. 2013. Tumor of the central nervous system, p.1933-2031. In: Fletcher C.D.M. (Eds). *Diagnostic Histopathology of Tumors*. Vol.2. 4th ed. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2145p.
- Louis D.N., Ohgaki H., Wiestler O.D., Cavenee W.K., Burger P.C., Jouvett A., Scheithauer B.W. & Kleihues P. 2007. The WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol.* 114:97-109.
- Louis D.N., Perry A., Reifenberger G., Deimling A.V., Figarella-Branger D., Cavenee W. K., Ohgaki H., Wiestler O.D., Kleihues P. & Ellison D.W. 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathology*. 131:803–820.
- Mandara M.T., Pavone S., Brunetti B. & Mandrioli L. 2010. A comparative study of canine and feline meningioma classification based on the WHO histological classification system in humans. In: *Proceedings of the 22nd Symposium ESVNECVN, Bologna, 24–26 September 2009*. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 24:235-258.
- Mandara M.T., Reginato A., Foiani G., Massimo B., Poli F., Gaparineti N. & Bernardini M. 2015. Papillary meningioma in the dog: A clinicopathological case series study. *Research in Veterinary Science*. 100:213-219.
- Marcasso R.A., Moreira J.R., Valentim L.G., Bahr Arias M.V. & Bracarense A.P.F.R.L. 2015. Meningiomas em cães: aspectos clínicos, histopatológicos e imuno-histoquímicos. *Pesq. Vet. Bras*. 35:844-852.
- Mawrin C. & Perry A. 2010. Pathological classification and molecular genetics of meningiomas. *J. Neurooncology*. 99:379–391.
- Montoliu P., Anor S., Vidal E. & Pumarola M. 2006. Histological and immunohistochemical study of 30 cases of canine meningioma. *J. Comp. Pathol.* 135:200-207.
- Motta L., Mandara M.T. & Skerritt G.C. 2012. Canine and feline intracranial meningiomas: An updated review. *Vet J.* 192:153–165.
- Patnaik A.K., Kay W.J. & Hurvitz A.I. 1986. Intracranial meningioma: a comparative pathologic study of 28 dogs. *Vet. Pathol.* 23:369-373.
- Pérez V., Vidal E., González N., Benavides J., Ferreras M.C., 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., Gutmann D.H., & Reifenberger G. 2004. Molecular pathogenesis of meningiomas. *Journal of Neuro-Oncology* 70: 183–202.
- Petersen S.A., Sturges B.K., Dickinson P.J., Pollard R.E., Kass P.H., Kent M., Vernau K.M., Lecouteur R.A. & Higgins R.J. 2008. Canine intraspinal meningiomas: imaging features, histopathologic classification, and long-term outcome in 34 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22:946-953.
- Pizem J., Velnar T., Prestor B., Mlakar J. & Popovic M. 2014. Brain invasion accessibility in meningiomas is related to meningioma size and grade, and can be improved by extensive sampling of the surgically. *Clinical Neuropathology.* 33:354-363.
- Rissi D.R. 2015. A retrospective study of skull base neoplasia in 42 dogs. *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* 27:743-748.
- Sade B., Chahlavi A., Krishnaney A., Nagel S., Choi E. & Lee J.H. 2007. World Health Organization Grades II and III meningiomas are rare in the cranial base and spine. *Neurosurgery* 61: 1194– 1198.
- Santos R.P., Figuera R.A., Beckmann D.V., Brum J.S., Ripplinger A., Neto D.P., Baumhardt R. & Mazzanti A. 2012. Neoplasmas envolvendo o sistema nervoso central de cães: 26 casos (2003-2011). *Pesq. Vet. Bras.* 32:153- 158.
- Schulman F.Y., Ribas J.L., Carpenter J.L., Sisson A.F. & LeCouteur R.A. 1992. Intracranial meningioma with pulmonary metastasis in three dogs. *Vet Pathol* 29:196-202.
- Snyder J.M., Shofer F.S., Van Winkle T.J. & Massicotte C. 2006. Canine intracranial primary neoplasia: 173 cases (1986-2003). *J. Vet. Intern. Med.* 20:669-675.
- Song R.B., Vite C.H., Bradley C.W. & Cross J.R. 2013. Postmortem Evaluation of 435 Cases of Intracranial Neoplasia in Dogs and Relationship of Neoplasm with Breed, Age, and Body Weight. *J Vet Intern Med.* 27:1143–1152.
- Sturges B.K., Dickinson P.J., Bollen P.D., Koblik P.H., Kass G.D., Kortz K.M., Vernau M.F. & Knipe R.A. 2008. LeCouteur & R.J. Higgins magnetic resonance imaging and histological classification of intracranial meningiomas in 112 dogs. *J. Vet. Intern. Med.* 22:586-595.
- Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. 1995. Tumors of the central nervous system, p.351-401. In: Summers B.A., Cummings J.F. & De Lahunta A. (Eds), *Veterinary Neuropathology*. Mosby, Missouri. 527p.
- Troxel M.T., Vite C.H., Massicotte C., McLearn R.C., Van Winkle T.J., Glass E.N., Tiches D. & Dayrell-Hart B. 2004. Magnetic resonance imaging features of feline intracranial neoplasia: Retrospective analysis of 46 cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 18, 176–189.
- Vandeveld R., Higgins R.J. & Oevermann A. 2012. Neoplasia. p. 129-156. In: Vandeveld R., Higgins R.J. & Oevermann A. (Eds). *Veterinary Neuropathology Essentials of Theory and Practice*. Wiley-Blackwell, West Sussex. 212p.
- Vank T.J., Steinberg H.S., De Carlo A.J., Dayrell-Hart B., Steinberg S.A., Smith C.A. & Summers B.A. 1994. Myxoid Meningiomas of the Rostra1 Cervical Spinal Cord and Caudal Fossa in Four Dogs. *Vet Pathol* 31:468-471.

