

«Oligodendroglioma – A Terapêutica»

Adriana Borges¹; Ana Catarina Ângelo²; Ana Cláudia Inácio³; Céu Raimundo¹; Daniela Martins⁴; Gabriela Leal⁵; Isabel Carvalho⁶; José Fonseca⁷; Marta Silva⁷; Mónica José⁶; Paulo Batista⁷; Vanessa Almeida⁷

¹ Técnica de Radioterapia, Serviço de Radioterapia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE (HSM-CHLN)

² Terapeuta Ocupacional, Serviço de Medicina Física e Reabilitação, HSM-CHLN

³ Dietista, Serviço de Dietética e Nutrição, HSM-CHLN

⁴ Técnica de Farmácia, Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica, HSM-CHLN

⁵ Terapeuta da Fala, Serviço de Neurologia – Laboratório de Estudos de Linguagem do HSM-CHLN

⁶ Técnica de Radiologia, Serviço de Imagiologia, HSM-CHLN

⁷ Cardiopneumologista, Serviço de Neurologia – Laboratório de Hemodinâmica Cerebral/ Eco-Doppler HSM-CHLN

A 1ª parte deste artigo, «Oligodendroglioma – O Diagnóstico», pode ser consultado na Newsletter TDT Nº 8 através deste [Link 1](#).

O tratamento dos Oligodendrogliomas pode compreender a Cirurgia, a Radioterapia e a Quimioterapia. Contudo, considerando que o procedimento a seguir, após o diagnóstico de Oligodendroglioma, depende do grau do tumor (*WHO grade classification* - **Tabela 1** [Link 2](#)), da localização da lesão, e da severidade dos sintomas, a cirurgia pode ocorrer numa fase inicial ou mais tardia do tratamento, sendo sempre primordial a manutenção das zonas saudáveis que circundam a lesão, conferindo especial atenção à perda de áreas funcionais, aquando da remoção cirúrgica.

A) CARDIOPNEUMOLOGIA

O Cardiopneumologista tem na valência da Neurosonologia um papel integrante no sistema vascular, onde aplica, avalia e desenvolve técnicas não invasivas, ou minimamente invasivas, de maior incidência na área cerebrovascular, com aplicabilidade no diagnóstico e na terapêutica.

Uma das áreas em que a Ultrassonografia (US) tem vindo a conquistar um terreno promissor é a Neurocirurgia, nomeadamente em contexto intra-operatório, na remoção de tumores.

Devido às características infiltrativas do Oligodendroglioma e, muitas vezes, da própria localização do tumor, o elevado risco de lesão neurológica decorrente da cirurgia, pode ser minimizado através do uso de técnicas especiais como a estereotaxia¹, a cirurgia com o doente consciente e, quando disponível, a imagem intra-operatória, permitindo a máxima recessão com a maior preservação de áreas funcionais.

É, nesta fase do tratamento, em conjugação com a Neuronavegação, que a US tem vindo a destacar-se e a afirmar-se a par com a evolução da técnica, como uma alternativa de grande relevância ^(6,64,65,22,27).

A Neuronavegação funciona como um sistema de GPS (*Global Positioning System*), que informa o Neurocirurgião da posição dos seus instrumentos, em relação às imagens de Ressonância

Magnética (RM) e de Tomografia Computorizada (TC), adquiridas previamente à cirurgia. É uma tecnologia extremamente válida nas cirurgias de tumores cerebrais, tanto para a correcta localização da lesão em cirurgias abertas, como para a realização de biopsias cerebrais. O ponto de início, a trajectória e o alvo do procedimento podem ser programados previamente à cirurgia, e o plano seguido no acto operatório ⁽²⁷⁾.

A grande desvantagem da Neuronavegação é a utilização de imagens adquiridas antes do acto cirúrgico, o que impede a visualização das alterações intra-operatórias. Alguns minutos após a craniectomia, ocorrem mudanças na neuroanatomia do paciente, secundárias a drenagem de liquor, posição do paciente, pressão sanguínea, respiração, farmacoterapia, entre outras. Essas mudanças devem ser identificadas para que sejam reajustados os planos da cirurgia. Assim, a necessidade de imagens actualizadas, dentro do bloco operatório, tem-se revelado cada vez mais indispensável, e ainda que o uso de RM intra-operatória seja uma mais-valia indiscutível, a sua prática é pouco viável na grande parte dos hospitais e clínicas em todo o mundo, considerando que necessita de equipamentos especializados, de grande volume e elevados custos financeiros ⁽⁶²⁾.

A US intra-operatória, em virtude do avanço tecnológico que tem registado é, actualmente, um instrumento valioso no tratamento cirúrgico de lesões encefálicas, desmistificando desta forma, a ideia de que a imagem fornecida pela US apresenta qualidade inferior à da RM. Tem sido amplamente demonstrado que a qualidade da imagem é idêntica ou superior à da RM intra-operatória ^(6,64,22) (Fig. 1).

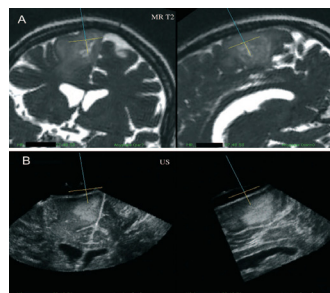


Fig. 1 - (A) RM pré-operatória; (B) Planos correspondentes de Ultrassonografia intra-operatória. Fonte ⁽²²⁾

Esta técnica permite a aquisição de imagem em tempo real e com baixo custo, sem campos magnéticos nem emissão de radiação. É um procedimento minimamente invasivo que se serve de uma pequena extensão da craniectomia, uma vez que a sonda é colocada sobre a dura-máter ou em abordagem supraorbital, sem declínio da qualidade da imagem, podendo estas serem dispostas da mesma forma que as reveladas pela Neuronavegação ^(64,65,22,27) (Fig. 2).

¹ **Estereotaxia** é uma técnica da Neurocirurgia que permite a localização e o acesso preciso de estruturas intracranianas, através de um sistema de coordenadas tridimensionais.

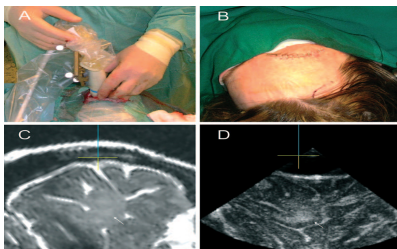


Fig. 2 - (A) Posição de sonda na craniectomia supraorbital; (B) Após encerramento; (C) Oligodendroglioma na RM (seta); (D) Mesma imagem e corte na US (D). Fonte ⁽²²⁾

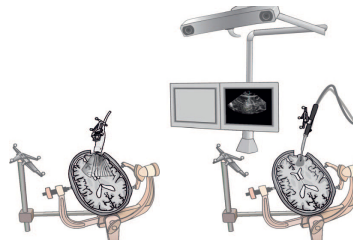


Fig. 4 Procedimento online para remoção de tecido, através da aquisição US 3D, o material cirúrgico é anexo ao sistema de navegação e às imagens recolhidas, permitindo o procedimento guiado. Fonte ⁽²²⁾

A.1) Ultrassonografia 2D /3D

O uso da US 2D, considerada Ecografia convencional, necessita de orientação constante para a aquisição de imagem por profissionais especializados, determinando sempre os melhores planos ecográficos, de forma a adaptar-se e a orientar a abordagem cirúrgica, dada a característica operador-dependente desta técnica. A sonda é posicionada numa pequena extensão da craniectomia, garantindo o posicionamento do transdutor e, simultaneamente, dos instrumentos cirúrgicos. As imagens visualizadas apresentam orientação diferente comparativamente com a RM, podendo esta diferença ser minimizada através da integração da US 2D com a navegação, conjugando a correspondência das imagens pré-operatórias e as imagens em tempo real fornecidas pela US intra-operatória ^(65,22).

