

**Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Área de Concentração em Clínica Cirúrgica**

Dissertação de Mestrado

**USO DE FLUORESCÊNCIA SÓDICA EM
TUMORES DA BASE DE CRÂNIO: UM ESTUDO
EXPERIMENTAL INTRODUTÓRIO COM
ANÁLISE QUANTITATIVA DIGITAL DE
CONTRASTE TUMORAL**

CARLOS EDUARDO DA SILVA

**Porto Alegre
2010**

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde
Área de Concentração em Clínica Cirúrgica

**USO DE FLUORESCÊINA SÓDICA EM TUMORES DA BASE DE
CRÂNIO: UM ESTUDO EXPERIMENTAL INTRODUTÓRIO
COM ANÁLISE QUANTITATIVA DIGITAL DE CONTRASTE
TUMORAL**

CARLOS EDUARDO DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. DR. JEFFERSON LUIS BRAGA DA SILVA

CO-ORIENTADOR: PROF. DR. VINICIUS DUVAL DA SILVA

Dissertação apresentada à Pontifícia Universidade
Católica do Rio Grande do Sul para obtenção do
título de Mestre em Medicina e Ciências da Saúde
Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Porto Alegre
2010

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

S586u Silva, Carlos Eduardo da

Uso da fluoresceína sódica em tumores da base do crânio: um estudo experimental introdutório com análise quantitativa digital de contraste tumoral / Carlos Eduardo da Silva. Porto Alegre: PUCRS, 2010.

60 f.: il. gráf. tab. Inclui artigo de periódico já publicado: Silva CE, Silva JLB, Silva VD. Use of sodium fluorescein in skull base tumors. Surg Neurol Int. 2010;1:70-4.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Luís Braga da Silva.

Coorientador: Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva.

Dissertação (Mestrado)—Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Área de Concentração: Clínica Cirúrgica.

1. FLUORESCÉINA. 2. NEOPLASIAS DA BASE DO CRÂNIO/cirurgia. 3. MEIOS DE CONTRASTE. 4. ESTUDOS EXPERIMENTAIS. 5. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 6. GRUPOS CONTRÔLE. I. Silva, Jefferson Luís Braga da. II. Silva, Vinicius Duval da. III. Título.

C.D.D. 617.695

C.D.U. 616.9949:547.633 (043.3)

N.L.M. WE 707

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

CARLOS EDUARDO DA SILVA

**USO DE FLUORESCÊNCIA SÓDICA EM TUMORES DA
BASE DE CRÂNIO: UM ESTUDO EXPERIMENTAL
INTRODUTÓRIO COM ANÁLISE QUANTITATIVA
DIGITAL DE CONTRASTE TUMORAL**

**Dissertação apresentada como requisito
para obtenção do grau de Mestre pelo
programa de Pós-Graduação da
Faculdade de Medicina da Pontifícia
Universidade Católica do Rio Grande do
Sul**

Aprovada em 03 de janeiro de 2011.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Plínio Carlos Baú (HSL/PUCRS)

Dr. Lúcio Fillmann (HSL/PUCRS)

Dr. Gustavo Franco Carvalhal (PUCRS)

Ao meu filho Artur
Tu me ensinaste o verdadeiro significado da palavra amor

À minha mulher, Eleonora
Pelo que representas na minha vida

À minha mãe, Magda
Meu modelo de força, determinação e segurança

AGRADECIMENTOS

À minha mulher, Eleonora, por dividir todos os momentos reais de dificuldades, pelo suporte afetivo e estrutural. Naquele dia, no corredor da anatomia, mudaste minha vida. Uma ponte que jamais se desfaz. Sem ti, nada.

Ao meu filho Artur, por suportar muitas vezes a minha ausência em função da neurocirurgia. No caminho, se precisares, sobe nos meus ombros para descansares e olhares para frente, onde serás ainda mais feliz. Amor incondicional.

Aos meus pais, Elismar e Magda, pelo esforço para oferecer a mim um caminho com várias possibilidades. Por nunca desistirem. Obrigado. Sempre por causa de vocês.

Ao meu irmão Paulo, pela amizade verdadeira. Saudade. Fecho os olhos e está tudo lá.

À minha tia Vera, pelo carinho e suporte sempre que precisei. Gratidão eterna.

Aos meus sogros, Carlos e Walquiria, pela compreensão e disponibilidade em todos os momentos difíceis.

Aos meus professores, pelos ensinamentos e correções.

Ao Dr. Cesar Borges, por ter sido o responsável pela minha descoberta da medicina e da neurocirurgia.

Ao Dr. Paulo Freitas, por ter acreditado em mim e permitido a possibilidade de aprender neurocirurgia. Primeiro a me ensinar o tratamento dos tumores cerebrais. Nossas discussões sempre me proporcionaram crescimento.

Ao Dr. Ossama Al-Mefty, por ter me ensinado os primeiros passos da cirurgia da base de crânio. Sua generosidade e determinação são exemplos eternos. Seu trabalho modificou minha percepção do que é possível.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Jefferson Luis Braga da Silva, por ouvir minhas dúvidas e oferecer o caminho para buscar as respostas. Professor, obrigado por abrir a porta.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Vinicius Duval da Silva, por me ensinar uma forma de medir o que se vê.

Ao Prof. Dr. Mario Wagner, por despertar o censo crítico em relação à ciência. Ou é ciência ou vamos tomar um café.

Aos meus colegas de equipe, Dr. Paulo Freitas e Dra. Alicia Del Carmen Becerra Romero, pelo apoio e pelo trabalho. Nada se faz sem uma equipe.

Aos pacientes com tumores de base de crânio e seus familiares, os quais enfrentando suas doenças, medos e incertezas, confiaram em mim. Seus sofrimentos e coragem impulsionam a necessidade de melhorar sempre.

RESUMO

USO DE FLUORESCEÍNA SÓDICA EM TUMORES DA BASE DE CRÂNIO: UM ESTUDO EXPERIMENTAL INTRODUTÓRIO COM ANÁLISE QUANTITATIVA DIGITAL DE CONTRASTE TUMORAL

Objetivo: Os autores apresentam o primeiro estudo com o uso de Fluoresceína Sódica (FS) para contrastar tumores da base do crânio e realizam uma análise quantitativa digital do contraste tumoral. O estudo tem por objetivo observar o grau de contraste tumoral pela FS.

Métodos: Foi realizado um estudo experimental prospectivo com controle intragrupo, incluindo seis pacientes com lesões da base do crânio. Fotografias digitais foram realizadas antes e após a administração sistêmica de FS, utilizando a mesma fonte de iluminação do campo microcirúrgico. As fotografias pré e pós injeção de FS foram analisadas por um software, o qual calculou o comprimento de onda da FS nas respectivas imagens.

Resultados: O grupo de tumores foi constituído por: 1 schwannoma vestibular, 3 meningiomas, 1 craniofaringeoma e 1 adenoma de hipófise. O contraste dos tumores pela FS foi fortemente positivo. A análise digital das fotografias, considerando os comprimentos de onda pré e pós injeção de FS, apresentou $p=0,028$ (Teste T de Wilcoxon).

Conclusões: O contraste dos tumores pela FS foi consistente. Os resultados introdutórios sugerem a possibilidade de uso da FS como uma ferramenta adjuvante para a cirurgia da base de crânio. Estudos complementares são necessários para definir aplicação clínica da FS em tumores da base do crânio.

Palavras-chave: tumores de base de crânio, fluoresceína sódica, cirurgia guiada por fluorescência

ABSTRACT

USE OF SODIUM FLUORESCEIN IN SKULL BASE TUMORS: AN INTRODUCTORY EXPERIMENTAL STUDY WITH QUANTITATIVE DIGITAL ANALYSIS OF TUMORS ENHANCEMENT

Objective: The authors present the first study with the use of sodium fluorescein (SF) to enhance skull base tumors and performed a quantitative digital analysis of the tumors enhancement. The study intends to observe the grade of tumor enhancement by SF.

Methods: A prospective experimental within-subjects study design was performed including six patients with skull base lesions. Digital pictures were obtained before and after the SF systemic injection, using the same light-source of the microsurgical field. The pictures were analyzed by software, which calculated the wavelength of the sodium fluorescein pre and post injection.

Results: The group of tumors was composed as it follows: 1 vestibular schwannoma, 3 meningiomas, 1 craniopharyngioma and 1 pituitary adenoma. The SF enhancement in all tumors was strongly positive. The digital analysis of the pictures, considering the SF wavelength pre and post injection, presented $p=0.028$ (Wilcoxon T test).

Conclusions: The enhancement of the tumors by SF was consistent and evident. The introductory results suggest the possibility of using SF as an adjuvant tool for the skull base surgery. Further studies should test the clinical application of the SF in skull base tumors.

Key-words: cranial base tumors, sodium fluorescein, and fluorescence-guided surgery

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 : Adenoma de hipófise, pré-injeção de FS

Figura 2: Adenoma de hipófise, pós-injeção de FS

Figura 3: Craniofaringeoma, pré-injeção de FS

Figura 4: Craniofaringeoma, pós-injeção de FS

Figura 5: Meningeoma da clinóide anterior, pré-injeção de FS

Figura 6: Meningeoma da clinóide anterior, pós-injeção de FS

Figura 7: Meningeoma da asa do esfenóide, pré-injeção de FS

Figura 8: Meningeoma da asa do esfenóide, pós-injeção de FS

Figura 9 : Schwannoma vestibular, pré-injeção de FS

Figura 10: Schwannoma vestibular, pós-injeção de FS

Figura 11: Meningeoma petroclival, pré-injeção de FS

Figura 12: Meningeoma petroclival, pós-injeção de FS

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores correspondentes à área com comprimento de onda da fluoresceína sódica pré e pós administração do corante.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

BHE	Barreira hemato-encefálica
CEP	Comissão de Ensino e Pesquisa
FAMED	Faculdade de Medicina
FDA	Food and Drug Administration
FS	Fluoresceína Sódica
g	grama
mg	miligrama
mg/Kg	miligrama por quilo
ml	mililitro
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
USA	Estados Unidos da América do Norte
%	Por cento

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVO	17
3. REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 FLUORESCEÍNA SÓDICA	18
3.2 FLUORESCEÍNA SÓDICA NA NEUROCIRURGIA	19
3.3 HISTÓRIA DA CIRURGIA DA BASE DO CRÂNIO	20
3.4 ASPECTOS DA ANATOMIA DA BASE DO CRÂNIO	23
3.4.1 ASPECTOS GERAIS	23
3.4.2 FOSSA ANTERIOR	23
3.4.3 FOSSA MÉDIA	24
3.4.3.1 SEIO CAVERNOSO	25
3.4.4 FOSSA POSTERIOR	25
4. METODOLOGIA	27
4.1 DELINEAMENTO	27
4.2 AMOSTRAGEM	27
4.3 SELEÇÃO	27
4.4 TÉCNICA FOTOGRÁFICA	28
4.5 ANÁLISE DIGITAL DAS IMAGENS	28
5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
6. RESULTADOS	31
7. DISCUSSÃO	46
8. CONCLUSÕES	49
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
10. ANEXOS	55
10.1 CÓPIA ARTIGO PUBLICADO NO PERIÓDICO SURGICAL NEUROLOGY INTERNATIONAL	55

1. INTRODUÇÃO

Os tumores da base do crânio representam um grande desafio da especialidade neurocirúrgica, em função da complexidade anatômica da região e da dificuldade de acesso através das estruturas neurovasculares existentes nesta área específica. Durante o desenvolvimento da especialidade no século passado, as patologias tumorais desta região representavam um grupo de pacientes considerados inoperáveis ou de prognóstico obrigatoriamente reservado. Após a segunda metade da década de 70, começaram a surgir as primeiras publicações versando sobre a sistematização dos estudos de microanatomia neurocirúrgica, que trouxeram a divulgação de novos detalhes técnicos para a compreensão mais adequada das relações na base do crânio. Durante a década de 80, inúmeros serviços ao redor do mundo desenvolveram e publicaram técnicas específicas para abordagem à base de crânio, com o surgimento de centros de referência e de uma subespecialidade dentro da neurocirurgia, a cirurgia da base de crânio.

Os resultados cirúrgicos apresentaram melhorias significativas em termos de extensão das ressecções e diminuição da mortalidade naqueles casos localizados em áreas consideradas inabordáveis como o seio cavernoso, região clival e petroclival. O número de serviços com cirurgiões habilitados a realizar estas intervenções cresceu nos Estados Unidos, Europa e Japão, durante as décadas de 80 e 90, sendo que, progressivamente, esta especialidade se consolidou ao redor do mundo.

Atualmente, os avanços tanto das técnicas microcirúrgicas, quanto dos equipamentos e tecnologias associadas para o manejo destas patologias complexas oferecem alternativas que melhoraram os prognósticos a ponto de se promover uma série de questionamentos quanto à definição do que é considerado sucesso no tratamento destes pacientes. Seria a remoção radical das lesões? Seria a ausência de novos déficits neurológicos acrescidos pela modalidade terapêutica? Seria o controle da recidiva ou recorrência tumoral? No entanto, é consenso que o desafio maior é manter a qualidade de vida destes pacientes com o melhor controle possível dos diversos tumores que acometem a base do crânio.

Durante o tratamento cirúrgico destas lesões, os principais obstáculos estão na diferenciação dos limites entre as neoplasias e as estruturas vasculares e nervosas. O plano de dissecação entre o tumor e os nervos cranianos e os ramos arteriais e venosos

depende evidentemente da visualização destas estruturas o que, muitas vezes, não é possível ou envolve a identificação indireta com o auxílio de técnicas transoperatórias de monitorização neurofisiológica. Por sua vez, a preservação destas estruturas anatômicas impacta diretamente a morbimortalidade destas complexas abordagens. As lesões das artérias carótidas e seus ramos implicam em déficits neurológicos graves ou lesões incompatíveis com a vida. Da mesma forma, os sistemas de drenagem venosa superficial e profunda do cérebro e da base do crânio devem ser preservados com o máximo de atenção. Os nervos cranianos, estruturas muito sensíveis à manipulação do ponto de vista funcional, quando lesados de forma inadvertida ocasionam déficits muito significativos que comprometem os aspectos funcionais e cosméticos dos pacientes.