Quadro 1. Aspectos epidemiológicos, clínicos e patológicos de meningiomas em 22 cães

Caso	Sexo	Idade (anos)	Raça	Conformação do crânio	Evolução clínica (dias)/tratamento	Alteração neurológica	Localização anatômica	Subtipo histológico/Gradação
1	F	15	SRD	-	60 ^E /TCL	TC	CC	Psamomatoso/G-I
2	F	9	Rottweiler	mesocéfalos	45 ^E /TCL	TC	PA	Psamomatoso/G-I
3	F	8	Pastor Alemão	dolicocéfalos	n.o. ^E /ST	n.o.	FA	Psamomatoso/G-I
4	FC	14	Pastor Alemão	dolicocéfalos	120/ST	TC	OF	Psamomatoso/G-I
5	F	13	Pastor Alemão	dolicocéfalos	n.i. ^M /ST	TC	PA	Psamomatoso/G-I
6	M	adulto	SRD	-	n.i. ^E /ST	TC	PE	Meningotelial/G-I
7	F	12	Boxer	braquicéfalos	120 ^E /TCL	M	C6-T1	Meningotelial/G-I
8	FC	14	SRD	-	365 ^M /TCL	TC	OF	Meningotelial/G-I
9	F	12	Boxer	braquicéfalos	30 ^M /TCL	VC	TE	Transicional/G-I
10	F	9	Rottweiler	mesocéfalos	poucos dias ^M /ST	TC	OF	Transicional/G-I
11	M	5	Rottweiler	mesocéfalos	n.o. ^M /ST	n.o.	CC	Transicional/G-I
12	M	11	Boxer	braquicefalos	60 ^E /TCL	M	T2	Microcístico/G-I
13	F	10	Pastor Alemão	dolicocéfalos	n.i. ^E /TCL	TC	OF	Microcístico/G-I
14	MC	13	SRD	-	30 ^M /TCL	TC	PA	Fibroblástico/G-I
15	F	14	Dachshund	dolicocéfalos	20 ^M /TCL	TC	PE	Cordoide/G-II
16	F	10	SRD	-	13 ^E /TCL	VC	PC	Cordoide/G-II
17	F	13	SRD	-	7 ^M /ST	M	C1-C2	Atípico/G-II
18	F	8	Boxer	braquicéfalos	90 ^E /ST	VC	PC	Papilar/G-III
19	F	9	Poodle	mesocéfalos	30 ^M /TCL	TC	CC	Papilar/G-III
20	M	8	Boxer	braquicéfalos	n.i. ^E /ST	TC	PE	Papilar/G-III
21	F	7	Boxer	braquicéfalos	40 ^E /TCL	VC	TC	Papilar/G-III
22	M	8	Boxer	braquicéfalos	60 ^E /ST	TC	OF	Maligno/G-III