Actualmente, a navegação directa a partir de uma reconstrução de dados ultrassonográficos 3D permite a aquisição de imagens volumétricas tridimensionais (US 3D volumétrica), adquiridas em segundos, que orientam os instrumentos cirúrgicos com base em informação fidedigna, não necessitando o transdutor de integrar o campo operatório. Sempre que novas aquisições e nova informação sejam necessárias, um movimento de *tilt*, sobre a área de interesse, permite a construção tridimensional e volumetria de toda a área em estudo, a partir de múltiplas imagens bidimensionais, criando um novo mapa volumétrico que pode integrar tanto o Doppler Tecidual como o *Power Doppler*, em aproximadamente 1 minuto (Fig. 3).

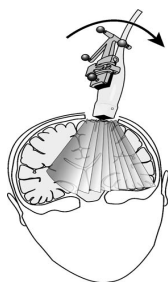


Fig. 3 - Aquisições de imagem 3D, por tilting do transdutor sobre a área de interesse, múltiplas imagens 2D são adquiridas formando uma imagem volumétrica 3D. Fonte ⁽²²⁾

A US 3D volumétrica é, muitas vezes, associada à RM pré-operatória, dado que a RM não sofre actualização de informação durante o procedimento, e ainda de maior relevância consistirá a diferenciação de tecido tumoral residual, de tecido viável nas margens do tumor extraído, uma vez que a delimitação das margens da lesão é, nestes casos, mais difícil atendendo à sua natureza infiltrativa. Quando as aquisições com US 3D são realizadas em tempo real, a navegação é realizada considerando as alterações constantes e coordenada com a aquisição simultânea de novas imagens ^(22,27) (Fig. 4).

Esta técnica pode, por si só, orientar nas biopsias que precedem procedimentos cirúrgicos de remoção dos Oligodendrogliomas, pela facilidade de orientação do material cirúrgico até à lesão. De acordo com a experiência de alguns autores, as decisões após a craniectomia, devem basear-se na US 3D volumétrica, por ser tão ou mais precisa que a RM volumétrica ⁽²²⁾.

Outro dos benefícios desta técnica, centra-se na capacidade de identificar vasos no interior do tumor, através do estudo de Doppler codificado a cores, bem como hemorragias associadas ao procedimento, ou qualquer outra alteração hemodinâmica decorrente do procedimento cirúrgico, podendo estas serem rapidamente identificadas e corrigidas.

A US intra-operatória, aliada aos avanços tecnológicos nesta área, estabelece-se como um método fiável, de baixo custo, rápido na obtenção das imagens e sua reprodução. Necessita, contudo, de profissionais experientes para a correcta interpretação e manuseamento da técnica ⁽²²⁾.

No Laboratório de Hemodinâmica Cerebral do HSM – CHLN, ainda não se encontra disponível a tecnologia para a aquisição de imagem em US 3D volumétrica, restringindo-se a nossa experiência à aquisição de imagem US 2D.

Atendendo a que esta é uma técnica em desenvolvimento e aperfeiçoamento, é provável que num futuro próximo, a US intra-operatória se torne uma técnica habitual na maioria dos centros neurocirúrgicos de referência, e aplicável a diversas patologias desta área, possibilitando à Cardiopneumologia, a expansão da sua área de intervenção.

B) RADIOTERAPIA

A abordagem terapêutica nos Oligodendrogliomas é multidisciplinar, envolvendo a discussão clínica entre as especialidades de Neurocirurgia, Neurooncologia e Radioterapia.

Os Oligodendrogliomas, embora sejam tumores relativamente bem delimitados e histologicamente diferenciados, tendem a recidivar após a intervenção cirúrgica, já que esta raramente pode ser completa ⁽⁶³⁾. A malignidade dos Oligodendrogliomas comuns é grau II da escala OMS, e pode aumentar a agressividade nas recidivas, passando a grau III - Oligodendroglioma anaplásico ⁽⁶³⁾.

A Cirurgia é o tratamento primário desta patologia, quando a lesão se encontra cirurgicamente acessível. Um tumor "acessível" é aquele que pode ser removido sem causar danos neurológicos severos ⁽⁴³⁾.

A Radioterapia é realizada após intervenção cirúrgica nas seguintes situações: a) descompressão; b) remoção parcial (quando o tumor não é ressecado na globalidade); c) margens cirúrgicas positivas (prevenindo a migração de células neoplásicas) ou após recolha de

amostras de tecido tumoral para confirmação do diagnóstico histológico (biopsia estereotáxica).

A Radioterapia é um tratamento local que está indicada para lesões de dimensão ou localização não acessíveis cirurgicamente e como terapêutica adjuvante à cirurgia, permitindo um aumento da taxa de sobrevida⁽⁴⁾. Pode ter finalidade curativa ou paliativa/alívio dos sintomas. Nalguns casos, o tratamento é administrado em combinação com a Quimioterapia (QT)⁽⁶³⁾.

Nos Oligodendrogliomas grau II, em doentes assintomáticos ou com convulsões como única manifestação clínica e idade abaixo de 45 anos, sugere-se que a Radioterapia seja ponderada com base na relação custo/benefício para o doente, de forma a evitar efeitos adversos cognitivos, que se tornam clinicamente evidentes alguns anos após a Radioterapia⁽²⁶⁾.

B.1) Tomografia Computorizada de Planeamento

Em Radioterapia, é primordial garantir a reprodutibilidade do posicionamento do doente em cada sessão de tratamento. Considerando a área a tratar, define-se qual o posicionamento e imobilização e quais os acessórios adequados.

Nas patologias do Sistema Nervoso Central (SNC) é indispensável a utilização de uma máscara de imobilização de moldagem individual⁽⁶³⁾, de material termoplástico (Fig. 5).



Fig. 5 - Máscaras de imobilização para patologias de Cabeça e Pescoço e de SNC (à esquerda); máscara de SNC moldada ao crânio (à direita). Fonte⁽²⁸⁾

O Técnico de Radioterapia (TRT) responsável pela Tomografia Computadorizada (TC) de Planeamento, faz a verificação da identidade do doente (Norma da Direcção Geral da Saúde⁽⁴⁴⁾) e realiza uma fotografia de identificação. A fotografia é indexada à sua ficha electrónica, sem a qual, o equipamento de terapia não permite a administração do tratamento. Este procedimento inclui-se nos vários mecanismos implementados no Serviço de Radioterapia do Hospital de Santa Maria, para garantia da segurança do doente. Nesta fase, são transmitidas ao doente todas as informações sobre os procedimentos necessários para a realização da TC de Planeamento.