A utilização da fluoresceína sódica (FS) como um corante transoperatório em cirurgia do sistema nervoso central, auxiliando a localização dos tumores cerebrais foi descrita inicialmente por Moore et al. em 1948. (1) Desde então, a utilização desta substância para o auxílio da ressecção dos tumores cerebrais não foi utilizada rotineiramente nos anos seguintes, por apresentar variações no padrão de distribuição do corante, por dificuldades técnicas de avaliação da extensão da ressecção tumoral após a cirurgia e por dúvidas quanto ao impacto que a ressecção de certos tipos tumorais poderia ter na sobrevivência dos pacientes. No entanto, nas últimas décadas, com o desenvolvimento das modernas tecnologias de neuroimagem, com delimitações tumorais progressivamente mais precisas, tanto no período pré-operatório quanto após a intervenção cirúrgica e a determinação da importância do papel das remoções radicais de certas lesões tumorais, ocorreram novas publicações com a aplicação da FS e de outras substâncias com propriedades fluorescentes para o auxílio das remoções de tumores cerebrais, em especial os gliomas. (2,3,4,5,6,7)

Apesar do trabalho original de Moore et al. (1) ter relatado o uso da FS em uma série composta por um grupo heterogêneo de tumores, dentre eles os gliomas, meningiomas, neurinomas do acústico, ependimomas, colesteatomas entre outros, os gliomas foram os tumores nos quais se aplicaram os meios de fluorescência para o auxílio da ressecção tumoral, durante as abordagens microcirúrgicas das lesões. Os índices de ressecção total das lesões foram superiores aos apresentados por aqueles pacientes submetidos a intervenção sem o uso da FS em uma série de casos recentemente publicada por Shinoda et al. (5)

Entretanto, o uso da fluoresceína sódica não foi descrito, até o presente momento, em cirurgia dos tumores da base do crânio. Para as patologias que acometem este sítio anatômico específico, sua utilização limita-se à investigação das fistulas de líquido que ocorrem como complicação destes procedimentos, com o objetivo de identificação do trajeto da fistula.

Os tumores que mais frequentemente acometem a base do crânio são os meningiomas, adenomas, schwannomas, cordomas, condrosarcomas, craniofaringeomas e metástases. A incidência varia de acordo com o subtipo histológico e faixa etária, porém são lesões raras. Os meningiomas correspondem a 20% das lesões intracranianas, sendo que 40% ocorrem na base do crânio. Os adenomas de hipófise correspondem de 7 a 15 % dos tumores intracranianos, os cordomas de 0,1 a 1 % das lesões intracranianas e o schwannoma trigeminal 0,36% dos tumores intracranianos. (8)

A hipótese de que estes tumores possam realmente ser corados pela fluoresceína sódica, como indicado no trabalho pioneiro de Moore, e a administração da substância especificamente para os tumores da base de crânio poderia representar uma ferramenta importante para o auxílio da remoção cirúrgica dessas lesões. A captação da FS poderia proporcionar um contraste significativo entre a massa tumoral e os nervos cranianos envolvidos pelas neoplasias, possibilitando um manejo microcirúrgico mais eficiente e seguro, permitindo uma preservação anatômica e funcional destas estruturas, o que poderia representar uma menor morbidade pós-operatória, com grande impacto na qualidade de vida dos pacientes acometido por estas patologias.

A fluoresceína sódica é um produto de fácil acesso, baixo custo, com utilização endovenosa padrão em especialidades médicas como a oftalmologia e a neurocirurgia, sendo uma ferramenta de amplo alcance, que poderia ser utilizada em qualquer serviço independente das condições financeiras e estruturais dos mesmos.

Este trabalho visa avaliar de forma pioneira a utilização desta substância neste subgrupo complexo de patologias.

2. OBJETIVO

Avaliar quantitativamente a captação da fluoresceína sódica pelos tumores da base de crânio.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 FLUORESCEÍNA SÓDICA

A fluoresceína é um xanteno, que na forma de seu sal sódico, também conhecida como uranina ($C_{20}H_{10}O_5Na_2$) ou fluoresceína sódica, é um corante proteico, com características fluorescentes. Foi sintetizada pela primeira vez pelo químico alemão Johann Friedrich Wilhelm Adolf von Baeyer, sendo que seu nome deriva da coloração amarelo-esverdeada que adquire em solução alcalina. (9)

Apresenta peso molecular de 376, seu ponto de fusão é de 314-316 graus Celsius e é apresentada como sólido de cor alaranjada escura. Pouco solúvel em água, mesmo em sua apresentação sódica, sendo solúvel em álcool. Sua molécula é altamente fluorescente sendo que a excitação ocorre a 494 nm e a emissão a 521 nm. No espectro de luz azul, com comprimento de onda entre 465 e 490 nm, ela absorve energia. No espectro da luz verde, entre 520 e 530 nm ela emite luz. (10,11,12,13,14,15,16)

A fluoresceína é utilizada na determinação de bromo, formando a eosina de coloração rosa. Igualmente utilizada para determinação de iodo, formando a eritrosina de cor rosa-arroxeadada. A eosina é largamente utilizada como corante microscópico para a identificação de um grupo específico de leucócitos no sangue, os eosinófilos. Utilizada também na indústria para coloração de lãs, seda e cosméticos. A eritrosina, por sua vez, é aplicada em dentifrícios para identificação de placas bacterianas e em coloração de alimentos. (10,11,12,13,14,15,16)

A FS é utilizada como corante para o estudo de uma série de tecidos, com principal aplicação na oftalmologia. Inúmeros estudos neste campo são encontrados na literatura, com a aplicação tópica para avaliação da córnea, além de aplicações endovenosas para cirurgias do vítreo e da retina. Também são realizadas angiografias da retina através da aplicação endovenosa da fluoresceína sódica. Nestes casos é comum a utilização de filtros de luz azul para excitar a FS. (12)

Estudos para análise da permeabilidade de barreira têm sido realizados com a utilização da FS. (13)

Uma série de fatores interferem com as características fluorescentes e com a absorção da FS, tais como pH, impurezas e concentração da apresentação.

(10,11,12,13,14,15,16)

Por se tratar de um marcador proteico, deve ser utilizada sempre com precaução em organismos vivos. Reações de atopia, com repercussões graves do tipo anafilaxia e choque, são raras. No entanto, é recomendável que sempre se utilize a substância com um adequado sistema de suporte médico disponível, preparados para medidas de tratamento de emergência. A administração repetida do corante, pode provocar uma resposta imune do organismo. A resposta imunológica é cumulativa, portanto os pacientes devem receber um número mínimo de aplicações, sempre com o cuidado de não acrescentar riscos e morbidades desnecessários aos mesmos. (17,18)

Quando se administra FS por via intravenosa, 80% da substância se liga às proteínas plasmáticas e não são visíveis. Os 20% restantes, circulam livres e são responsáveis pela fluorescência visível. (17,18)

A FS é eliminada na urina, porém a pele e as mucosas apresentam nítidas impregnações pelo corante, quando administrado por via endovenosa, sendo fundamental a orientação tanto dos pacientes quanto da equipe assistencial, sobre esta reação, com o objetivo de evitar exames e intervenções induzidas pela pigmentação amarelada característica do corante. A eliminação na urina ocorre durante um período de 24 a 36 horas (1,2,3,17,18) da mesma forma deve ser prevista junto ao paciente e equipe, por apresentar uma intensa coloração amarelo-esverdeada durante o período de eliminação do contraste.

No Brasil, a FS apresenta o seguinte registro regulamentado pelo MS/ANVISA: 10172470003.

3.2 FLUORESCÉINA SÓDICA NA NEUROCIRURGIA

Em 1948, George E. Moore, Willian T. Peyton, Lyle A. French e Walter W. Walker, publicaram um estudo pioneiro com a aplicação da fluoresceína sódica, intitulado “The clinical use of fluorescein in neurosurgery”. (1) Neste trabalho, eles analisaram um grupo de 46 pacientes com diagnóstico clínico de tumor cerebral, onde após a administração intravenosa de FS realizaram biópsias e exame anatomopatológico das amostras, com 44 resultados positivos para neoplasia no tecido avaliado, obtido da região corada pela substância. Um grupo heterogêneo de tumores foi incluído neste estudo, com diagnósticos histológicos de meningioma,

neurinoma do acústico (atualmente classificado como schwannoma vestibular), astrocitoma, glioblastoma multiforme, metástases, ependimoma, angioblastoma, adenoma, além de lesão não neoplásica tuberculoma.

Após um hiato de aproximadamente 40 anos, novos trabalhos foram publicados com a utilização da FS como adjuvante no tratamento cirúrgico dos gliomas. Nestes tumores, a cito-redução desempenha um papel fundamental na terapêutica, impactando de forma significativa na sobrevida dos pacientes. A utilização do corante auxiliou na melhora da ressecção cirúrgica, na medida em que estabeleceu uma margem mais evidente entre o tecido neoplásico e o parênquima cerebral normal, sem a necessidade de qualquer equipamento adicional ou fonte de iluminação diferente daquela utilizada na microcirurgia convencional. Estes achados foram confirmados através do exame histopatológico comparativo das regiões ressecadas, sendo evidenciada a presença de neoplasia glial na área com presença do corante e tecido cerebral normal nas áreas com ausência de captação. (2,3)

3.3 HISTÓRIA DA CIRURGIA DA BASE DO CRÂNIO

A cirurgia da base do crânio é uma abordagem complexa das patologias do assoalho das fossas cranianas anterior, média e posterior, além das regiões profundas da face que mantêm relação com a base do neurocrânio e a junção crânio-cervical. Esta especialidade envolve a interação em pelo menos outras três áreas, sendo a neurocirurgia, a neuro-otologia e a cirurgia de cabeça e pescoço. Com frequência, o cirurgião plástico com especialização em reconstrução é acionado, especialmente naqueles casos onde a confecção de retalhos livres se faz necessária para a reconstrução da base craniana.

Até um passado recente, as ressecções das lesões da base do crânio eram limitadas pelo pouco entendimento das características anatômicas e fisiológicas das estruturas que constituíam os limites tradicionais entre a cirurgia de cabeça e pescoço e a neurocirurgia. Preocupações pertinentes quanto à morbimortalidade e à reconstrução da base de crânio, determinavam padrões conservadores de manejo cirúrgico destas patologias.

No início do século XX, os pioneiros Cushing, Schloffer e Hirsch, foram os primeiros a abordar a base de crânio, através de rotas craniofaciais, quando realizaram

a abordagem transnasal para a sela túrsica. Cushing utilizou esta rota por aproximadamente 15 anos, quando por prováveis problemas relacionados à infecção, passou a utilizar a via transcraniana. Em 1952, Hirsch publicou um artigo com sua experiência em 425 casos operados pela via transnasal. (19)

A história da cirurgia craniofacial moderna começa em 1941, com a ressecção de um tumor orbitário, realizada por Dandy, através de uma abordagem da fossa anterior, estendida até o etmóide. Em 1954, foi publicado por Klopp, Smith e Williams o primeiro artigo onde um câncer de seio frontal foi ressecado por incisões transcranianas e transfaciais. (19, 20)

O desenvolvimento do microscópio cirúrgico binocular, por Holmgren em 1922, foi um marco importante para o tratamento da surdez. No entanto, foi na década de 1960 que o microscópio cirúrgico passou a ser implementado com regularidade nos EUA, para a realização das cirurgias da base do crânio. Nesta mesma época, desenvolveram-se vários motores de alta rotação, com brocas acopladas (“drills”) que possibilitaram a melhora significativa das ressecções ósseas para a confecção das abordagens apropriadas para a base do crânio. (19,20)

Em 1961, Willian House realizou a primeira ressecção de um neurinoma do acústico (mais tarde denominado como schwannoma vestibular) através da abordagem pela fossa média. Foi o pioneiro da neuro-otologia e formou com o neurocirurgião John B. Doyle uma das primeiras equipes de cirurgia da base do crânio. (19,20)

Em 1963, Gerard Guiot foi o neurocirurgião que utilizou pela primeira vez o endoscópio para uma abordagem transesfenoidal. No entanto, a iluminação era ainda precária naqueles equipamentos e a técnica não se sustentou. (20)

Em 1965, Parkinson publicou uma abordagem para a porção intracavernosa da artéria carótida, com considerações anatômicas e relato de caso. (19,20)

Em 1967, Hardy estabeleceu a rota transesfenoidal para a abordagem da sela túrsica, utilizando o microscópio cirúrgico. (20)

Em 1977, Ugo Fisch descreveu sua abordagem para a ressecção dos tumores do glômus jugular, através da fossa infratemporal. Também em 1977, Gardner e colaboradores descreveram a abordagem transcervicomastóide para os tumores do glômus jugular. (19,20)

No final da década de 1970, Apuzzo e colaboradores, assim como Bushe e Halves, reintroduziram o uso do endoscópio para o auxílio das ressecções

microcirúrgicas por via transesfenoidal. (20)

Em 1983, Dolenc descreveu o reparo microcirúrgico das lesões vasculares intracavernosas. (19,20)

Schramm e Sekhar, em 1987, publicaram uma tática de tratamento de tumores benignos e malignos da mesma região, com modificações a partir do acesso infratemporal de Fisch. No mesmo ano, Sekhar e colaboradores publicaram um estudo anatômico das abordagens ao seio cavernoso, com especial atenção para as reconstruções vasculares e neurais. (19,20)

Em 1988, Al-Mefty e Smith publicaram um trabalho extenso sobre a cirurgia dos tumores do seio cavernoso. Importante salientar que, até aquele momento histórico, o seio cavernoso era considerado inviolável (“no man’s land”). Estes cirurgiões, durante esta década, romperam este paradigma e mostraram que a cirurgia do seio cavernoso era possível, segura e efetiva. (19,20)

No início da década de 1990, a associação entre neurocirurgiões e otorrinolaringologistas permitiu que o endoscópio fosse utilizado como único equipamento para a visualização durante a ressecção de tumores intraselares, por via transesfenoidal. Em 1992, Jankowski relatou três casos de abordagem puramente endoscópica transetmoidal e transesfenoidal para a sela túrsica. Em 1996, Carrau e colaboradores descreveram a abordagem endonasal endoscópica para a sela túrsica. Paolo Cappabianca and Enrico de Divitiis introduziram o termo “functional endoscopic pituitary surgery” em 1998. (20)