F: fêmea; FC: fêmea castrada; M: macho; MC: macho castrado SRD: sem raça definida; E: eutanásia; M: morte espontânea; n.i.: não informado; n.o.: não observado; TC: tálamo-cortical; M: medular; VC: vestibular central; CC: convexidade do cérebro, OF: olfatória; PE: parasselar; PA: parassagital; FA: falcino; TE: tentorial; PC ângulo ponto-cerebelar; TCL = tratamento clínico; ST = sem tratamento.

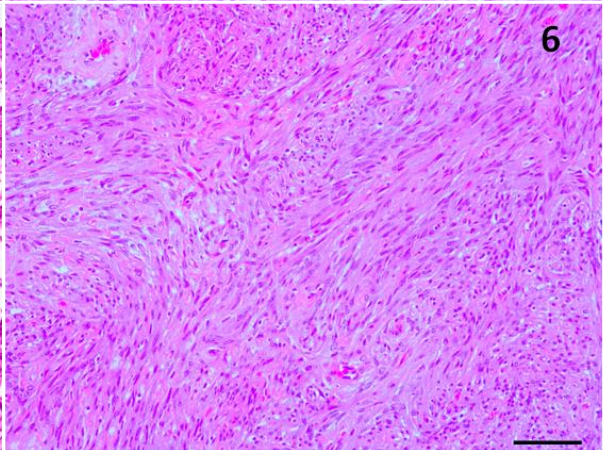
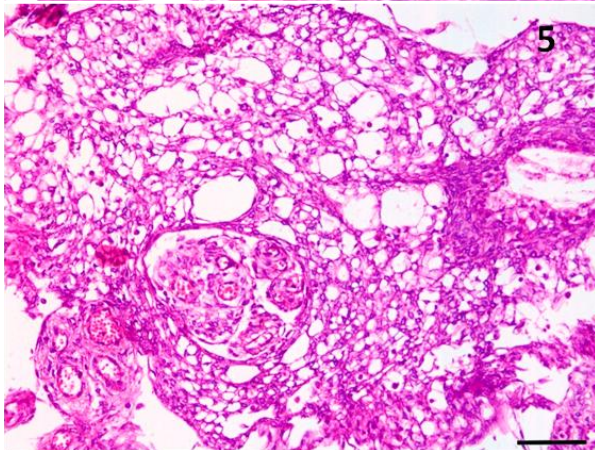
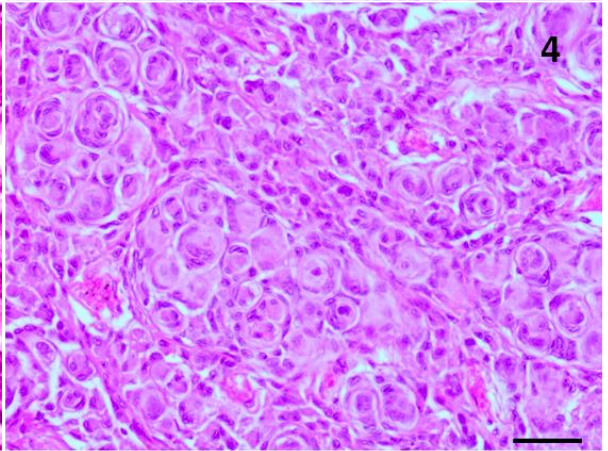
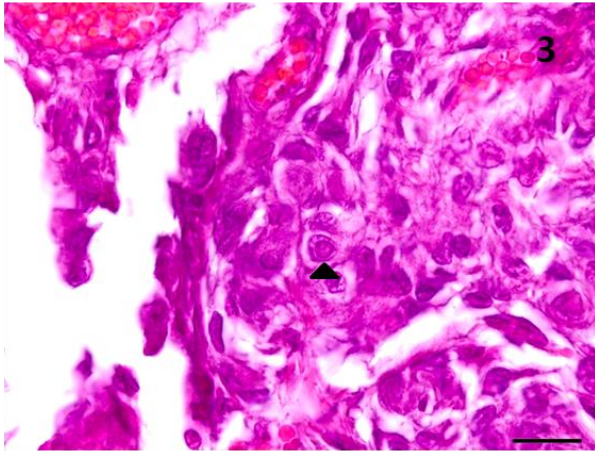
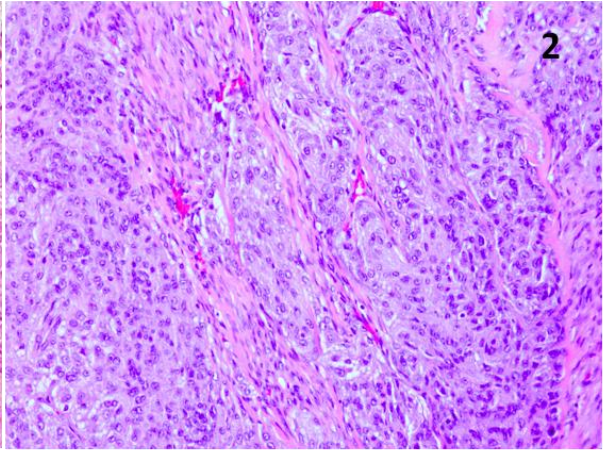
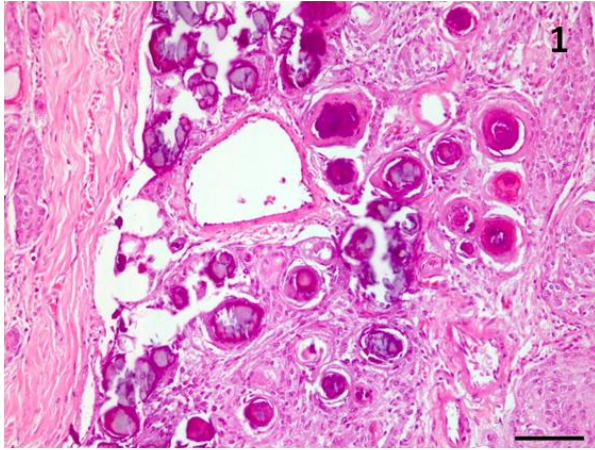
Quadro 2. Manifestações clínicas neurológicas observadas em cães com meningiomas.