De acordo com a prescrição clínica e a área do SNC a irradiar, o TRT define a orientação do decúbito, bem como a posição cranial e da região cervical (neutra, hipo ou hiperextensão). É realizada a máscara termoplástica individual de imobilização, moldada à anatomia de cada doente e devidamente identificada. A realização da máscara antecede a aquisição de imagens da TC de Planeamento. Na máscara, são referenciados os pontos que definem a origem do plano do sistema tridimensional (localização anatómica).

B.2) Estudo Dosimétrico

O planeamento dosimétrico (Fig. 6) é realizado através de sistemas informáticos concebidos para a Radioterapia, Sistemas de

Planeamento Dosimétrico – RTPS (*Radiotherapy Treatment Planning Systems*).

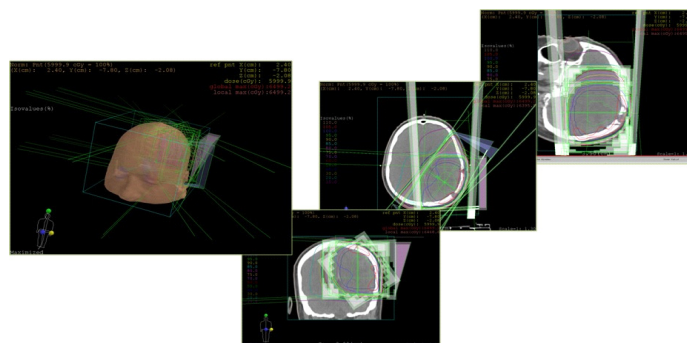


Fig. 6 - Planeamento dosimétrico em Radioterapia de um Oligodendroglioma. Fonte⁽⁶⁾

A TC de planeamento fornece as imagens anatómicas necessárias para a realização do estudo dosimétrico. Sobre as imagens de TC, recorrendo a sistemas de delimitação, o Radioncologista determina os volumes tumorais que pretende englobar no tratamento, bem como os órgãos de risco, sobre os quais se pretende avaliar a dose administrada.

A equipa da Unidade de Física Médica (Técnicos de Radioterapia e Físicos Hospitalares) realiza o cálculo da distribuição de dose tridimensional, com recurso aos RTPS. Os sistemas de planeamento permitem a visualização das curvas de isodose sobrepostas à anatomia do paciente (algoritmos de optimização da distribuição da dose).

Para além das imagens de TC de Planeamento, a utilização de dados de Ressonância Magnética (RM), torna-se essencial para uma localização e contorno exacto do tumor, bem como dos órgãos de risco adjacentes⁽⁶³⁾. Com recurso aos sistemas de delimitação é possível fazer fusão de imagens da TC de Planeamento com outros exames, nomeadamente a PET (*Positron Emission Tomography*), RM ou TC de diagnóstico. Sem o recurso a estes sistemas, a área tumoral poderia ser subestimada, bem como a identificação dos órgãos de risco (e.g. quiasma óptico).

Actualmente, já é possível adquirir imagens não só anatómicas, mas também metabólicas com o sistema de imagem PET. Este exame permite otimizar consideravelmente a determinação de um campo a irradiar, bem como as doses a aplicar, ao avaliar o metabolismo tumoral⁽⁴⁵⁾ (Fig. 7).

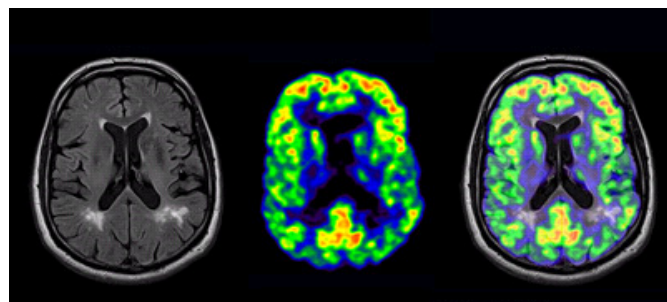


Fig. 7 - Imagem de PET/CT. Fonte⁽²⁹⁾

A Imagiologia Funcional através de RM SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) e PET são cada vez mais um importante contributo, tanto no diagnóstico como na avaliação da resposta ao tratamento - fornecem informação sobre a actividade funcional do tumor e podem, frequentemente, ajudar na diferenciação entre tumores de alto ou baixo grau e necrose induzida pelo tratamento.

B.3) Administração do tratamento

Após a realização do estudo dosimétrico, o doente inicia o tratamento de Radioterapia. O posicionamento definido no dia da realização da TC de Planeamento é reproduzido diariamente, sendo esta uma das acções de garantia da qualidade e segurança do tratamento.

A variabilidade do posicionamento, não pode ser superior a 2 ou 3 milímetros⁽⁶³⁾. Esta verificação é realizada de acordo com o protocolo de imagem estabelecido no Serviço e, de acordo, com as Normas definidas Internacionalmente nas diferentes reuniões de consenso.

B.3.1) Esquemas de Radioterapia

A Radioterapia assume um papel de extrema importância no tratamento da maioria dos Oligodendrogliomas porque são neoplasias radiosensíveis. Pode ser utilizada como tratamento primário, nos casos em que a localização da lesão impeça uma abordagem cirúrgica, ou como uma terapêutica adjuvante. Para além destas duas abordagens, também pode intervir como tratamento paliativo, para atenuar os sintomas da doença.

As doses de Radioterapia *standard* são:

- Irradiação do volume tumoral com uma dose² de 45 Gy + um boost (sobreimpressão de dose), na lesão tumoral até aos 50,4 Gy/54 Gy, em esquema de 1,80 Gy/fracção **OU** 60 Gy, 2 Gy/fracção, em caso de Oligodendroglioma anaplásico, com indicação para QT.

- Irradiação do volume tumoral com uma dose de 30 a 50 Gy em esquema de hipofracionamento (até 20 fracções) para esquemas com intenção paliativa.

B.3.2) Quimioterapia Concomitante

Os Oligodendrogliomas anaplásicos (grau III, OMS) requerem tratamento imediato com Radioterapia e Quimioterapia após o diagnóstico, sendo a Temozolomida (TMZ) o fármaco quimioterápico de nova geração mais utilizado, cujas propriedades citotóxicas potenciam o efeito da Radioterapia (RT). Tem sido utilizada nos gliomas de alto grau concomitantemente com a RT, mostrando particular eficácia nos casos de Glioblastoma Multiforme (GBM) e Astrocitomas anaplásicos, sendo estudado actualmente o benefício nos Oligodendrogliomas^(51,10).

Na QT concomitante, a TMZ é administrada oralmente, com uma dose diária de 75 mg/m², 7 dias por semana, desde o primeiro ao último dia da RT, até ao máximo de 49 dias. Nos cinco dias/semana em que faz RT, a TMZ tem que ser ingerida com uma hora de antecedência do tratamento, dado que a concentração do composto é maior. A RT segue o mesmo padrão da RT isolada (60 Gy em 30 fracções, com 2 Gy/dia). Depois de uma pausa de 4 semanas após o término da RT, a QT adjuvante consiste em 6 ciclos de TMZ (150-200 mg/m²) em 5 dias, por cada 28 dias. A administração e avaliação da toxicidade são realizadas pela equipa de Enfermagem, em conjunto com a equipa Médica do Serviço de Radioterapia.