Recentemente, durante a década de 2000, vários estudos têm sido publicados com a utilização da endoscopia para a ressecção de lesões complexas da base do crânio, em diferentes departamentos de neurocirurgia de todos os continentes. O grupo de Pittsburgh, através das publicações de Kassan, Snyderman, Carrau e colaboradores, ampliaram sistematicamente a utilização da endoscopia na base do crânio. A compreensão da anatomia da região, especialmente considerando as suas relações no plano coronal, associadas a experiência já estabelecida, com a utilização das modernas técnicas de endoscopia em cirurgias dos seios paranasais, tornaram a endoscopia da base do crânio uma ferramenta importante para o manejo destas patologias. (20)

3.4 ASPECTOS DA ANATOMIA DA BASE DO CRÂNIO

3.4.1 ASPECTOS GERAIS

A anatomia óssea do crânio é dividida em neurocrânio e esplanocrânio. O neurocrânio, por sua vez, é constituído pela calvária e a base do crânio. A base do crânio, apresenta a superfície endocraniana, aquela em contato com o cérebro, e a superfície exocraniana que mantém relações com a cavidade nasal, seios paranasais, órbitas, fossa infratemporal, fossa pterigopalatina, faringe, espaço parafaríngeo e porção infrapetrosa. (21) Ambas superfícies apresentam comunicações através de forames, canais e fissuras, através dos quais transitam inúmeras estruturas neurovasculares importantes. Estas superfícies apresentam três divisões: porção anterior, porção média e porção posterior, as quais, na face endocraniana, correspondem as fossas anterior, média e posterior. O limite entre a fossa anterior e a média é dado pela crista esfenoideal, que é a borda posterior da asa menor do esfenóide. O limite entre a fossa média e a fossa posterior é dado pela crista petrosa, que é a borda superior da porção petrosa do osso temporal. (21)

3.4.2 FOSSA ANTERIOR

A fossa anterior, na porção endocraniana, é formada pelos ossos etmóide, esfenóide e frontal. É dividida em porções medial e lateral. A porção medial é constituída pela *crista galli* e lâmina cribiforme do osso etmoidal e pelo *planum* esfenoideal. Esta porção cobre a região superior da cavidade nasal e o seio esfenoideal. A porção lateral da fossa anterior cobre as órbitas e o canal óptico e é formada pelos ossos frontal e asa menor do esfenóide até as clinóides anteriores.

A fossa anterior tem relação com o lobo frontal, na porção medial relaciona-se com os giros retos e na porção lateral com os giros orbitais.

Através dos canais ópticos cruzam os nervos ópticos e artérias oftálmicas. Através da lâmina cribiforme cruzam os filamentos do nervo olfatório em relação com o bulbo olfatório.

3.4.3 FOSSA MÉDIA

A fossa média, na porção endocraniana, é constituída pelos ossos esfenóide e temporal, sendo dividida em porção medial e lateral. A porção medial é formada pelo corpo do esfenóide que contém o tubérculo da sela, a fossa pituitária, o sulco carotídeo, as clinóides média e posterior e o dorso da sela, além do seio cavernoso. A porção lateral é formada pelas asas maior e menor do esfenóide e pelo osso temporal. Na parte anterior e lateral, as asas maior e menor do esfenóide são separadas pela fissura orbitária superior. A asa menor se conecta ao corpo do esfenóide através de duas raízes que delimitam o canal óptico, através do qual passa o nervo óptico. A raiz inferior (“optic strut”) separa o canal óptico da fissura orbitária superior. A asa maior do esfenóide constitui a maior parte do assoalho da fossa média, sendo articulada com as porções escamosa e petrosa do osso temporal, as quais completam a porção lateral da fossa média. Ainda na porção lateral anterior, a fissura orbital superior oferece passagem aos nervos cranianos óculo-motor, troclear, ramo oftálmico do trigêmeo, abducente, além das veias oftálmicas superior e inferior e de um ramo arterial meníngeo recorrente. Os ramos maxilar e mandibular do trigêmeo, passam através dos forames redondo e oval respectivamente, ambos localizados na asa maior do esfenóide. A face superior do osso petroso apresenta a impressão do trigêmeo, próximo ao ápice petroso, onde se localiza o cavo de Meckel. O nervo abducente passa medialmente ao gânglio trigeminal. A artéria carótida interna transita com trajeto superior e anterior, látero-medial, no canal carotídeo, acompanhada dos nervos simpáticos, em direção ao seio cavernoso. Uma elevação óssea, na face anterior da porção petrosa, chamada eminência arqueada, indica a posição do canal semicircular anterior localizada imediatamente abaixo desta proeminência. Anteriormente à eminência arqueada, localiza-se o sulco do nervo petroso maior dirigindo-se ao forame lácero. O nervo petroso menor localiza-se em um sulco lateral ao nervo petroso maior. A parte lateral da porção petrosa anterior configura o teto da cavidade timpânica, do antro mastóideo e da tuba auditiva, sendo denominado tegmen timpani. O forame lácero localiza-se entre o osso petroso e o osso esfenóide. O canal carótico abre no forame e dá passagem à artéria carótida interna na sua entrada ao seio cavernoso e posicionamento no sulco carótico do esfenóide. No forame lácero o nervo petroso maior une-se ao nervo petroso profundo para formar o nervo do canal

pterigóideo. (21)

3.4.3.1 SEIO CAVERNOSO

O seio cavernoso é uma estrutura anatômica complexa, situada na porção medial da fossa média. Ele é situado entre duas camadas da dura-máter, uma externa em contato com o cérebro e uma interna cobrindo o osso da fossa média. A camada interna, divide-se em duas, sendo que uma envolve os nervos cranianos e forma a camada interna da parede lateral do seio cavernoso e a outra que contata com o osso esfenoideal e forma a parede medial do seio cavernoso. A artéria carótida interna com suas porções do sifão posterior, porção horizontal e sifão carotídeo anterior cruzam o seio cavernoso póstero-anteriormente. O segmento clinóideo anterior da artéria carótida interna, localizado inferiormente à clinóide anterior, é definido pela presença do anel dural distal e proximal que formam o colar carotídeo. O tronco meningo-hipofisário, com o seu ramo meníngeo, conhecido como artéria de Bernasconi-Cassinari, ramo hipofisário inferior, ramos meníngeos dorsais e o tronco ínfero-lateral, são ramos da artéria carótida interna que se originam no interior do seio cavernoso. O nervo abducente passa através do canal de Dorello, na porção posterior do seio cavernoso, inferior ao ligamento petro-esfenoideal, recebe os ramos simpáticos que deixam a artéria carótida interna, cruzam o ramo oftálmico do trigêmio para entrar na órbita através da fissura orbitária superior. (21)

Os principais vasos venosos aferentes do seio cavernoso são as veias oftálmicas superior e inferior e o seio esfenoparietal. Os vários compartimentos venosos do seio cavernoso drenam para o plexo venoso basilar e para os seios petrosos superior e inferior. Ainda ocorrem comunicações entre os vasos dos seio cavernoso com o plexo venoso pterigóideo, através de forame no assoalho da fossa média. (21)

3.4.4 FOSSA POSTERIOR

A fossa posterior é formada pelos ossos esfenóide, temporal, parietal e occipital. O limite superior é a tenda do cerebelo, uma extensa prega de dura-máter a qual é interposta entre os lobos occipitais, acima, e o cerebelo na parte inferior. A tenda do cerebelo se insere na porção superior da porção petrosa do osso temporal e nos lábios do sulco transversal no occipital. (21)

Na porção inferior da fossa posterior abre-se o forame magno e através dele a fossa craniana posterior comunica-se com o canal vertebral, assim como o bulbo continua-se com a medula espinhal. Através do forame magno passam as artérias vertebrais e seus plexos simpáticos, as raízes espinhais do nervo acessório, ramos meníngeos dos três primeiros nervos cervicais, as artérias espinhais, ligamentos e meninges. Na porção anterior do forame magno abre-se de cada lado o canal do hipoglosso que dá passagem ao nervo hipoglosso. Acima dele projeta-se o tubérculo jugular que situa-se entre o forame jugular e o forame magno. (21)

Anteriormente ao forame magno, a porção basilar do occipital ascende para se fundir ao corpo do esfenoide, constituindo uma estrutura mediana chamada clivo. Esta fusão entre o occipital e o corpo esfenoidal se completa na puberdade. Superiormente, continua-se com o dorso da sela. (21)

Posteriormente, a partir do forame magno, no osso occipital, uma crista óssea mediana dirige-se superiormente em direção à protuberância occipital interna. Uma prega dural mediana prende-se à esta crista, formando a foice do cerebelo, dividindo os dois hemisférios cerebelares. A protuberância occipital interna, recebe a inserção da foice do cérebro, tenda e foice do cerebelo, onde convergem os seios sagital superior e o reto e de onde se originam os seios transversos direito e esquerdo. Este ponto é chamado confluência dos seios e o Inion é o seu equivalente na anatomia de superfície do crânio. Os seios transversos se localizam no sulco para o seio transverso, disposto lateralmente a partir da protuberância occipital interna. Ambos seios transversos voltam-se inferiormente, constituindo os seios sigmóides. O sulco do seio sigmóide dirige-se anteriormente e medialmente, em direção ao forame jugular. O forame jugular dá passagem ao seio sigmóide, seio petroso inferior, nervos glossofaríngeo, vago e acessório. O seio sigmóide continua-se com a veia jugular interna na região cervical. (21)

A face posterior da porção petrosa do osso temporal apresenta uma abertura chamada meato acústico interno, com extensão aproximada de 1 cm, que dá passagem aos nervos facial, vestibular superior, vestibular inferior, coclear e intermédio, os quais se dirigem ao ouvido interno. Também passam através do meato acústico interno os vasos labirínticos. (21)

4. METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO

Estudo experimental prospectivo com controle intragrupo.

4.2 AMOSTRAGEM

Em virtude de se tratar de tumores relativamente raros, que necessitam de centros especializados para o manejo cirúrgico, e de ser uma técnica de coloração tumoral ainda não aplicada a estas lesões, foi arbitrado um grupo de seis pacientes com tumores da base do crânio.

Foram incluídos mais de um tipo histológico de tumor, com o objetivo de observar o padrão inicial de captação do corante nestas lesões, considerando que a literatura já apresentava o uso de fluoresceína sódica em vários tipos de tumores cerebrais.

4.3 SELEÇÃO

Foram incluídos de forma prospectiva pacientes com tumores localizados nas fossas anterior, média ou posterior da base do crânio, operados no serviço de neurocirurgia do Hospital Ernesto Dornelles localizado em Porto Alegre/RS.

Os pacientes foram devidamente informados da utilização transoperatória da FS, com o intuito de facilitação da visualização tumoral. A equipe de anestesia foi igualmente esclarecida sobre as características da FS, assim como dos objetivos iniciais quanto à administração do corante durante a ressecção tumoral. As equipes médica e de enfermagem da unidade de terapia intensiva foram informadas da utilização do fármaco durante o procedimento, tendo sido esclarecido que a FS promoveria a coloração amarelada em pele e mucosas, bem como seria eliminada na urina por período superior à 24 horas. Os pacientes assinaram documento de consentimento informado.

A fluoresceína sódica utilizada foi a padronizada em ampolas de 1 g, com concentração de 20%, com o registro MS/ANVISA: 10172470003. As fotos foram

armazenadas em arquivo JPEG, organizadas em pastas individuais para cada procedimento cirúrgico.

4.4 TÉCNICA FOTOGRÁFICA

Foram realizadas as disseções microcirúrgicas iniciais para exposição do campo operatório de interesse ao estudo, que compreendia a lesão tumoral e suas relações anatômicas com as estruturas neurovasculares da região específica da base do crânio onde se localizavam os respectivos tumores.

A seguir, foram realizadas fotografias digitais das lesões tumorais, após esta disseção inicial e exposição das estruturas adjacentes, sem qualquer ressecção ou manipulação tumoral, buscando documentar o estado original das lesões. As fotografias foram obtidas através da lente óptica principal do microscópio cirúrgico, com ajuste manual de posicionamento da câmera, utilizando máquina fotográfica digital, marca SONY, modelo DSC-W90, com 8.1 Megapixels, ativação de recurso macro, sem utilização de flash, com a iluminação do campo operatório proporcionada pela luz do microscópio cirúrgico, idêntica à utilizada durante todo o ato cirúrgico, sem a utilização de qualquer filtro especial.

No próximo passo, foi administrada, por via endovenosa, em acesso venoso periférico, dose de 1 g de fluoresceína sódica a 20 %. Em função de que não se justificaria um aumento desnecessário do tempo de exposição cirúrgica, prosseguiu-se com a disseção tumoral imediatamente após a administração do corante.

Decorrido o período de 10 minutos após a administração intravenosa da FS, foram realizadas fotografias digitais da lesão tumoral e estruturas adjacentes contrastadas pela FS, com metodologia idêntica a descrita para a obtenção das fotografias iniciais.

As fotografias foram armazenadas em arquivos de formato JPEG, com mínima compressão, separadas em dois grupos, sendo o primeiro composto por fotografias pré-injeção de FS e o outro com as imagens pós-administração do corante.

4.5 ANÁLISE DIGITAL DAS IMAGENS

As fotografias transoperatórias pré e pós-injeção endovenosa de FS foram

analisadas em programa de análise digital fotográfica IMAGE PRO PLUS 4.5.1 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA).

Em primeiro lugar, a imagem pós injeção de FS foi analisada restringindo-se a área de interesse através da utilização de moldura retangular manualmente selecionada, sendo aplicada à lesão tumoral captante de FS e estruturas adjacentes. Na sequência, foi definida a seleção de cores com ajuste de controle manual, utilizando-se sensibilidade máxima de 5 (escala de 1 à 5), espectro de coloração vermelho para corar a área correspondente ao comprimento de onda emitido pela FS na fotografia digital. Após determinada a área de captação de FS na imagem digital, foi realizado o cálculo pelo programa, definindo a soma total da área que apresentava o comprimento de onda específico da FS na respectiva imagem. Este dado numérico foi gravado pelo programa no banco de dados em planilha Excel (Microsoft Redmond, WA, USA), assim como o padrão de coloração da FS para o respectivo tumor, em pasta do programa IMAGE PRO PLUS 4.5.1.