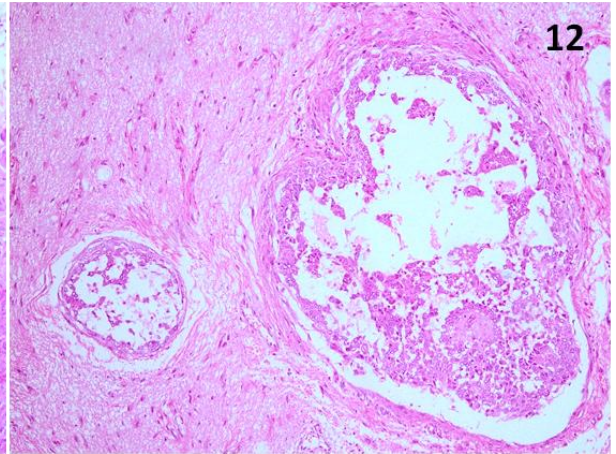
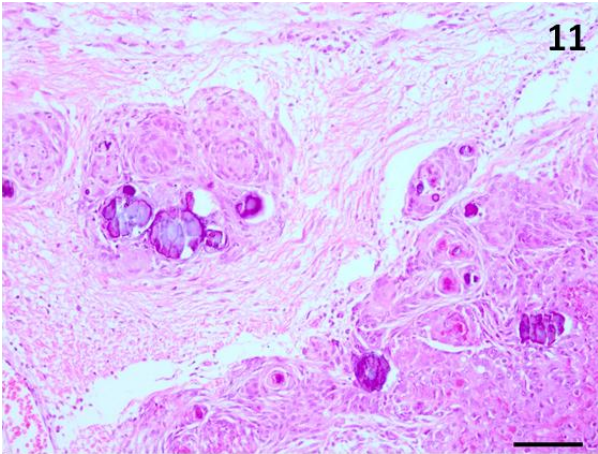
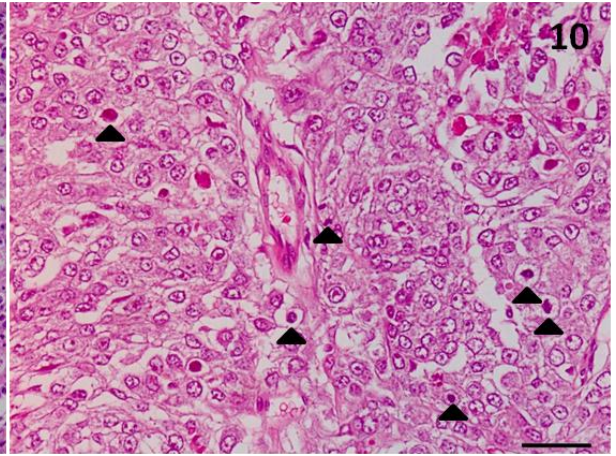
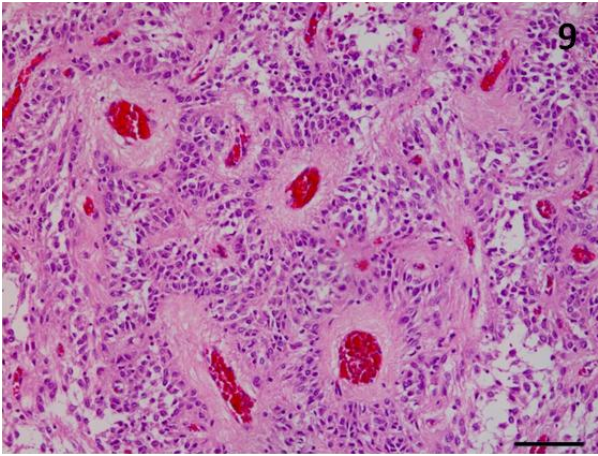
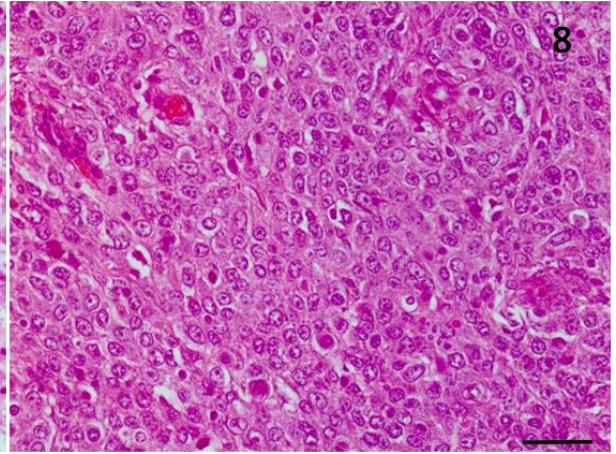
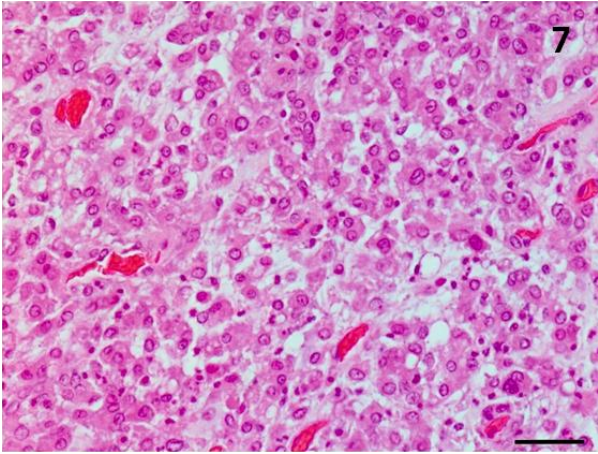
Tipos de alterações	Número de casos
Alterações tálamo-corticais (TC*)	N=13
Crise convulsiva	10/20
Ausência de reações (reação à ameaça, déficit proprioceptivo, alteração nos testes do salto e hemissalto)	7/20
Alteração do nível de consciência	5/20
Andar em círculo	3/20
Mudança de comportamento (agressividade)	2/20
Andar compulsivo	1/20
Déficit visual	1/20
Compressão da cabeça contra objetos	1/20
Alterações vestibulares centrais (VC*)	N=4
Déficit de pares cranianos (V, VII, IX, X e XII)	2/20
Ataxia (tipo vestibular)	1/20
Andar em círculos pequenos	1/20
Nistagmo (horizontal)	1/20
Déficit proprioceptivo	1/20
Alteração do nível de consciência	1/20
Alterações medulares (M*)	N=3
Ataxia (tipo proprioceptiva)	2/20
Dor à palpação do segmento afetado	2/20
Déficit proprioceptivo	1/20
Paresia/paralisia	1/20