C) RADIOLOGIA

C.1) FOLLOW UP

Uma RM deve ser realizada 24 a 72 horas após a cirurgia e entre 2 a 6 semanas após a RT. Recomendam-se avaliações clínicas a cada 3 meses nos primeiros 2 anos. Após esse período, as avaliações devem ser semestrais⁽⁴⁾.

Os doentes com Oligodendroglioma submetidos a Radioterapia ou a Cirurgia para recessão tumoral, efectuam controlo imagiológico da doença com TC (Tomografia Computorizada) e/ou RM (Ressonância Magnética), sendo esta última a técnica de eleição, pela excelente resolução tecidual que apresenta.

As sequências de imagens a realizar nos referidos exames, são as utilizadas no estudo inicial, aquando do diagnóstico. Na fase de controlo, torna-se indispensável a realização de um estudo de imagem tridimensional (geralmente com contraste), que inclua os planos axial, sagital e coronal, que visa a identificação de eventuais lesões residuais ou mesmo recidiva, contribuindo, desta forma, para reajuste terapêutico.

D) FARMÁCIA

No que diz respeito ao tratamento dos Oligodendrogliomas, a Farmácia Hospitalar do Hospital Santa Maria, EPE dispõe de uma unidade centralizada para a preparação de fármacos antineoplásicos, também conhecidos como citotóxicos, na qual o Técnico de Farmácia (TF) assume um papel de extrema importância na preparação dos ciclos de quimioterapia.

Citotóxicos ou citostáticos, são fármacos utilizados no tratamento de neoplasias malignas quando a cirurgia ou a radioterapia não são possíveis ou se mostraram ineficazes, ou ainda como adjuvantes da Cirurgia ou da Radioterapia como tratamento inicial^(56,33). Podem ser utilizados com sucesso no tratamento de alguns tipos de neoplasias, ou noutros casos, como paliativos dos sintomas ou como meio de prolongar a vida do doente⁽³³⁾.

Estes fármacos actuam através de uma cinética de primeira ordem, isto é, uma determinada dose de fármaco lesa uma proporção constante da população celular e não um número constante de células. Este fenómeno justifica, em parte, a dificuldade de obter a remissão total de um tumor, utilizando a Quimioterapia⁽³⁶⁾. Outro problema importante e que deve ser tido em conta quando se utilizam estes fármacos, é o desenvolvimento de resistência à Quimioterapia. Em muitos casos, os mecanismos de resistência envolvem alterações a nível genético por parte das células neoplásicas, podendo resultar em resistência a um determinado fármaco ou a múltiplos fármacos. Na maioria das situações, a Quimioterapia das neoplasias é realizada recorrendo à combinação de fármacos. Com esta estratégia, consegue-se uma proporção superior de células mortas e, nalguns casos, obtêm-se ainda efeitos sinérgicos. Estas combinações permitem um efeito citotóxico numa população heterogénea de células neoplásicas e previnem mais eficazmente o desenvolvimento de clones resistentes^(33,18).

Embora os fármacos citotóxicos apresentem distintos mecanismos de acção antitumoral, e em consequência, efeitos adversos diferentes, existem muitos que são comuns à maioria destes fármacos⁽³³⁾. Alguns dos efeitos adversos mais comuns são náuseas e vómitos (que causam significativo desconforto aos doentes), depressão medular óssea, comprometimento da resposta imunitária (que pode resultar num rápido desenvolvimento de uma infecção), alopecia (normalmente é reversível e o grau de perda de cabelo depende do fármaco e da susceptibilidade individual) ou

² Gy – Gray, unidade de medida de dose de radiação

comprometimento da função reprodutora (os fármacos citotóxicos são teratogénicos e não devem ser administrados na gravidez, especialmente no primeiro trimestre) ^(56,33).

Relativamente ao tratamento dos Oligodendrogliomas de grau II (progressivo ou recorrente) e dos Oligodendrogliomas anaplásicos (grau III), é utilizado um regime de Quimioterapia que combina três fármacos antineoplásicos, a Procarbazina, a Lomustina (CCNU) e a Vincristina, designado PCV, ou o fármaco Temozolomida (representados na Fig.8) ^(36,25). Estes fármacos têm sido cada vez mais utilizados como terapia adjuvante ou terapia neoadjuvante deste tipo de tumores ⁽³⁶⁾. A terapia adjuvante é administrada em doentes com elevado risco de recorrência da doença, após a Cirurgia/Radioterapia ter removido qualquer evidência do tumor; enquanto a terapia neoadjuvante, também designada de primária ou de indução, é administrada após o diagnóstico histológico ter sido estabelecido, mas antes da cirurgia, permitindo assim reduzir o tamanho/extensão do tumor e verificar como o doente responde à Quimioterapia ⁽⁴⁸⁾.



Fig. 8 - Fármacos antineoplásicos utilizados no tratamento de Oligodendrogliomas: Temozolomida 100mg, Lomustina 40mg, Procarbazina 50mg e Vincristina - frasco de 2mg/2mL. Fonte: Foto original tirada no Serviço de Gestão Técnico-Farmacêutica (SGTF) do HSM-CHLN

A **Procarbazina** é um agente alquilante, embora o seu mecanismo de acção ainda não esteja claramente definido. Existem evidências de que este fármaco actua por inibição proteica (inibindo consequentemente a síntese de RNA e DNA), podendo também causar danos directos no DNA. É metabolizada inicialmente no fígado e rins, e é rápida e completamente absorvida. Pode ser administrada por via oral e intravenosa, atravessa a barreira hematoencefálica e rapidamente equilibra as concentrações entre o plasma e o líquido cefalorraquidiano após a administração oral. A Procarbazina está indicada em combinação com outros citotóxicos para o tratamento de determinados tumores cerebrais ^(12,53).

A **Lomustina** é também um agente alquilante (do tipo nitrosureia) que inibe a síntese de DNA e de RNA via carbamilação da DNA polimerase, induz a alquilação do DNA e alteração do RNA, proteínas celulares e enzimas. Está especificamente indicada no tratamento de tumores cerebrais primários e metastáticos (após Cirurgia e/ou Radioterapia). A Lomustina deve ser apenas administrada por via oral como uma única dose a cada 6 semanas (a administração diária pode causar graves consequências devido a mielotoxicidade retardada) ⁽¹²⁾.

A **Vincristina** é um alcalóide obtido a partir das plantas da família da Vinca (Vinca rosea Linn). A sua acção exerce-se pela ligação à tubulina, conseguindo assim bloquear o processo de reprodução celular durante a metafase e inibindo a formação de microtúbulos e induzindo a despolimerização dos microtúbulos já formados ⁽⁵²⁾. Este fármaco pode também interferir com a síntese de ácidos nucleicos e proteínas, pelo bloqueio da utilização de ácido glutâmico. De acordo com o Resumo das Características do Medicamento (RCM) aprovado pelo INFARMED a 21/10/2005, a

Vincristina está indicada em associação a outros fármacos no tratamento de tumores cerebrais. O Sulfato de Vincristina (forma sob a qual o fármaco se apresenta) destina-se apenas à administração intravenosa e não deve ser administrado por via intratecal³ já que origina neurotoxicidade fatal. Também de acordo com o RCM, tem sido sugerido que a radiação pode aumentar a neurotoxicidade periférica do Sulfato de Vincristina, uma vez que a administração deste fármaco pode tornar os nervos periféricos mais susceptíveis a trauma físico.