A seguir, selecionou-se a imagem pré injeção de FS do mesmo caso, utilizando-se a mesma moldura retangular para definição da área de interesse. Foi utilizada a seleção de cores com o padrão de coloração apresentado pela captação da FS para o tumor avaliado, gravado pelo programa, e este foi aplicado na fotografia da lesão obtida previamente à administração do corante para determinar a presença do comprimento de onda equivalente ao comprimento de onda da FS na imagem pré-injeção de FS.

Foi realizado o mesmo cálculo descrito anteriormente, pelo programa, definindo a soma total da área com o comprimento de onda específico da FS, na imagem pré injeção e da mesma forma este dado numérico será gravado no banco de dados do programa IMAGE PRO PLUS 4.5.1.

Os dados numéricos obtidos pela análise das áreas definidas nas fotografias pré e pós injeção de FS foram armazenados em planilha Excel, distribuídos e 2 grupos distintos, constituindo o banco de dados para posterior análise estatística.

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados numéricos das duas planilhas Excel, contendo os valores para comprimento de onda observados nas fotografias pré e pós injeção de FS foram analisados separadamente. O Dr. Mario Wagner foi consultado para orientação específica da análise estatística do estudo.

Através de programação do software foram produzidos grupos de seis dados distintos de comprimento de onda pré injeção e seis dados correspondentes, para cada caso incluído no estudo, contendo os valores de comprimento de onda pós-injeção de FS.

Os valores foram dispostos em uma tabela, com colunas pré e pós injeção de FS, e linhas apresentando os seis tumores e seus respectivos valores de comprimento de onda.

Em função de que se obteve os dados através da técnica do pareamento dos mesmos indivíduos, analisando variáveis quantitativas, foi utilizado teste não paramétrico de Wilcoxon para a comparação dos dois grupos, pré e pós injeção de FS, com nível de significância de 5%. Os resultados foram distribuídos em gráfico com o intuito de possibilitar uma visualização adequada do impacto ocasionado pela presença do comprimento de onda referente à fluoresceína sódica nos grupos pré e pós injeção do corante.

6. RESULTADOS

O grupo composto por seis tumores foi formado pelos seguintes tipos histológicos: um schwanoma vestibular, três meningiomas, um craniofaringeoma e um adenoma de hipófise. Os meningiomas, por sua vez, foram localizados na asa do esfenoide, na clinóide anterior e na região petroclival.

A tabela 1 apresenta os valores medidos pelo programa IMAGE PRO PLUS 4.5.1, com os valores correspondentes ao comprimento de onda da FS nos grupos pré e pós administração da substância.

TABELA 1

TUMOR	CO FS - ÁREA PRÉ -I	CO FS - ÁREA PÓS- I
CRANIOFARINGEOMA	14,82	63580,00
SCHWANN VESTIBULAR	1487,00	107874,00
ADENOMA DE HIPÓFISE	99865,00	140639,00
MENINGEOMA ASA ESF	6496,00	22373,00
MENINGEOMA CLIN ANT	5243,00	114175,00
MENINGEOMA PC	0,37	21,60

P = 0.028

LEGENDAS:

CO: comprimento de onda; FS: fluoresceína sódica; PRÉ-I: pré- injeção; PÓS-I: pós-injeção; SCHWANN: schwanoma; ESF: esfenoide; CLIN ANT: clinóide anterior; PC: petroclival

Apesar do reduzido tamanho da amostra, a diferença entre os valores apresentados pelos grupos pré e pós exposição ao corante foi muito acentuada. A análise dos valores do comprimento de onda da FS nas fotografias pré e pós injeção

foi significativa.

O teste não paramétrico de Wilcoxon, considerando o tamanho da amostra, apresentou um resultado de significância com $p = 0,028$.

O gráfico 1 apresenta o impacto da captação da fluoresceína sódica pelos tumores, ilustrando a variação do comprimento de onda nos dois grupos pré e pós administração.

As figuras 1 à 12 são as imagens microcirúrgicas obtidas pré e pós administração da FS nos tumores, sendo organizadas na seguinte ordem:

Figura 1 : Adenoma de hipófise, pré-injeção de FS

Figura 2: Adenoma de hipófise, pós-injeção de FS

Figura 3: Craniofaringeoma, pré-injeção de FS

Figura 4: Craniofaringeoma, pós-injeção de FS

Figura 5: Meningeoma da clinóide anterior, pré-injeção de FS

Figura 6: Meningeoma da clinóide anterior, pós-injeção de FS

Figura 7: Meningeoma da asa do esfenóide, pré-injeção de FS

Figura 8: Meningeoma da asa do esfenóide, pós-injeção de FS

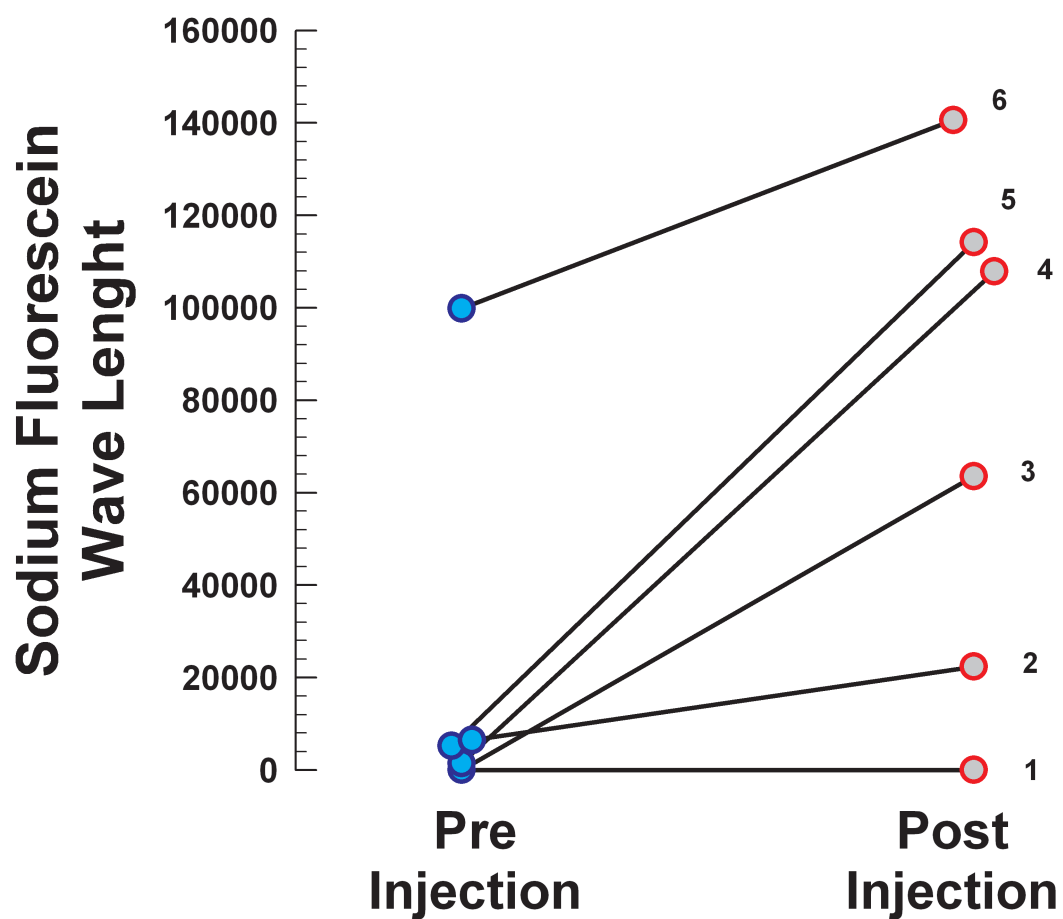
Figura 9 : Schwanoma vestibular, pré-injeção de FS

Figura 10: Schwanoma vestibular, pós-injeção de FS

Figura 11: Meningeoma petroclival, pré-injeção de FS

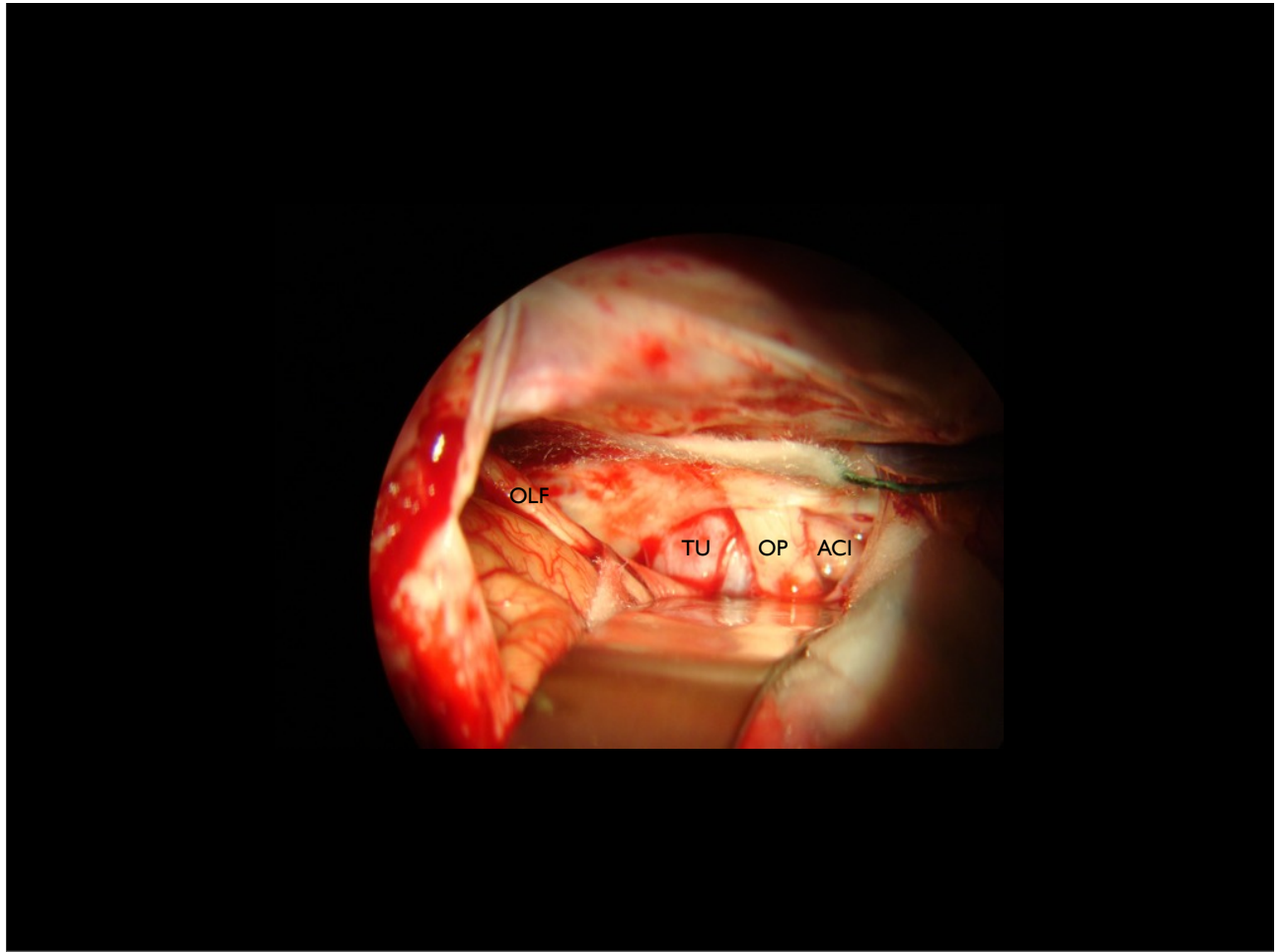
Figura 12: Meningeoma petroclival, pós-injeção de FS

GRÁFICO 1



LEGENDAS:

Sodium Fluorescein Wave Length: comprimento de onda da Fluoresceína Sódica; Pre Injection: pré-injeção; Post Injection: pós-injeção.

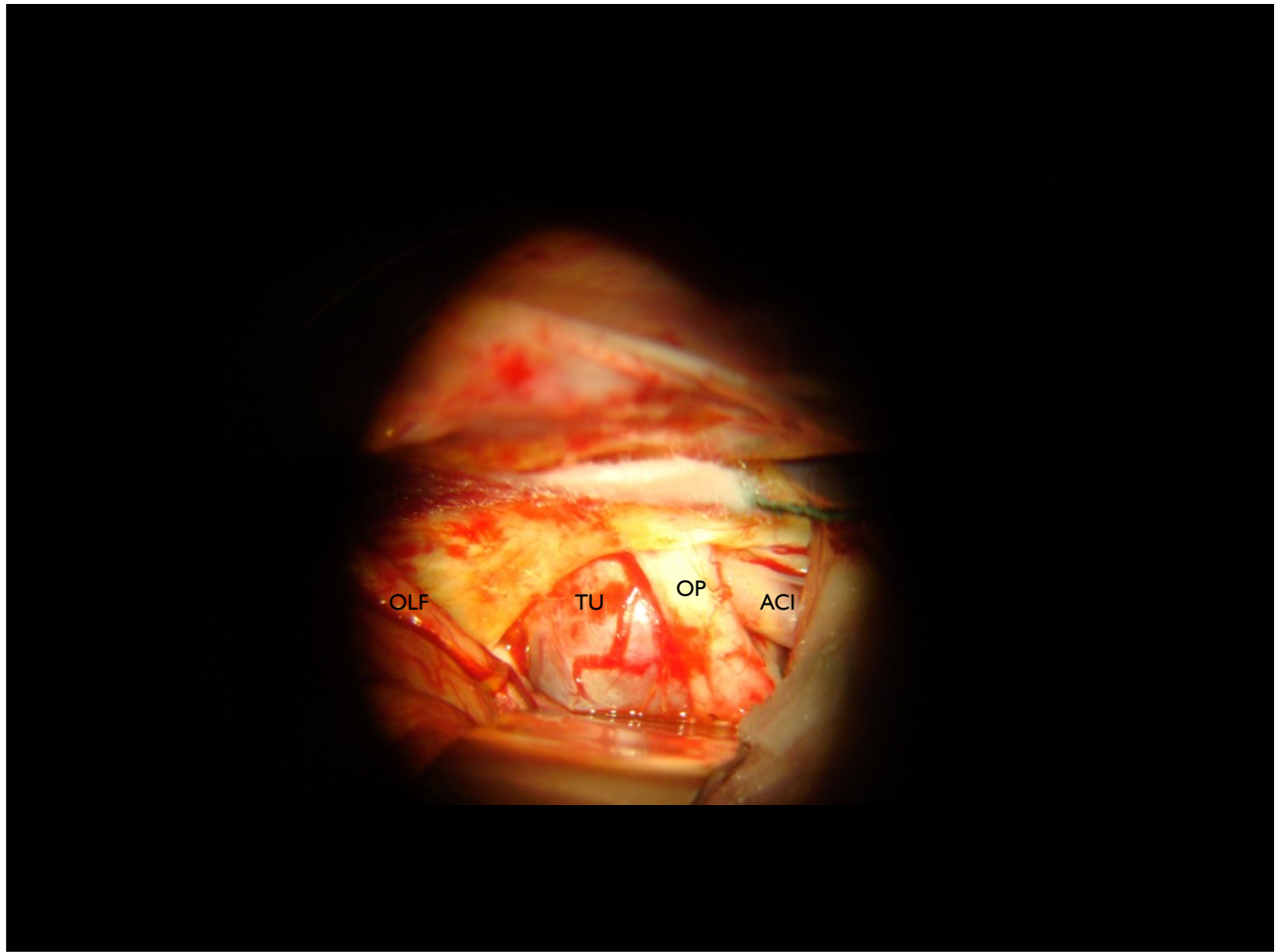


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 1. Adenoma de hipófise, pré-injeção de FS