*TC (cães 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 19, 20, 22); VC (cães 9, 16, 18, 21); M (cães 7, 12, 17).

LEGENDAS PARA AS FIGURAS

- Fig.1. Meningioma psamomatoso, grau I, com múltiplos corpos de psamoma.
- Fig.2. Meningioma meningotelial, grau I, com múltiplos lóbulos de células meningoteliais.
- Fig.3. Meningioma meningotelial, grau I, com células meningoteliais contendo pseudoinclusões (cabeça de seta).
- Fig.4. Meningioma transicional, grau I, há múltiplos espirais de células neoplásicas fusiformes.
- Fig.5. Meningioma microcístico, grau I, com múltiplas células vacuolizadas.
- Fig.6. Meningioma fibroblástico, grau I, caracterizado por feixes intercalantes de células fusiformes.
- Fig.7. Meningioma cordoide, grau II, há cordões de células epitelioides imersos em uma matriz basofílica.
- Fig.8. Meningioma atípico, grau II, com característica hiper celularidade de células pequenas e com arranjo em manto.
- Fig.9. Meningioma papilar, grau III, apresentando arquitetura pseudopapilífera.
- Fig.10. Meningioma anaplásico, grau III, células anaplásicas com numerosas figuras mitóticas (cabeças de seta).
- Fig.11. Meningioma psamomatoso, grau I, com ilhas de células neoplásicas invadindo o tecido nervoso.
- Fig.12. Meningioma papilar, grau III, êmbolos de células neoplásicas em vasos sanguíneos peritumorais.





3 CONCLUSÕES

Este estudo retrospectivo de 22 casos de meningiomas em cães permitiu concluir que:

a) Meningiomas G-I (benignos) foram os mais frequentes em cães, seguidos pelos G-III (malignos) e G-II (atípicos); os meningiomas intracranianos e de localização supratentorial foram os mais frequentes em relação às demais localizações intracranianas ou intraespinhais; os intracranianos caracterizaram-se principalmente por sinais clínicos de alteração tálamo-cortical; os intraespinhais caracterizaram-se principalmente por causarem ataxia.

b) Os meningiomas G-I caracterizaram-se por ter: o subtipo psamomatoso como o mais frequente, seguido pelos subtipos meningotelial e transicional; mais de um padrão morfológico num mesmo tumor, incluindo áreas com padrões de graus mais elevados, porém não em quantidade suficiente para alterar o grau; um terço apresentando áreas de invasão do tecido nervoso; ter um maior número de fêmeas acometidas (71,4%); uma média de idade de 11 anos; cães com raça definida como os mais acometidos; o maior tempo de sobrevivência (máximo de um ano) após a manifestação dos sinais clínicos.