A **Temozolomida** pertence ao grupo farmacoterapêutico Outros Agentes Alquilantes ⁽⁵⁴⁾, e é um fármaco triazeno que sofre uma rápida conversão química no seu metabolito ativo, o monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC). Esta conversão é espontânea, não-enzimática e ocorre sob condições fisiológicas em todos os tecidos pelos quais o fármaco se distribui. Os efeitos citotóxicos do MTIC são manifestados através da alquilação do DNA ⁽¹²⁾.

No que diz respeito ao tratamento de Oligodendrogliomas, o Técnico de Farmácia (TF) assume um papel fundamental na preparação dos regimes quimioterapêuticos como já foi referido anteriormente. No regime PCV, a Procarbazina e a Lomustina são fármacos de administração oral, sendo esta medicação dispensada em regime de ambulatório, tal como a Temozolomida, directamente para o Hospital Dia de Oncologia. Em relação à Vincristina, a administração é endovenosa e assim sendo, o ciclo é preparado pelo TF, na Unidade de Preparação de Citotóxicos, na Farmácia Hospitalar. Devido aos riscos inerentes ao manuseamento deste fármaco (com particular toxicidade), é exigido ao TF o uso de técnicas adequadas e regras de segurança. A manipulação da Vincristina é realizada em Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical (CFALV) de Classe IIB (Fig. 9) e é utilizado equipamento de protecção individual (fato descartável, touca, máscara, dois pares de luvas e protectores de calçado).



Fig. 9 - Câmara de Fluxo de Ar Laminar Vertical. Fonte: Foto original tirada no SGTF do HSM-CHLN

O TF é responsável pela preparação da dose a administrar em cada ciclo de Vincristina (Fig. 10), bem como pela recolha e eliminação dos desperdícios produzidos durante o processo.

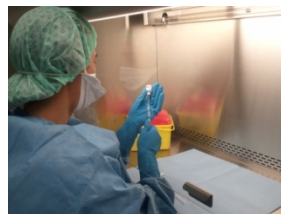


Fig. 10 - Técnico de Farmácia durante a manipulação de Vincristina. Fonte: Foto original tirada no SGTF do HSM-CHLN

³ A administração por via intratecal (ou subaracnoidea) refere-se à administração de fármacos directamente no espaço subaracnoideo espinal.

Posteriormente procede ao acondicionamento e rotulagem do ciclo, o qual é transportado em de malas térmicas para os respectivos serviços clínicos (Fig. 11).



Fig. 11 - Mala térmica para transporte de quimioterapia citotóxica. Fonte: Foto original tirada no SGTF do HSM-CHLN

O gráfico seguinte representa o número de ciclos de Quimioterapia preparados para a administração a doentes com diagnóstico de Oligodendroglioma, no HSM-CHLN, no período compreendido entre 2010 e 2012.

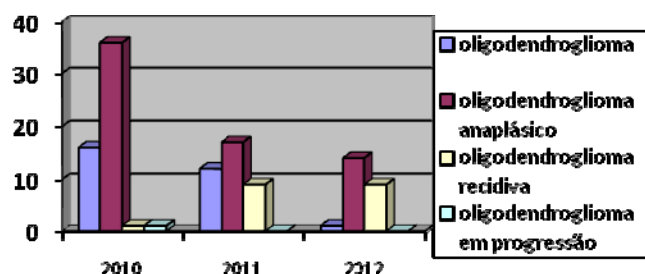


Gráfico 1 - Regimes de quimioterapia PCV, realizados no Hospital de Santa Maria, EPE nos últimos três anos. Fonte: Gráfico elaborado a partir de dados de registos obtidos na Unidade de Preparação de Citotóxicos do SGTF

E) TERAPIA DA FALA

Os tumores cerebrais podem causar uma variedade de disfunções neurológicas, incluindo afasia⁴ e disfagia⁵.

Os Oligodendrogliomas são tumores de crescimento lento e a incidência de defeitos afásicos é baixa. Num estudo efectuado pela *Healthcare big data for ordinary people* (eHealthMe), baseado em relatos da *Food and Drug Administration* (FDA), de um total de 217 doentes com Oligodendrogliomas, apenas 3 (1,38%) tinham afasia. O tumor cresce lentamente o que permite a progressiva reorganização cerebral e um reajuste das estruturas, mantendo-se a linguagem, na maioria dos casos, sem defeitos.

De uma maneira geral, os doentes com afasia apresentam, quer a causa do defeito seja tumoral ou vascular, características demográficas e defeitos motores, sensitivos e cognitivos semelhantes. Contudo, são diferentes em termos de prevalência, incidência e recuperação da linguagem. Apesar da prevalência de afasia em doentes com tumor ser elevada, é substancialmente mais baixa do que a afasia de causa vascular⁽⁵⁷⁾.

Os doentes com tumor cerebral podem apresentar alterações de linguagem, independentemente do tipo, localização e grau do tumor e, tal como acontece na afasia após lesão vascular, todas as

modalidades linguísticas, incluindo a expressão verbal, a compreensão, a leitura e a escrita poderão apresentar perturbações.

O tipo de afasia mais comum nos doentes com tumor cerebral é a afasia anômica⁶ e, muitas vezes, os defeitos são ligeiros e transitórios. Dependendo da localização e extensão da lesão, podem existir situações mais graves.

O Terapeuta da Fala desempenha um papel importante na avaliação pré e pós-operatória, mas sobretudo na avaliação intra-operatória (Fig. 12).



Fig. 12 - Avaliação intra-operatória. Fonte: Foto original tirada no bloco de neurocirurgia do HSM-CHLN

Em 1885, Bennet e Godlee fazem a primeira remoção de glioma no córtex motor. Em 1893, Bidwel e Sherrington procedem à primeira craniotomia com o doente acordado, no West London Hospital. Em 1906, Cushing e Thomas fazem o primeiro mapeamento funcional cerebral em doentes acordados, mas só no início deste século é que Hughes Duffau deu o verdadeiro realce (que hoje tem) à cirurgia dos tumores com o doente acordado, com mapeamento cerebral por estimulação eléctrica.

A estimulação eléctrica cortical é uma técnica que induz uma perturbação transitória, quando aplicada num epicentro neuronal essencial para a função em questão, através do mapeamento córtico-subcortical de áreas essenciais a funções cognitivas, como a linguagem e a memória.

Estão publicadas várias séries cirúrgicas, reportando mapeamento com o doente acordado, que demonstram a sua validade na optimização da extensão da excisão cirúrgica em áreas eloquentes^(67,11), aumentando o impacto cirúrgico na história natural da doença. Desta forma é possível aumentar a sobrevida das pessoas com gliomas⁽¹⁶⁾ e minimizar o risco de permanência de défices, melhorando a sua qualidade de vida^(9,15).