LEGENDAS:

OLF: nervo olfatório; TU: tumor; OP: nervo óptico; ACI: artéria carótida interna

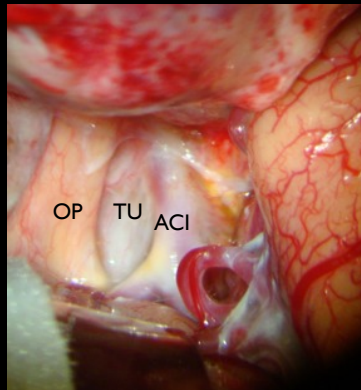


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 2. Adenoma de hipófise, pós-injeção de FS

LEGENDAS:

OLF: nervo olfatório; TU: tumor; OP: nervo óptico; ACI: artéria carótida interna

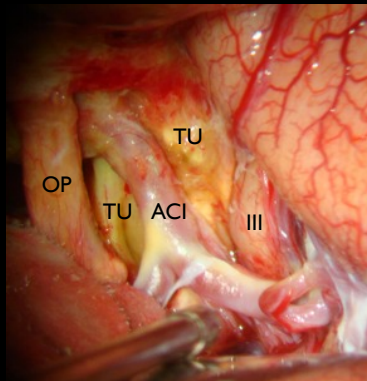


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 3. Craniofaringeoma, pré-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; OP: nervo óptico; ACI: artéria carótida interna



terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 4. Craniofaringeoma, pós-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; OP: nervo óptico; ACI: artéria carótida interna; III: nervo óculo-motor

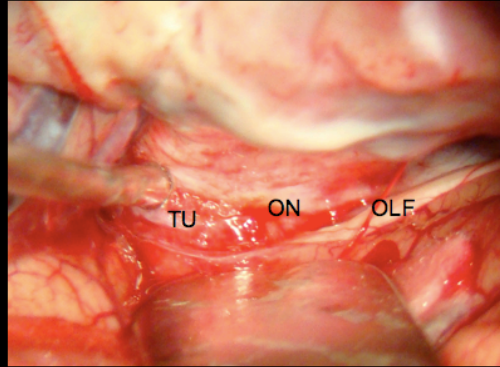


FIGURA 5. Meningeoma da clinóide anterior, pré-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; ON: nervo óptico; OLF: nervo olfatório

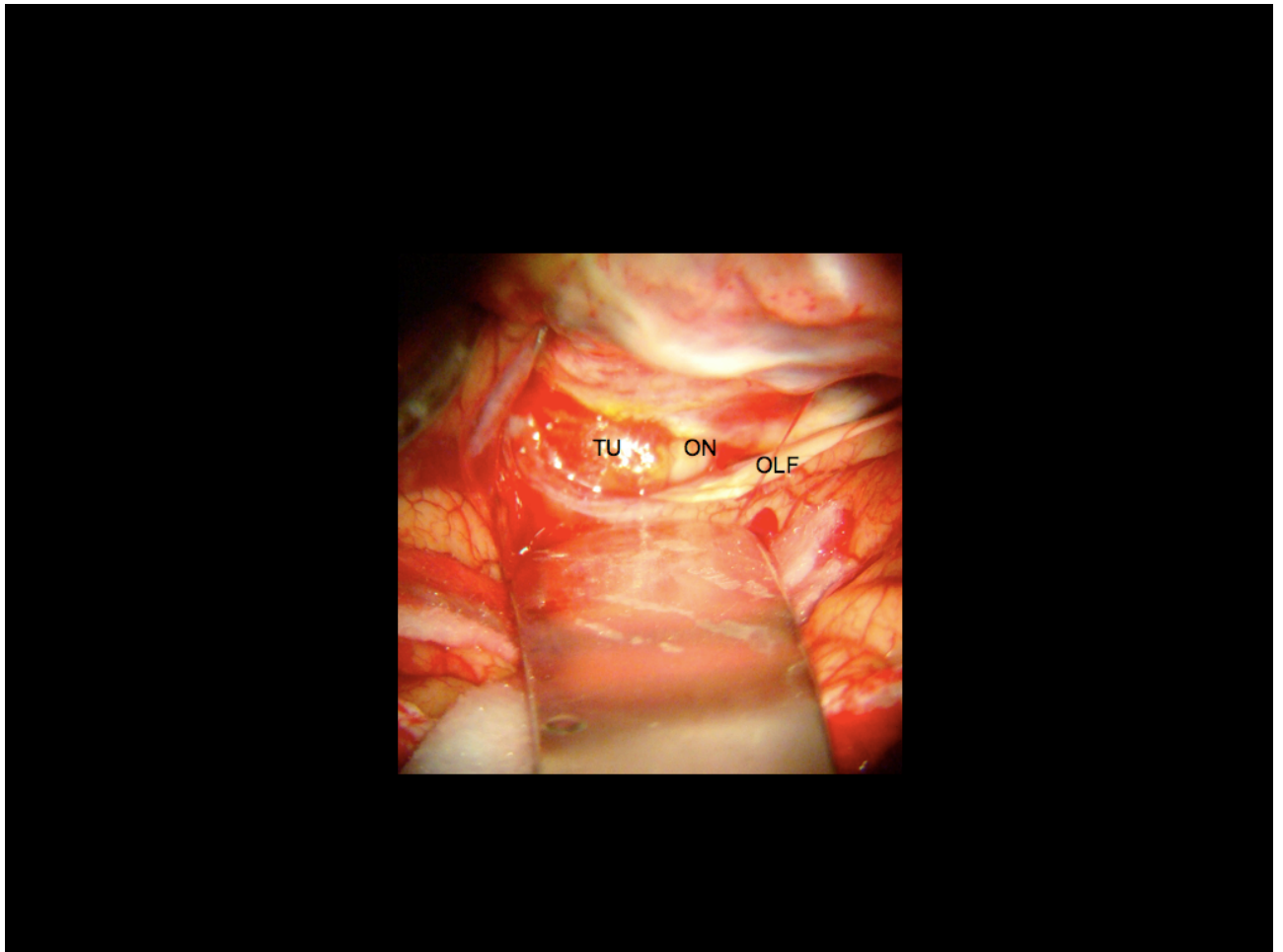
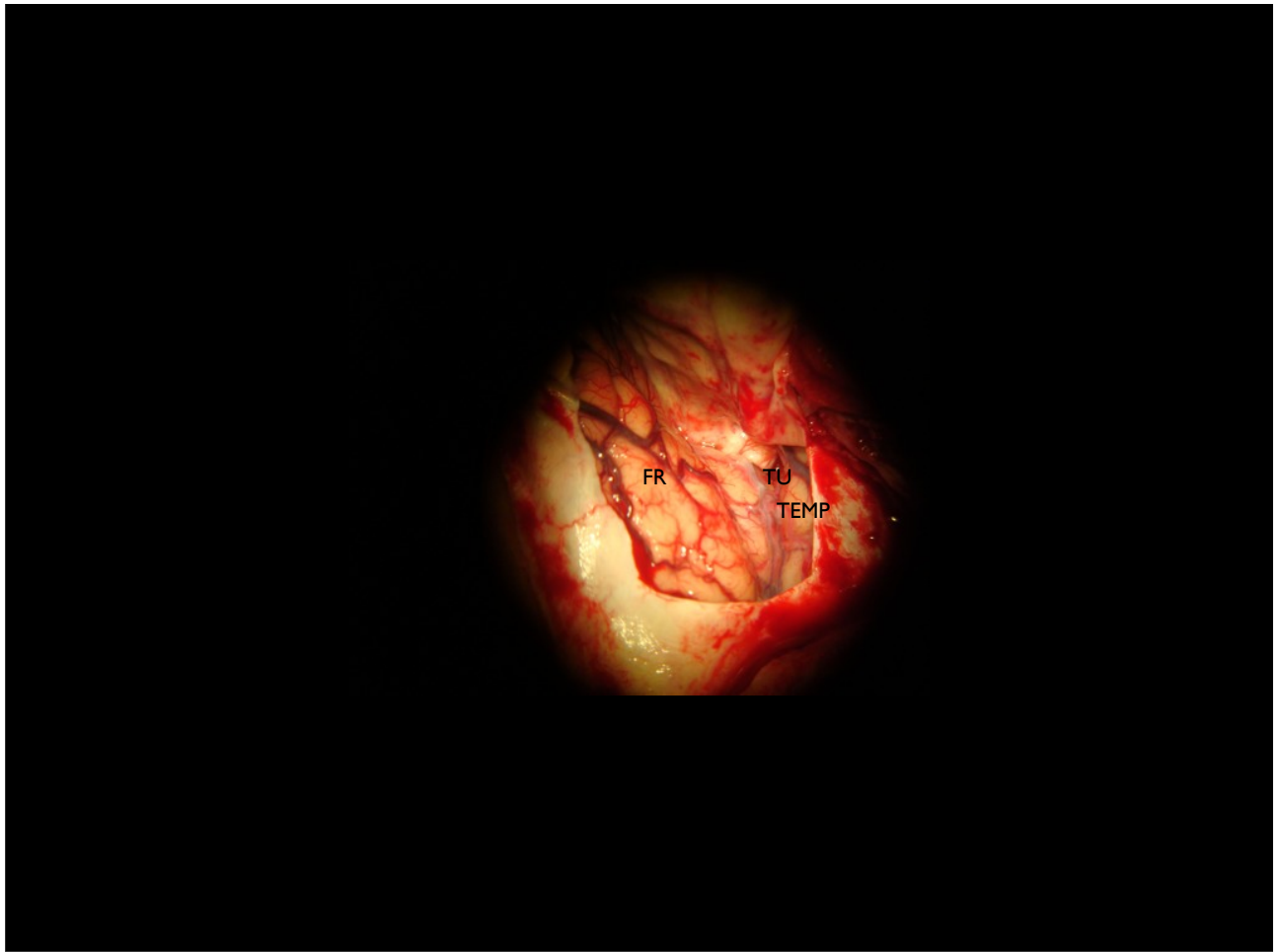


FIGURA 6. Meningeoma da clinóide anterior, pós-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; ON: nervo óptico; OLF: nervo olfatório

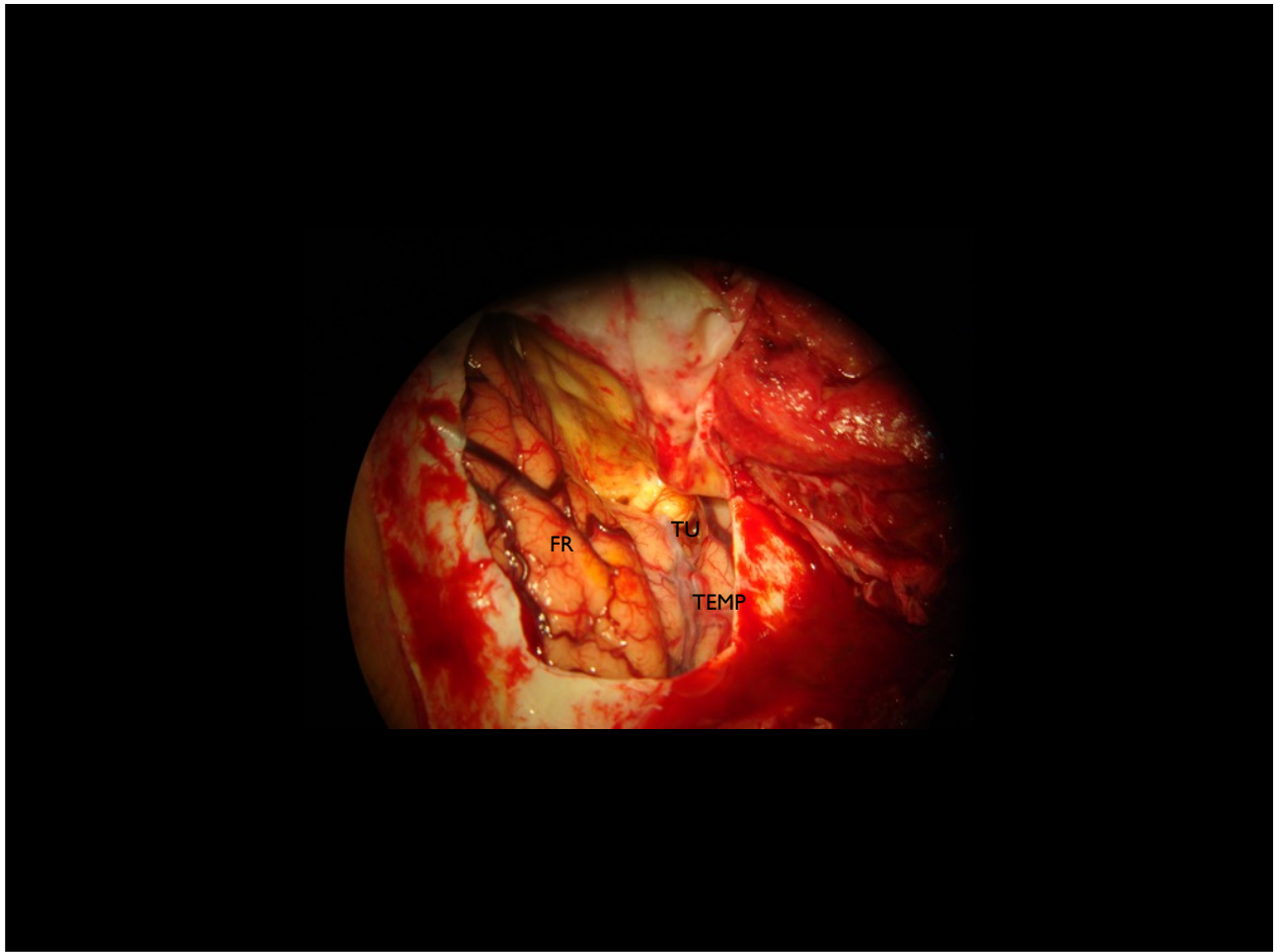


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 7. Meningeoma da asa do esfenóide, pré-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; FR: lobo frontal; TEMP: lobo temporal