c) Os meningiomas G-II caracterizaram-se por ter: o subtipo cordoide como o mais frequente seguido pelo subtipo atípico; invasão do tecido nervoso em um terço dos casos; somente fêmeas acometidas; uma média de idade de 12 anos; dois terços dos cães acometidos sem raça definida; o tempo máximo de sobrevivência de 20 dias.

d) Os meningiomas G-III caracterizaram-se por ter: o subtipo papilar como o mais frequente, seguido pelo subtipo anaplásico; invasão do tecido nervoso em 80%; um maior número de fêmeas acometidas (60%); uma média de idade de 8 anos; 80% dos cães acometidos da raça Boxer; o tempo máximo de sobrevivência de 90 dias.

REFERÊNCIAS

- ALLEN, D. J.; LOW, F. N. Scanning electron microscopy of the subarachnoid space in the dog. *J. Comp. Neur.* V. 161, p. 515-540, 1975.
- BANKS, W. L. *Histologia Veterinária Aplicada*. 2. Ed. São Paulo: 1992.
- DABBS, D. J. 2013. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and Genomic Applications*. 4. Ed. Churchill: 2013.
- EVANS, H. E. *Miller's Anatomy of the dog*. 3. Ed. Pennsylvania: 1993.
- KANE, A. J.; SUGHRUE, M. E.; RUTKOWSKI, M. J.; SHANGARI, G.; FANG, S.; MCDERMOTT, M. W.; BERGER, M. S.; PARSA, A. T. Anatomic location is a risk factor for atypical and malignant meningiomas. *American cancer society*. V. 117, p. 1272–1278, november, 2010.
- KATAOKA, S. e WAKURI, H. Anatomical study on canine arachnoid granulation. *Okajimas Folk Anat. Jpn.*, V.64, n. 4., p. 165-170, october, 1987.
- KÖNIG, E. R.; LIEBICH, H. S. 2011. *Anatomia dos Animais Domésticos*. 4. Ed. Porto Alegre: 2011.
- KLEIHUES, P.; LOUIS, D. N.; SCHEITHAUER, B. W.; RORKE, L. B.; REIFENBERGER, G.; BURGER, P. C.; CAVENEE, W. C. The WHO Classification of Tumors of the Nervous System. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*. V. 61, n. 3, p. 215-225, march, 2002.
- KÖNIG, E. R.; LIEBICH, H. S. 2011. *Anatomia dos Animais Domésticos*. 4. Ed. Porto Alegre: 2011.
- OWEN, M. C.; LAMB, C. R.; TARGETT, M. P. Material in the middle ear of dogs having magnetic resonance imaging for investigation of neurologic signs. *Veterinary Radiology and Ultrasound* V. 45, n. 2, p. 149–155, june, 2004.
- PERRY, A.; SCHEITHAUER, B. W.; STAFFORD, S. L.; LOHSE, C. M.; WOLLAN, P. C. 'Malignancy' in meningiomas: a clinicopathologic study of 116 patients. *American Cancer Society*. V. 85, n.9, p 2046-2056, dec, 1999.
- RAMOS-VARA, J. A; MILLER, M. A.; GILBREATH, E.; PATTERSON, J. S. Immunohistochemical Detection of CD34, E-cadherin, Claudin-1, Glucose Transporter 1, Laminin, and Protein Gene Product 9.5 in 28 Canine and 8 Feline Meningiomas. *Veterinary Pathology*. V. 47, n.4, p. 725-737, 2010.
- ROGERS, L.; GILBERT, M.; VOGELBAUM, M. A. Intracranial meningiomas of atypical (WHO grade II) histology. *J. Neurooncology*. V 99, p393–405, august, 2010.
- VIOLIN K.B. Neoplasias intracracianas em cães: avaliação imuno-histoquímica de marcadores de proliferação celular e expressão de p53. 2009. 90p. Dissertação Mestrado em

Patologia Experimental e Comparada, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia,
Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, 2009.