Esta técnica veio possibilitar, para além do mapeamento cortical, a avaliação das estruturas subcortais e especialmente as vias de substância branca, e assim a conectividade axonal individual^(55,13).

A grande maioria das craniotomias com o doente acordado, tem sido feita em áreas cujas lesões envolvem presumíveis áreas da linguagem. São sobretudo em regiões perissilvicas do hemisfério esquerdo^(14,32). Em lesões que envolvem a parte pósterio-superior do lobo temporal, a parte lateral do gyrus frontal, os lobos parietais inferior e superior e, ultimamente, o lobo da ínsula e a área suplementar motora⁽⁴⁹⁾.

⁴ Afasia - perturbação de linguagem que afecta as capacidades verbais de expressão e de compreensão, provocada por lesão cerebral.

⁵ Disfagia - problemas de deglutição.

⁶ Afasia anômica - este quadro afásico caracteriza-se por um defeito, quase exclusivo, da capacidade de nomeação oral e escrita, estando mantidas as outras capacidades linguísticas.

Convém referir que o cérebro não está organizado em regiões dissociáveis, pelo que as áreas envolvidas no processamento da linguagem também participam noutros domínios cognitivos e sensório-motores.

Ao nível da produção do discurso, a arquitectura neural envolvida inclui áreas responsáveis pela fala, mas também pela deglutição e pelos movimentos oro-faciais, como sejam:

- ínsula para o planeamento motor;
- áreas primárias sensoriais e motoras:
- gyrus e sulcos pré e pós-central;
- gyrus frontal inferior;
- córtex pré-motor ventral;
- áreas mediais;
- gânglios da base;
- cerebelo.

A compreensão da linguagem, ou seja, a transformação de ondas acústicas em significado, ocorre em áreas de associação através de duas vias distintas:

- Via ventral ou via de “o quê?” - permite a identificação auditiva do objecto
- Via dorsal ou via de “onde?” – relaciona-se com o processamento espacial do som.

Contudo, o processamento da linguagem não se restringe ao córtex e às estruturas subcorticais, pois existe uma participação bem documentada de alguns feixes de substância branca. O feixe longitudinal superior (fig. 13) está envolvido no processamento articulatorio da linguagem, o feixe arqueado na localização espacial da fonte auditiva e o feixe longitudinal médio em conjunto com o feixe longitudinal superior e o arqueado participa na representação auditivo-motora dos sons da fala, sendo essencial para a capacidade de repetição de pseudo-palavras. A cápsula extrema, em conjunto com o feixe longitudinal, está envolvida no processamento semântico, isto é, na ligação do som ao seu significado.

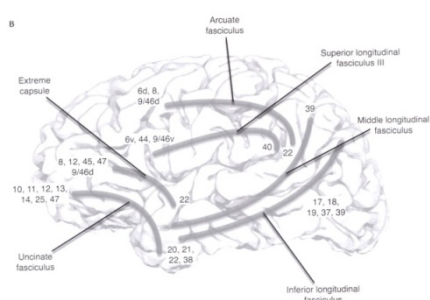


Fig. 13 - Feixes de substância branca. Fonte: ⁽⁶⁾

O conhecimento anátomo-funcional do cérebro veio permitir que a cirurgia tumoral com o doente acordado alterasse radicalmente o paradigma cirúrgico de gliomas, em áreas eloquentes do cérebro, passando de uma remoção por limites anatómicos para uma remoção por limites funcionais córtico-subcorticais.

Os candidatos a este tipo de cirurgia, são os indivíduos que apresentam uma lesão tumoral próxima das áreas da linguagem,

mas que não apresentam um defeito de linguagem major prévio à cirurgia e têm um índice de massa corporal (IMC) menor que 30 (sujeitos não obesos).

A estimulação eléctrica cortical (fig. 14) é realizada com o doente acordado, sob anestesia local e é utilizado um eléctrodo bipolar, com corrente bifásica (freq. 60 Hz, 2-6 mA, durante 2 a 4 seg. de contacto), durante a fase de mapeamento das funções e durante a ressecção propriamente dita.

Os testes de avaliação utilizados durante a estimulação eléctrica, variam consoante a área a estimular e podem ser constituídos por contagens, nomeação de representações gráficas de objectos, compreensão de frases simples, leitura de palavras e pseudo-palavras, cálculo mental, soletração e reconstituição de palavras, entre outros.

Cada área considerada eloquente é marcada com um número na superfície ou profundidade cerebral, e deverá ser confirmada 3 vezes.

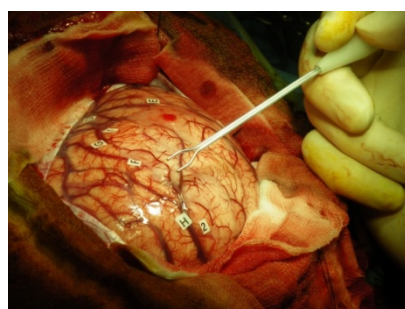


Fig. 14 - Estimulação eléctrica cortical e identificação de áreas eloquentes. Fonte: Foto original tirada no bloco de neurocirurgia do HSM-CHLN

O papel do Terapeuta da Fala, nesta avaliação intra-operatória, visa essencialmente informar o Neurocirurgião de quais as áreas eloquentes para a linguagem e da descrição do tipo de erros encontrados, com o objectivo de maximizar a excisão tumoral e potenciar a sobrevida do doente, mas ao mesmo tempo, minimizar a existência de defeitos pós-cirúrgicos com a inevitável diminuição da qualidade de vida.

Este tipo de intervenção, no HSM-CHLN, iniciou-se em Julho de 2009, tendo sido operados cerca de 20 doentes com uma quase ausência de alterações de linguagem, aos 3 meses de evolução.

Os doentes que apresentam, no pós-operatório, defeitos moderados ou graves são candidatos a Terapia da Fala. Esta processa-se do mesmo modo que com outros doentes afásicos independentemente da etiologia. São estimuladas as capacidades mais perturbadas e as mais importantes para que a pessoa possa reintegrar-se social e profissionalmente.

Além dos défices de linguagem, os doentes com tumores cerebrais podem apresentar disfagia. Num estudo realizado por Newton e colaboradores em 1994 ⁽⁴²⁾, numa série de 117 doentes com tumor e seguidos durante 13 meses, 14,5% apresentavam disfagia.

Cabe também ao Terapeuta da Fala, a avaliação desta situação e as orientações ao doente e à família sobre a alimentação, a fim de se evitarem problemas médicos graves (pneumonias de aspiração, entre outros) que interfiram com a saúde geral e o bem-estar destes doentes.

F) TERAPIA OCUPACIONAL

Os tumores do Sistema Nervoso Central, nomeadamente os Oligodendrogliomas, em função da sua localização anatómica ([Link 3](#)), podem provocar défices neurológicos capazes de influenciar o desempenho ocupacional (DO) do doente, nas suas actividades do quotidiano (Quadro 1) ^(2,17).