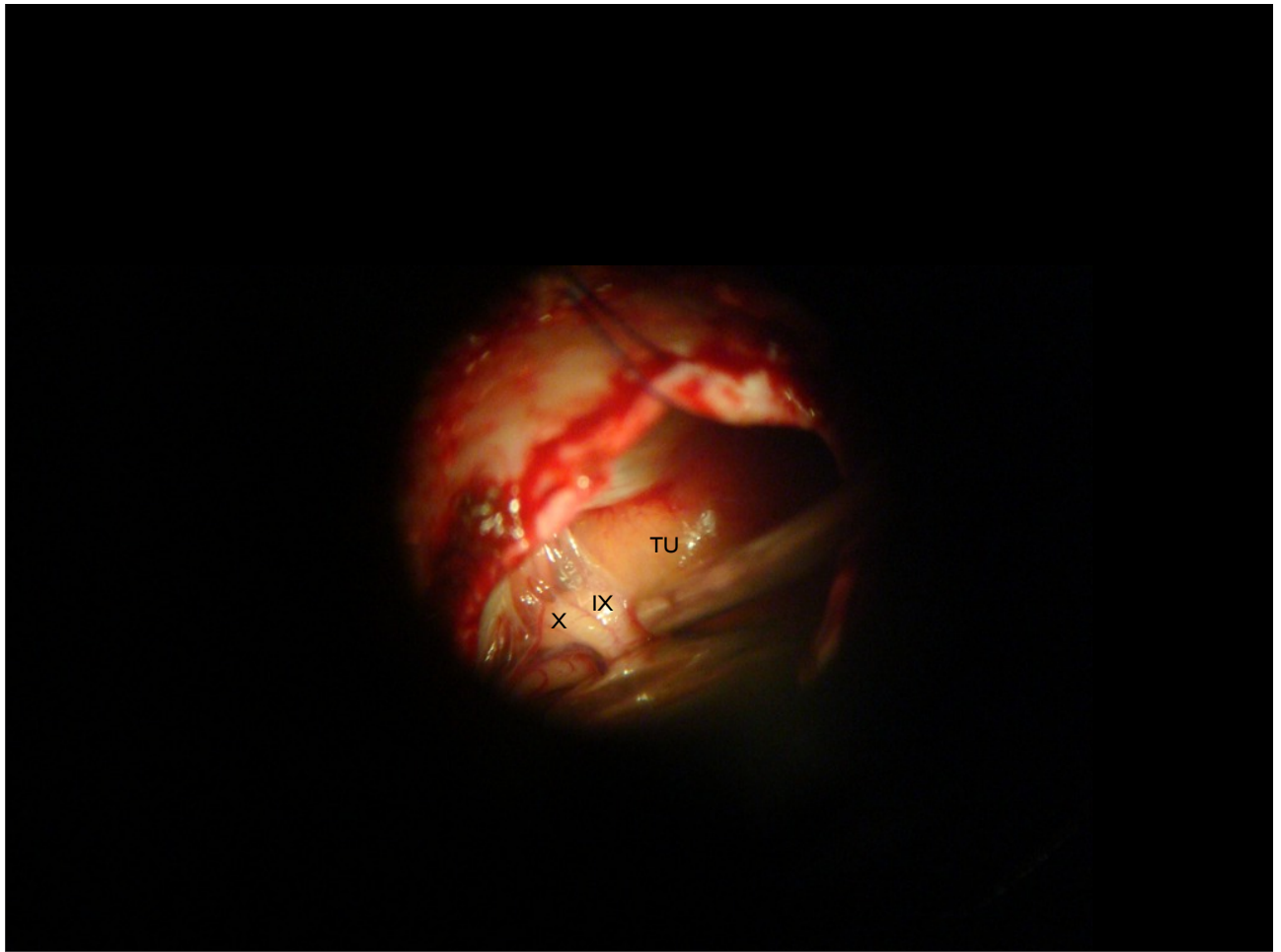


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 8. Meningeoma da asa do esfenóide, pós-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; FR: lobo frontal; TEMP: lobo temporal

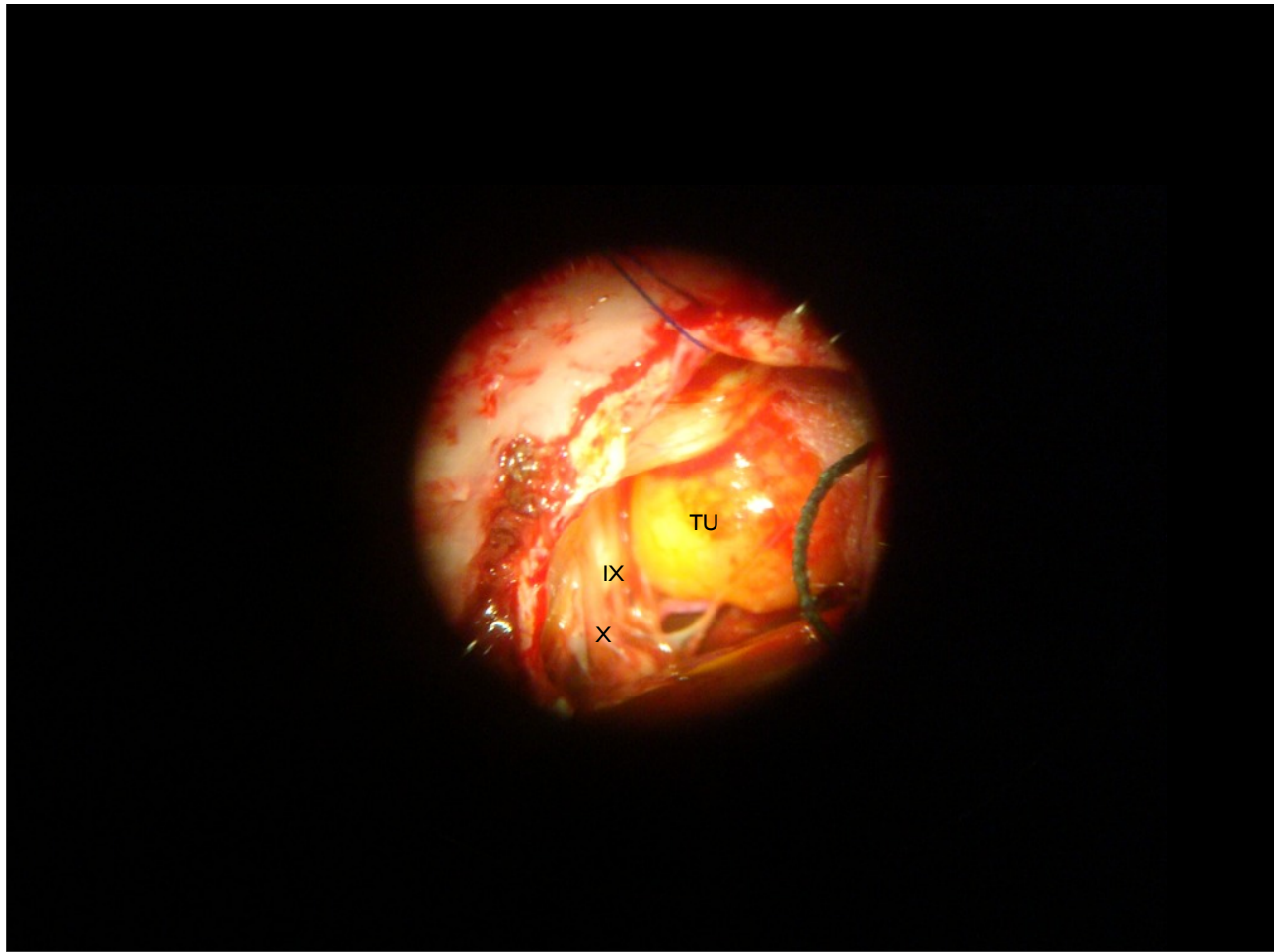


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 9. Schwannoma vestibular, pré-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; IX: nervo glossofaríngeo; X: nervo vago

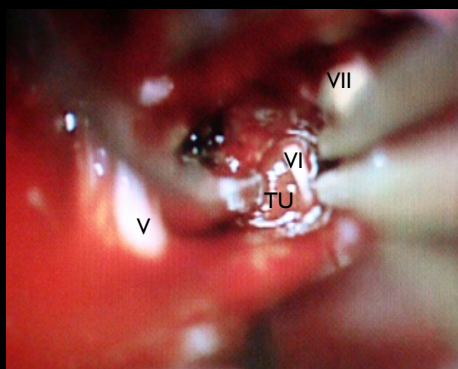


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 10. Schwannoma vestibular, pós-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; IX: nervo glossofaríngeo; X: nervo vago

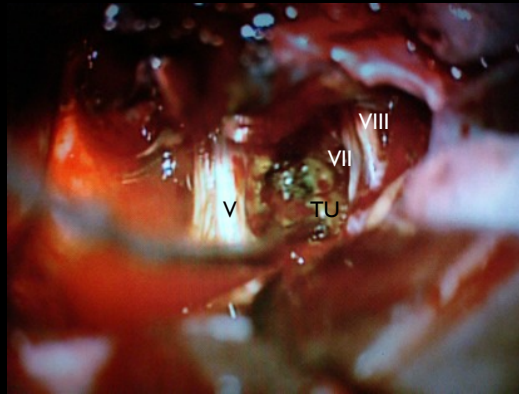


terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 11. Meningeoma petroclival pré-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; V: nervo trigêmeo; VI: nervo abducente; VII: nervo facial



terça-feira, 26 de outubro de 2010

FIGURA 12. Meningeoma petroclival pós-injeção de FS

LEGENDAS:

TU: tumor; V: nervo trigêmio; VII: nervo facial; VIII: nervo vestibular

7. DISCUSSÃO

O impacto da utilização da FS no auxílio à identificação dos tumores cerebrais foi investigado pela primeira vez por Moore et al. (1) Vários autores testaram a aplicabilidade da FS durante a ressecção cirúrgica dos gliomas, em especial do glioblastoma multiforme. Nestes tumores, a cito redução cirúrgica é o principal fator relacionado à sobrevida do paciente, sendo que a FS utilizada como um marcador fluorescente se mostrou um eficiente aliado para a ampliação da ressecção cirúrgica. Outras substâncias fluorescentes têm sido desenvolvidas e testadas como ferramenta auxiliar para melhora da ressecção cirúrgica dos gliomas.(2,3,4,5,6,7)

Tumores da base do crânio envolvem estruturas neurovasculares consideradas críticas, na maior parte das ocasiões. Os avanços das técnicas de cirurgia da base do crânio e das tecnologias empregadas promoveram uma melhora progressiva das ressecções e do prognóstico destes pacientes. (22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37) A preocupação com a morbidade associada às dissecações dos nervos cranianos, estruturas vasculares arteriais e venosas são constantes durante os procedimentos. (38,39,40,41,42) Vários avanços tecnológicos têm sido aplicados no sentido de melhorar a preservação destas estruturas, tais como os sistemas de neuronavegação, monitorização neurofisiológica intraoperatória e imagens funcionais, porém a efetiva manutenção das funções dos nervos cranianos e dos vasos está vinculada às possibilidades de suas identificações anatômicas durante os procedimentos microcirúrgicos. (31, 43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54)

O uso de FS em cirurgia dos tumores da base do crânio é uma extensão da utilização prévia deste corante. A proposta apresentada neste trabalho é pioneira na literatura neurocirúrgica. O grau de captação de contraste pelos tumores incluídos na série foi fortemente positivo.

Mesmo com a iluminação de luz branca padrão do microscópio cirúrgico, sem a utilização de qualquer filtro especial, a captação do corante foi evidenciada de forma consistente, através da coloração amarelada das lesões após a injeção da FS, como pode ser constatado nas figuras 1 à 12.

O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de se os tumores da base do crânio captariam FS, à semelhança dos gliomas e outros tumores relatados anteriormente

na literatura. A inclusão de quatro tipos histológicos distintos foi com o propósito de ampliar as possíveis aplicações futuras e suscitar possíveis questões complementares para serem testadas por novos estudos. Além disto, no trabalho pioneiro de Moore, vários tipos histológicos foram incluídos, além dos gliomas. (1)

As diferenças de captação entre os diferentes tipos tumorais não podem ser avaliadas por este estudo inicial. Da mesma forma, a aplicabilidade clínica da FS em termos de melhora resultados no grau de ressecção tumoral e preservação de estruturas vasculares ou nervosas, deve ser testada com estudos cujos delineamentos sejam realizados com estes objetivos específicos.

No presente estudo, a dose de 1 g de FS a 20% foi escolhida em concordância com o estudo pioneiro de Moore. (1) Naquele estudo, os autores trabalharam com diferentes tipos histológicos de tumores cerebrais e foi o único referencial de literatura para utilizar FS em outros tumores além dos gliomas. Nos trabalhos atuais em que se utiliza FS para auxílio da ressecção de gliomas a dose utilizada é de 20 mg/Kg.