Lobos Cerebrais	Défices	Áreas de Desempenho Ocupacional
<i>Frontal</i>	Memória	•Actividades da Vida Diária (AVD) Alimentação, vestuário, higiene •Actividades da vida diária instrumental (AVDI) Organização habitacional, gestão do dinheiro, realização de compras •Trabalho Actividade laboral, voluntariado •Lazer •Participação Social
	Capacidade de resolução de problemas	
	Capacidade crítica	
	Comportamento	
	Emocional/Humor	
	Visão	
	Sensibilidade táctil	
	Inibição	
	Movimento	
	Afasia de Broca	
<i>Temporal</i>	Afasia de Wernicke	•Trabalho Actividade laboral, voluntariado •Lazer
	Compreensão	
	Capacidade de leitura	
	Audição e olfacto	
	Memória detalhada	
<i>Parietal</i>	Neglect	•Participação Social
	Sensorial	
<i>Occipital</i>	Visão	•Participação Social
	Percepção	
	Orientação espacial	

Quadro 1: Défices e alterações de desempenho ocupacional associadas aos lobos cerebrais. Fonte ^(2,15)

A Terapia Ocupacional inicia o seu processo com a avaliação do doente, que consiste na delineação do perfil ocupacional, bem como, na análise do seu desempenho. Esta informação é recolhida através da selecção e utilização de instrumentos de avaliação como a Escala de Barthel e a Medida de Independência Funcional (MIF), entre outros.

O perfil ocupacional consiste na história ocupacional, na qual se incluem rotinas e valores, assim como preocupações nas AVD, AVDI's, trabalho, lazer e participação social.

A análise de desempenho consiste na recolha e interpretação da informação que limita o desempenho ocupacional. Nesta fase são medidas as competências de desempenho e os padrões. São ainda identificados e analisados os contextos e os ambientes.

A intervenção é centrada na Ocupação e utiliza a informação recolhida sobre o doente e os princípios teóricos para a implementar. Facilita o envolvimento nas ocupações, proporciona o bem-estar físico, mental e social, satisfaz necessidades e modifica o ambiente, levando à promoção da saúde ⁽⁴⁰⁾.

De acordo com o estágio da doença, dos défices e das alterações do desempenho ocupacional, a intervenção pode incluir:

Reabilitação motora - actividades que permitem a interacção com objectos e o treino das competências de desempenho em défice, necessárias para o desempenho ocupacional, tendo em conta os diferentes contextos e ambientes. Pode incluir planeamento, sequenciação e execução de movimentos alternativos e inovadores ⁽⁴⁰⁾ (Fig. 15).



Fig. 15 - Actividade terapêutica. Fonte: Terapia Ocupacional do SMFR HSM-CHLN

Reabilitação sensório-perceptiva - actividades que permitem reconhecer e responder a sensações, decifrar, associar, organizar e relembrar eventos sensoriais, com base na discriminação de diferentes estímulos visuais, auditivos, proprioceptivos, tácteis, olfactivos, gustativos e vestibulares ⁽⁴⁰⁾ (Fig. 16).



Fig. 16 - Treino de Sensibilidades. Fonte: Terapia Ocupacional do SMFR HSM-CHLN

Reabilitação cognitiva - actividades que promovem o treino e desenvolvimento de estratégias compensatórias, para fazer face aos défices cognitivos como a atenção, concentração, memória e funções executivas ^(20,46) (Fig. 17).



Fig. 17 - Treino cognitivo. Fonte: Terapia Ocupacional do SMFR HSM-CHLN

Treino de competências sociais - treino que visa capacitar a comunicação e interacção com os outros nos diferentes contextos e ambientes ⁽⁵⁾.

Treino de AVD's - treino específico em áreas como a alimentação, a higiene pessoal, o vestuário, entre outros, de modo a aumentar a independência do doente e reduzir a sobrecarga do cuidador ⁽⁴⁶⁾ (Fig. 18).



Fig. 18 – Treino de vestuário. Fonte: Terapia Ocupacional do SMFR HSM-CHLN

Treino de AVDI's - treino que visa a adaptação do doente ao meio ambiente e à comunidade, promovendo a autonomia e a tomada de decisão, através de actividades como confecção de refeições, realização de compras, gestão de dinheiro, gestão da medicação, organização habitacional, utilização de serviços ⁽⁴⁶⁾ (Fig. 19).



Fig. 19 – Treino de confecção de refeições. Fonte: Terapia Ocupacional do SMFR HSM-CHLN

Técnicas de Conservação de energia - estratégias para a gestão da fadiga, que podem incluir ⁽⁴⁶⁾:

- Ajudar o doente a reconhecer a necessidade de ajuda, proporcionando a oportunidade de escolha das ocupações significativas;
- Priorizar as tarefas e actividades que o doente quer fazer e equilibrá-las com as tarefas ou actividades que necessitam ser feitas;
- Programar períodos de descanso durante a realização das tarefas.

Aconselhamento e treino de produtos de apoio - estudo e treino com o objectivo de compensar, monitorizar, minimizar ou neutralizar qualquer limitação no desempenho ocupacional através do recurso a instrumentos como tábuas multiusos, talheres adaptados, anti-derrapantes, alteadores de sanita, barras de apoio, cadeiras de banho, tecnologia e *software* ^(46,34) (Fig. 20).



Fig. 20 – Treino de Produtos de Apoio: (A) Adaptação para abotoar; (B) Tábua multiusos. Fonte: Terapia Ocupacional do SMFR HSM-CHLN

Modificações ambientais – alterações que proporcionam um ambiente seguro, através da optimização dos contextos ambientais para minimizar o risco de acidentes e facilitar o desempenho ocupacional.

Após a implementação da intervenção, deve ser efectuado um processo contínuo de reavaliação e revisão do plano de intervenção, podendo conduzir a modificações do mesmo sempre que necessário.

G) DIETÉTICA

A intervenção nutricional precoce é crucial no doente com Oligodendroglioma e difere em função do tratamento. Nestes doentes, ocorre uma alteração metabólica com aumento da proteólise e da lipólise, a síntese de proteínas musculares está reduzida, e o metabolismo glucídico é modificado pelo crescimento tumoral. Estas modificações contribuem para o aumento do gasto energético e podem conduzir a uma perda ponderal progressiva. O próprio processo fisiopatológico associado ao tratamento pode conduzir a uma grave desnutrição calórico-proteica ^(66,47).

Quando a cirurgia é a opção terapêutica, existem evidências de que um suporte nutricional individualizado promove a redução de infecções e complicações no pré e no pós-operatório, o que conduz a uma redução no tempo de internamento, da morbilidade e da mortalidade ⁽³⁹⁾. Durante a Quimioterapia no doente com Oligodendroglioma, podem surgir complicações que comprometem o seu estado nutricional. É comum a presença de um quadro de náuseas, vómitos, obstipação, hepatotoxicidade, dor abdominal, anorexia, xerostomia, saciedade precoce, perda ponderal e desnutrição ⁽¹⁹⁾. Na Radioterapia pode surgir disgeusia⁷, anorexia, astenia, dor abdominal, má absorção intestinal, perda ponderal e desnutrição ⁽⁶⁸⁾.

A actuação do Dietista incide primordialmente na identificação de risco nutricional e posterior avaliação do estado nutricional. Analisam-se parâmetros antropométricos, bioquímicos e de bioimpedância, efectua-se a anamnese alimentar e o exame físico. Utilizam-se ferramentas de identificação de risco nutricional distintas para a pediatria e para adultos.