Moore e colaboradores descreveram que a fluorescência dos tumores atingia seu nível mais intenso aproximadamente 2 horas após a administração da FS. Este efeito, segundo estes autores, durava pelo menos um período de 5 horas. Nas lesões de base do crânio operadas e incluídas neste estudo, o corante foi evidenciado em torno de 10 minutos após a injeção intravenosa e permanecia evidente por várias horas durante o procedimento neurocirúrgico. Estas lesões são de abordagem complexa e envolvem ressecções com períodos cirúrgicos prolongados, não raramente superiores à 5 horas, o que sustenta a observação inicial da fluorescência em tumores localizados em outros sítios. (1)

Durante o período entre a administração endovenosa da FS e a realização da fotografia pós injeção, intervalo de 10 minutos, as disseções foram realizadas com o objetivo de não aumentar desnecessariamente o tempo cirúrgico. Isto explica algumas diferenças observadas entre as imagens cirúrgicas pré e pós administração da FS.

A captação da fluoresceína sódica em cirurgia de gliomas cerebrais está possivelmente relacionada à quebra da barreira hemato-encefálica (BHE). Também é admitido que a BHE alterada seria a explicação para a captação de gadolínio pelos tumores nas imagens de ressonância magnética (RM). Os tumores incluídos neste estudo apresentavam intensa captação de gadolínio na RM e este aspecto poderia ser

uma explicação para a intensa captação de FS observada no transoperatório. É preciso ressaltar, no entanto, que a FS é uma substância de alto peso molecular e, naqueles tumores onde a BHE encontra-se íntegra, o corante pode permanecer no intravascular e afetar a captação pelo tumor.

A evidência da FS na cavidade cirúrgica auxiliou a ressecção tumoral radical desde o primeiro relato e os estudos atuais revelam resultados superiores, em termos de extensão da ressecção cirúrgica tumoral, quando administrada FS endovenosa. Estes achados relacionados à cirurgia dos gliomas aponta uma possível aplicação da FS na cirurgia da base do crânio que seria a identificação de resíduos tumorais após a ressecção inicial. No caso da ressecção do meningioma da clinóide (Figuras 5 e 6), a imagem pós-injeção de FS (Figura 6) sugere haver captação do corante na dura-máter perilesional. Este dado poderia representar extensão dural do meningioma. Esta é uma possibilidade de aplicação da FS que necessita de estudos com propósitos específicos para analisar estes achados.

O uso da FS é extremamente simples. A substância é segura, de baixo custo e universalmente disponível. O método descrito neste estudo não requer a utilização de qualquer recurso adicional no microscópio cirúrgico. Na verdade, pode ser reproduzido em qualquer departamento, utilizando um microscópio cirúrgico de luz branca padrão.

Outra possível aplicação da FS nos tumores da base do crânio, a qual necessita de estudos adequados para sua avaliação, seria para auxiliar a diferenciação das estruturas neurovasculares durante a dissecação tumoral.

A preservação dos nervos cranianos é uma grande preocupação durante a dissecação dos tumores que invadem estas estruturas na base do crânio. A hipótese de que a utilização da FS, associada à monitorização eletrofisiológica dos nervos cranianos, possa elevar o grau de preservação anatômica e funcional destas estruturas também poderia ser estudada para avaliar outra possível aplicação da FS na cirurgia dos tumores da base do crânio.

8. CONCLUSÕES

O presente estudo permite a seguinte conclusão:

1. A captação da fluoresceína sódica pelos tumores foi consistente e, através da análise digital fotográfica, foi possível documentar uma diferença pré e pós administração da substância que apresentou significância estatística.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore GE, Peyton WT, French LA, et al. The clinical use of fluorescein in neurosurgery. The localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948; 5: 392–398.
2. Kabuto M, Kubota T, Kobayashi H, et al. Experimental and clinical study of detection of glioma at surgery using fluorescent imaging by a surgical microscope after fluorescein administration. *Neurol Res* 1997; 19:9–16.
3. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. Comparison between operative findings on malignant glioma by a fluorescein surgical microscopy and histological findings. *Neurol Res* 1999; 21:130–134.
4. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T, et al. Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: a technical note and preliminary report. *Surg Neurol* 1998; 50: 41–49.
5. Shinoda J, Yano H, Yoshimura SI, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium Technical note. *J Neurosurg* 2003; 99: 597–603.
6. Stummer W, Novotny A, Stepp H, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: a prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000; 93:1003–1013.
7. Takeda N, Tanaka R. Usefulness of intraoperative administration of fluorescein in patients with cerebral malignant gliomas. *Tohoku No-Shuyou Konwakai-shi* 1991; 25: 96–106. (Jpn)
8. Morita A, Sekhar LN, Wright DC. *Cancer Control*. 1998; 5(2): 138-149.
9. von Baeyer A. Uber ein neue Klasse von Farbstoffen. *Ber Deut Chem Ges*. 1871; 4:555. (Germ)
10. Noga EJ, Udomkusonsri. P Fluorescein: A Rapid, Sensitive, Nonlethal Method for Detecting Skin Ulceration in Fish *Vet Pathol* 2002; 39: 726–731.
11. Xiao-Qi WANG, Xiu-Mei DUAN, Li-Hua LIU, et al. Carboxyfluorescein Diacetate Succinimidyl Ester Fluorescent Dye for Cell Labeling; *Acta* 50

Biochimica et Biophysica Sinica 2005; 37 (6): 379 – 385.

12. Mintern J, Li M, Davey GM, et al. Carbone FR, Heath WR. The use of carboxyfluorescein diacetate succinimidyl ester to determine the site, duration and cell type responsible for antigen presentation in vivo; *Immunology and Cell Biology*. 1999; 77: 539–543.
13. Pill J; Issaeva O, Woderer S , et al. Pharmacological profile and toxicity of fluorescein-labelled sinistrin, a novel marker for GFR measurements; *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology*; . 2006, 373(3): 204-211.
14. Subramanian S, Wellings RM. In vivo and in vitro staining of the myocardium with fluorescein; *British Journal of Surgery*. 51(6): 430-432.
15. Pouliquen H, Algoet M, Buchet V, et al. Acute toxicity of fluorescein to turbot (*Scophthalmus maximus*).. *Vet. Hum. Toxicol*. 1995 37(6): 527-529.
16. Walthall W. K., Stark J. D. The acute and chronic toxicity of two xanthene dyes, fluorescein sodium salt and phloxine B, to *Daphnia pulex* Environmental pollution; 1999; 104,(2): 207-215 .
17. Lira RPC, Oliveira CLA, Marques MVRB, et al. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arq Bras Oftalmol*. 2007; 70(4), p 615-8.
18. Kwan ASL, Barry C, McAllister I L, et al. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2006; 34: 33–38.
19. Donald PJ. History of Skull Base Surgery. *Skull Base Surgery* 1991; 1(1): 1-3.
20. Prevedello DM, Kassan AB, Snyderman C, et al. Endoscopic Cranial Base Surgery: Ready for prime time? *Clinical Neurosurgery* 2007; 54: 48-57.
21. Rhoton Jr. AL. Cranial anatomy and surgical approaches. Schaumburg, IL: Lippincott Williams and Wilkins; 2003.
22. Doncatto LF, da Silva JB, da Silva VD, et al. Cutaneous viability in a rat pedicled TRAM flap model. *Plast Reconstr Surg* 2007; 119(5):1425-1430.

23. Rodriguez AL, Stefani FS, de Oliveira Praes CE, et al. Effects of ultraviolet radiation on human cutaneous nerve fibres. *Cell Prolif* 2009; 42(4):562-7.
24. Al-Mefty O. Supraorbital-pterional approach to skull base lesions. *Neurosurgery* 1987; 21: 474–477.
25. Al-Mefty O. Clinoidal meningiomas. *J Neurosurg* 1990; 58:840-849.
26. Al-Mefty O, Smith R. Surgery of tumors invading the cavernous sinus. *Surg Neurol* 1988; 30:370-381.
27. Al-Mefty O, Fox JL. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 1988; 22(3): 510-517.
28. Cusimano MD, Sekhar LN, Sen CN, et al. The results of surgery for benign tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1995; 37:1–10.
29. De Jesus O, Sekhar LN, Parikh HK, et al. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery* 1996; 39: 915–920.
30. DeMonte F, Smith HK, Al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1994; 81: 245–251.
31. Knosp E, Perneczky A, Koos WT, et al. Meningiomas of the space of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1996; 38:434–444.
32. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: a review of 60 patients. *J Neurosurg* 1995; 83:222–224.
33. Samii M, Draf W. *Surgery of the Skull Base: An Interdisciplinary Approach*. 1th ed. Berlin: Springer; 1989.
34. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20:22–39.
35. Van Havenbergh T, Carvalho G, Tatagiba M, et al. Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2003; 52:55–64.

36. Yasargil MG, Mortara RW, Curcic M. Meningiomas of the basal posterior cranial fossa. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1980; 7:1–115.
37. Wu ZB, Yu CJ, Guan SS. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *J Neurosurg* 2005; 102:284–289.
38. Bonnal J, Thibaut A, Brotchi J, et al. Invading meningiomas of the sphenoid ridge. *J Neurosurg* 1980; 53:587–599.
39. Couldwell WT, Kan P, Liu JK, et al. Decompression of cavernous sinus meningioma for preservation and improvement of cranial nerve function. Technical note. *J Neurosurg* 2006; 105:148–152.
40. O’Sullivan MG, van Loveren HR, Tew JM Jr. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1997; 40:238–247.
41. Sakatta K, Al-Mefty O, Yamamoto I. Venous Consideration in petrosal approach: microsurgical anatomy of the temporal bridging vein. *Neurosurgery* 2000; 47: 153 -161.
42. Silva CE, Peron CS, Nesi A, et al. Importance of the temporal venous drainage to the petrosal approaches of the skull base. *J Bras Neurocir* 2009; 20(1): 27-32.
43. Harris FS, Rhoton AL. Anatomy of the cavernous sinus. A microsurgical study. *J Neurosurg* 1976; 45:169–180.
44. Heth JA, Al-Mefty O. Cavernous sinus meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003; 14:e3.
45. Parkinson D. A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery: Anatomical studies and case report. *J Neurosurg* 1965; 23:474–483.
46. Rhoton AL Jr, Inoue T. Microsurgical approaches to the cavernous sinus. *Clin Neurosurg* 1989; 37:391–439.
47. Samii M, Ammirati M. Cerebellopontine angle meningiomas. In: Al-Mefty O, ed. *Meningiomas*. 1th ed. New York, NY: Raven Press; 1991: 503–515.

48. Samii M, Carvalho GA, Tatagiba M, et al. Surgical management of meningiomas originating in Meckel's cave. *Neurosurgery* 1997; 41:767–775.
49. Sekhar LN, Burgess J, Akin O. Anatomical study of the cavernous sinus emphasizing operative approaches and related vascular and neural reconstruction. *Neurosurgery* 1987; 21:806–816.
50. Sekhar LN, Schramm VL Jr, Jones NF. Subtemporal-preauricular infratemporal fossa approach to large lateral and posterior cranial base neoplasms. *J Neurosurg* 1987; 67:488–499.
51. Chang SD, Adler JR Jr. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 1997; 41:1019–1027.
52. Couldwell WT, Cole CD, Al-Mefty O. Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. *J Neurosurg* 2007; 106:30–35.
53. Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 1993; 32: 699–705.
54. Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D, et al. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1998; 42:437–445.

base lesions, who were operated between December 2008 and February 2009. The inclusion criteria were patients presenting with tumors located in the anterior, medial or posterior cranial base. The patients were informed about the transoperative experimental use of SF and written consent was obtained before the procedure.

The initial dissections were performed, and after the exposure of the tumors and their relative positioning within cranial nerves and vascular structures, a digital photo was first manually obtained using the optical lens of a microscope. The digital camera used was SONY, model DSC-W90, 8.1 megapixels, with macroactivation on and internal flash off. The light source of the pictures was the same as the microsurgical field, capturing images visualized by the surgeon at the microscope without any special filters.

A dose of 1 g of the SF 20% was injected into a peripheral vein. The second picture was taken 10 minutes after the SF injection, using the same technique described previously.

The pictures were saved in JPEG format with minimal compression and divided into two groups composed of SF pre- and post-injection images. The images were analyzed by the IMAGE PRO PLUS 4.5.1 program (Media Cybernetics, Silver Spring, MD, USA). First, the SF post-injection image was submitted for program analysis. The area of interest was defined using a rectangular frame with the tumor in central position and the surrounding neurovascular structures. Manual selection of colors was performed using level 5 of sensitivity (maximum level, range 1–5). Red color was defined to highlight the wavelength (WL) of the SF in the picture. After the area of enhancement by the SF was defined by the program, it was saved and the program calculated the total area of the picture presenting the SF WL. The absolute value obtained by such statistical analysis of the program was saved in an Excel (Microsoft, Redmond, WA, USA) spreadsheet. The SF pre-injection image of the same case was later analyzed. The same rectangular frame was applied around the tumor and neurovascular structures without SF. The specific SF WL of the post-injection picture recorded by the program was applied in the same selected area of the pre-injection picture, and the program calculated the area presenting the SF WL. The data were saved for statistical analysis in the Excel database.^[12,25]

The nonparametrical Wilcoxon test was used for the statistical analysis comparing the values obtained in the two groups composed of the SF WL pre and post-injection pictures.

RESULTS

The group of six tumors was as follows: one vestibular

schwannoma, three meningiomas, one craniopharyngioma and one pituitary adenoma. The meningiomas were located in the sphenoid wing, petroclival and clinoidal regions.

Table 1 presents the values of the area measured by the IMAGE PRO PLUS program, with the corresponding WL of the SF. The wide range of the simple arithmetical sum of the area of the SF WL probably occurred as a result of the variability of the light during the manual pictures at the ocular lens of the microscope. Such methodological aspect was sustained because the authors would like to capture the image in a real fashion, in order to reproduce the variability of illumination observed during the surgeries. Figures 1 and 2 illustrate the grade of SF enhancement observed at the surgical microscope.

In spite of a few cases, the difference between the groups pre- and post-injection of SF measured by the area with the WL of the SF in the pictures was statistically significant. The Wilcoxon *T* test gave $P = 0.028$.

Graph 1 presents the impact of the caption of the SF by the tumors measuring the SF WL pre- and post-injection.

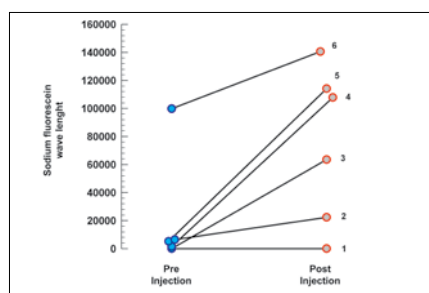
DISCUSSION

The impact of the SF in the brain tumor identification was first investigated by Moore *et al.*^[20] The SF is used for ophthalmoscopic examinations and several authors

Table 1: Area of SF WL measured by digital program

Tumor	SF WL area pre-I	SF WL area post-I
Craniopharyngioma	14.82	63,580.00
Vestibular Schwann	1487.00	107,874.00
Pituitary adenoma	99,865.00	140,639.00
SW meningioma	6,496.00	22,373.00
Clinoid meningioma	5,243.00	114,175.00
PC meningioma	0.37	21.60

$P = 0.028$; SF: sodium fluorescein; WL: wavelength; pre-I: pre-injection; post-I: post-injection; SW: sphenoid wing; PC: petroclival; Schwann: schwannoma



Graph 1: Sodium fluorescein wave length

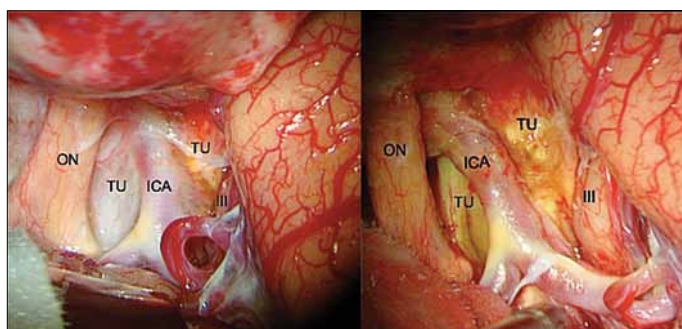


Figure 1: Craniopharyngioma – Intraoperative microsurgical view of the right optic nerve, internal carotid artery and their relation to the tumor. Left: pre SF injection; right: post SF injection (ON: optic nerve; ICA: internal carotid artery; TU: tumor; III: third nerve)

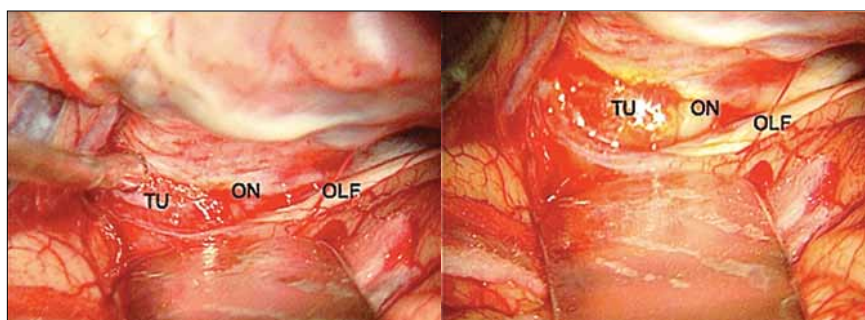


Figure 2: Clinoid meningioma – Intraoperative photograph of the left optic nerve, olfactory nerve and their relation to the anterior clinoid meningioma. Left: pre SF injection; right: post SF injection (ON: optic nerve; TU: tumor; OLF: olfactory nerve)

tested the applicability of the SF during the surgical removal of glioblastoma multiforme.^[16,18,19,32,35] Other fluorescence markers have been used as important tools for improvement of glioma resections.^[35]

Skull base tumors involve critical neural and vascular structures in most occasions. The surgical technique advances in cranial base surgery promote a progressive improvement of resections and prognosis of such cases.^[1-4,9-11,17,21,27,33,38-40] The concern about the morbidity related to dissections around the cranial nerves and arterial and venous vessels is constant during the approaches.^[5,8,22,26,34] Many technological advances have been applied to improve the structure preservation, such as neuronavigational systems, intraoperative neurophysiological monitoring and neurofunctional imaging, but the effective maintenance of vascular and cranial nerve functions is defined by the possibilities of their anatomical identification during the

microsurgical procedures.^[14,15,17,23,24,26-31] Radiosurgery is a modality of treatment of skull base tumors, which avoids the direct approach to vessels and nervous structures.^[6,7,13,36]

The application of SF during cranial base surgical approaches was an extension of the previous uses of such substance. The grade of the skull base tumor enhancement by the SF was strongly positive. Even with the standard white-light microscope illumination, the enhancement of the tumors was evidenced by the yellow pigmentation after injection of the SF [Figures 1 and 2].

The purpose of the study was to test the hypothesis of skull base tumor enhancement by SF at the operative field. The inclusion of four histological different tumors was carried out to develop the possible application in forthcoming studies, considering this first description. Nevertheless, the enhancement differences among different histological subtypes and the clinical impact of the SF application in the skull base lesions should be

evaluated with other specific design studies.

In the present series, the use of the 1 g of SF 20% was the same as that of the original description by Moore *et al.*^[20] The authors used such a dose due to the fact that in the former study they used the SF in different histological subtypes beyond gliomas. In gliomas series, the usual dose is 20 mg/kg.

Moore *et al.* described that the maximum tissue fluorescence occurred in about 2 hours after injection of the SF and the effect persisted for at least 5 hours.^[20] In the skull base lesions presented, the dye was evident after 10 minutes of SF injection and persisted during tumor dissection for several hours, which is consistent with the initial observation of fluorescence in tumors located at different sites.

The dissections were performed during the time between pre- and post-injection pictures, in order to avoid prolonging surgical time. This explains some differences observed in the pictures of Figure 1.

SF staining during glioma surgery is probably related to blood brain barrier (BBB) disruption. It is discussed that BBB disruption plays the principal role for the gadolinium enhancement of the tumors on magnetic resonance imaging (MRI).^[32] Tumors included in this preliminary study present marked enhancement by gadolinium on MRI and, such an aspect could be an explanation for the strong SF capture by the tumors. However, SF is a high molecular substance and in tumors with intact BBB, the dye could remain intravascular and affect tumor enhancement.

The evidence of SF in the surgical cavity helped the radical removal of gliomas since the first description.^[20] The contemporary studies also reveal superior total resection results based on the same aspect.^[32,35] These previous evidences point to one possible application of the SF in the cranial base neoplasms, which is the identification of some residual tumors after initial resection. In the clinoidal meningioma illustrated, Figure 2b shows that SF seems to enhance the dura around the tumor. Such data could represent dural extension of the tumor.

The use of SF is very simple. The substance presents a low cost, safe, and universally available option. The method described does not require any special microscope. In fact, it can be reproduced in any department, using a standard white-light microscope.

CONCLUSIONS

The enhancement of the tumors by the SF in the series was consistent. The highly positive effect observed in the present study allows to question about the possibility of future application of SF as an adjuvant tool for skull base surgery.

REFERENCES

1. Al-Mefty O. Supraorbital-pterional approach to skull base lesions. *Neurosurgery* 1987;21:474-7.
2. Al-Mefty O. Clinoidal meningiomas. *J Neurosurg* 1990;58:840-9.
3. Al-Mefty O, Smith R. Surgery of tumors invading the cavernous sinus. *Surg Neurol* 1988;30:370-81.
4. Al-Mefty O, Fox JL. Petrosal approach for petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 1988;22:510-7.
5. Bonnal J, Thibaut A, Brotchi J, Born J. Invading meningiomas of the sphenoid ridge. *J Neurosurg* 1980;53:587-99.
6. Chang SD, Adler JR Jr. Treatment of cranial base meningiomas with linear accelerator radiosurgery. *Neurosurgery* 1997;41:1019-27.
7. Couldwell WT, Kan P, Liu JK, Apfelbaum RI. Decompression of cavernous sinus meningioma for preservation and improvement of cranial nerve function. Technical note. *J Neurosurg* 2006;105:148-52.
8. Couldwell WT, Cole CD, Al-Mefty O. Patterns of skull base meningioma progression after failed radiosurgery. *J Neurosurg* 2007;106:30-5.
9. Cusimano MD, Sekhar LN, Sen CN, Pomonis S, Wright DC, Biglan AW, *et al.* The results of surgery for benign tumors of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1995;37:1-10.
10. de Jesus O, Sekhar LN, Parikh HK, Wright DC, Wagner DP. Long-term follow-up of patients with meningiomas involving the cavernous sinus: Recurrence, progression, and quality of life. *Neurosurgery* 1996;39:915-20.
11. de Monte F, Smith HK, Al-Mefty O. Outcome of aggressive removal of cavernous sinus meningiomas. *J Neurosurg* 1994;81:245-51.
12. Doncatto LF, da Silva JB, da Silva VD, Martins PD. Cutaneous viability in a rat pedicled TRAM flap model. *Plast Reconstr Surg* 2007;119:1425-30.
13. Duma CM, Lunsford LD, Kondziolka D, Harsh GR 4th, Flickinger JC. Stereotactic radiosurgery of cavernous sinus meningiomas as an addition or alternative to microsurgery. *Neurosurgery* 1993;32:699-705.
14. Harris FS, Rhoton AL. Anatomy of the cavernous sinus. A microsurgical study. *J Neurosurg* 1976;45:169-80.
15. Heth JA, Al-Mefty O. Cavernous sinus meningiomas. *Neurosurg Focus* 2003;14:e3.
16. Kabuto M, Kubota T, Kobayashi H, Nakagawa T, Ishii H, Takeuchi H, *et al.* Experimental and clinical study of detection of glioma at surgery using fluorescent imaging by a surgical microscope after fluorescein administration. *Neurol Res* 1997;19:9-16.
17. Knosp E, Perneczky A, Koos WT, Fries D, Matula C. Meningiomas of the space of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1996;38:434-44.
18. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. Comparison between operative findings on malignant glioma by a fluorescein surgical microscopy and histological findings. *Neurol Res* 1999;21:130-4.
19. Kuroiwa T, Kajimoto Y, Ohta T. Development of a fluorescein operative microscope for use during malignant glioma surgery: A technical note and preliminary report. *Surg Neurol* 1998;50:41-9.
20. Moore GE, Peyton WT, French LA, Walker WW. The clinical use of fluorescein in neurosurgery. The localization of brain tumors. *J Neurosurg* 1948;5:392-8.
21. Olivero WC, Lister JR, Elwood PW. The natural history and growth rate of asymptomatic meningiomas: A review of 60 patients. *J Neurosurg* 1995;83:222-4.
22. O'Sullivan MG, van Loveren HR, Tew JM Jr. The surgical resectability of meningiomas of the cavernous sinus. *Neurosurgery* 1997;40:238-47.
23. Parkinson D. A surgical approach to the cavernous portion of the carotid artery: Anatomical studies and case report. *J Neurosurg* 1965;23:474-83.
24. Rhoton AL Jr, Inoue T. Microsurgical approaches to the cavernous sinus. *Clin Neurosurg* 1989;37:391-439.
25. Rodriguez AL, Stefani FS, de Oliveira Praes CE, Piaciski A, Oliveira MR, Martins P, *et al.* Effects of ultraviolet radiation on human cutaneous nerve fibres. *Cell Prolif* 2009;42:562-7.
26. Sakatta K, Al-Mefty O, Yamamoto I. Venous consideration in petrosal approach: Microsurgical anatomy of the temporal bridging vein. *Neurosurgery* 2000;47:153-61.
27. Samii M, Ammirati M. Cerebellopontine angle meningiomas. In: Al-Mefty O, editor. *Meningiomas*. 1st ed. New York: Raven Press; 1991. p. 503-15.
28. ???. In: Samii M, Draf VW, editors. *Surgery of the Skull Base: An Interdisciplinary Approach*. 1st ed. Berlin: Springer; 1989. p. 386-99.

29. Samii M, Carvalho GA, Tatagiba M, Matthies C. Surgical management of meningiomas originating in Meckel's cave. *Neurosurgery* 1997;41:767-75.
30. Sekhar LN, Burgess J, Akin O. Anatomical study of the cavernous sinus emphasizing operative approaches and related vascular and neural reconstruction. *Neurosurgery* 1987;21:806-16.
31. Sekhar LN, Schramm VL Jr, Jones NF. Subtemporal-preauricular infratemporal fossa approach to large lateral and posterior cranial base neoplasms. *J Neurosurg* 1987;67:488-99.
32. Shinoda J, Yano H, Yoshimura SI, Okumura A, Kaku Y, Iwama T, et al. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using high-dose fluorescein sodium Technical note. *J Neurosurg* 2003;99:597-603.
33. Silva CE, Peron CS, Nesi A, Nunes CA, Santos SC, Silveira LC. Importance of the temporal venous drainage to the petrosal approaches of the skull base. *J Bras Neurocir* 2009;20:27-32.
34. Simpson D. The recurrence of intracranial meningiomas after surgical treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957;20:22-39.
35. Stummer W, Novotny A, Stepp H, Goetz C, Bise K, Heulen HJ. Fluorescence-guided resection of glioblastoma multiforme by using 5-aminolevulinic acid-induced porphyrins: A prospective study in 52 consecutive patients. *J Neurosurg* 2000;93:1003-13.
36. Subach BR, Lunsford LD, Kondziolka D, Maitz AH, Flickinger JC. Management of petroclival meningiomas by stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery* 1998;42:437-45.
37. Takeda N, Tanaka R. Usefulness of intraoperative administration of fluorescein in patients with cerebral malignant gliomas. *Tohoku No-Shuyou Konwakai-shi* 1991;25:96-106.
38. van Havenbergh T, Carvalho G, Tatagiba M, Plets C, Samii M. Natural history of petroclival meningiomas. *Neurosurgery* 2003;52:55-64.
39. Wu ZB, Yu CJ, Guan SS. Posterior petrous meningiomas: 82 cases. *J Neurosurg* 2005;102:284-9.
40. Yasargil MG, Mortara RW, Curcic M. Meningiomas of the basal posterior cranial fossa. *Adv Tech Stand Neurosurg* 1980;7:1-115.

<http://www.surgicalneurologyint.com/content/1/1/??>