Na pediatria, para a faixa etária situada entre 1 mês e 18 anos aplicam-se as ferramentas STRONG Kids (para a identificação de risco nutricional) e a Avaliação do Estado Nutricional – Pediatria. Nos adultos até aos 65 anos de idade, a ferramenta mais utilizada a nível hospitalar é o *Nutritional Risk Screening* (NRS 2002) e em ambulatório é o *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST). Para idosos o método de eleição é o *Mini Nutrition Assessment* (MNA).

No caso de se verificar risco nutricional, é efectuada uma avaliação do estado nutricional, utilizando-se habitualmente o *Patient-Generated Subjective Global Assessment* (PG-SGA), que está validado para a Oncologia ⁽³⁷⁾. Este método considera alterações funcionais e da composição corporal e apresenta questões relativas a perda ponderal, alteração da ingestão alimentar e sintomas que interferem na alimentação.

Estas ferramentas utilizam-se periodicamente para detecção e monitorização de alterações do estado nutricional. Os critérios utilizados para a classificação da perda ponderal severa, em doentes oncológicos no internamento, estão representados na Tabela II. Devem considerar-se os factores que possam mascarar o peso real do doente, tais como, a ascite, a anasarca, o edema periférico, entre outros ^(3,58).

⁷ Alteração do paladar

PERÍODO	PERDA PONDERAL (% RELATIVA AO PESO HABITUAL)
1 SEMANA	> 2%
1 MÊS	> 5%
3 MESES	> 7,5%
6 MESES	> 10%

Tabela II – Critérios para a severidade da perda ponderal de doentes oncológicos no internamento. Fonte ^(7,8).

A anorexia surge numa fase inicial do diagnóstico em cerca de 40% dos doentes e na fase terminal em quase 70% ⁽³⁷⁾. Torna-se imprescindível prevenir a desnutrição. Quando o seu agravamento é acompanhado de astenia, instala-se um quadro de caquexia. A diferença entre desnutrição e caquexia reside no facto de na desnutrição existir poupança do tecido muscular e na caquexia existir mobilização simultânea dos tecidos muscular e adiposo ⁽⁴¹⁾.

As células neoplásicas utilizam essencialmente a glucose como substrato energético, embora a glicémia não diminua devido a um aumento da gliconeogénese hepática ⁽²⁴⁾. Pelo catabolismo inerente, nos doentes em que não se conseguem cobrir as necessidades calóricas totais com a alimentação convencional, é necessária a suplementação nutricional para prevenir a desnutrição calórico-proteica.

A utilização de suplementos com nutrientes imunomoduladores (ácidos gordos polinsaturados – ácido eicosapentanoico e ácido docosahexanoico; arginina, glutamina) demonstrou resultados benéficos na melhoria das funções imunológicas, reduzindo a resposta inflamatória ^(66,23,1).

O ácido eicosapentanoico promove a acção da insulina, inibindo a lipólise e a degradação da proteína muscular associada à anorexia. Este nutriente tem efeitos anti-inflamatórios, anti-tumorais, imunomoduladores, reduz as complicações gastrointestinais e promove a recuperação das funções hepática e renal. A suplementação com w-3 deve ser acompanhada com uma ingestão suficiente de vitamina E para prevenir efeitos adversos, tais como, peroxidação lipídica, depleção da defesa antioxidante e supressão da imunidade celular ^(35,61,23).

As fórmulas suplementadas com glutamina têm demonstrado que as funções deste aminoácido incidem numa maior preservação do músculo-esquelético (devido ao aumento da síntese proteica e da diminuição da proteólise muscular), numa melhoria da imunidade celular e, sendo este um precursor da glutatona, é um importante antioxidante intracelular. A glutamina promove ainda o aumento da tolerância à Quimio e à Radioterapia, protegendo a integridade e imunidade da mucosa intestinal, por ser uma fonte energética para os enterócitos e para os linfócitos ⁽¹⁾.

A arginina está envolvida na síntese proteica, na biossíntese de aminoácidos e derivados e numa maior retenção de azoto. Por ser um aminoácido precursor do óxido nítrico, intervém na citotoxicidade de células neoplásicas, promovendo um crescimento mais lento das mesmas ⁽³⁸⁾. Diversos estudos sugerem que a arginina deve constar numa mistura equilibrada de aminoácidos, para estimular a síntese proteica muscular ^(1,60).

Referências Bibliográficas

1. Abcouver S.F., Souba W.W. Glutamina e arginina. In: Shils ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Tratado de nutrição moderna na saúde e na doença. 9ª edição. São Paulo: Manole, 2003; 597-608.
2. American Brain Tumor Association. *Anatomy of the brain- Physical Structure*. <http://www.abta.org/understanding-brain-tumors/anatomy/physical-structure.html>. 03.07.13 - 13:36.
3. Barber MD, Ross JA, Fearon KC. Cancer cachexia. *Surg Oncol*. 1999; 8(3): 133-141.
4. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre JY. *Primary brain tumours in adults*. The Lancet Oncology, Vol 361, 2003.
5. Bellack, A. S., Mueser, k. T., Gingerich, S., Agresta, J. (2004). *Social Skills Training for Schizophrenia: A step by step guide*. (2ª ed.). New York: The Guilford Press.
6. *Brain Mapping*. Hugues Duffau Editor. Pág. 132.
7. Brito, S., Borges, A., Bujor, L., Ferreira, M., Grillo, I. (2009). *Temozolomida: Mecanismos de acção e aplicação clínica nos gliomas de alto grau - Protocolo de STUPP*. XIV Congresso Nacional ATARP. Beja.
8. Chacko AG, Kumar NKS, Chacko G, Athyal R, Rajshekhar . Intraoperative ultrasound in determining the extent of resection of parenchymal brain tumours – a comparative study with computed tomography and histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003. 145: 743–748.
9. Chang, EP.; Clark, A.; Smith, JS.; Polley, MY.; Chang, SM.; Barbaro, NM. Et al. (2011). Functional mapping-guided resection of low-grade gliomas in eloquent areas of the brain: improvement of long-term survival. *J. Neurosurg.*, 114:566-573.
10. *Current and future developments in the use of temozolomide for the treatment of brain tumours*. Stupp R, Gander M, Leyvraz S, Newlands E. The Lancet Oncology, Vol 2, 2001.
11. de Benedictis, A.; Moritz-Gasser, S.; Duffau, H. (2010). Awake mapping optimizer the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*, 66:1074-1084.
12. Diedra L. Bragalone; *Drug Information Handbook for Oncology*; Lexicomp 9th edition; American Pharmacists Association; Senior Editor, Hudson, Ohio; Bspfarm, MBA; BCOP; 2011; pg 805-808, 1090-1993, 1190-1194, 1295-1302.
13. Duffau, H. (2005). Intraoperative cortico-subcortical stimulations in surgery of low-grade gliomas. *Expert Rev. Neurother.*, 5:473-485.
14. Duffau, H. (2007). Contribution of cortical and subcortical electrostimulation in brain glioma surgery: methodological and functional considerations. *Neurophysiol. Clin.*, 37:373-382.
15. Duffau, H.; Gatignol, P.; Mandonnet, E.; Capelle, L.; Taillandier, L. (2008). Intraoperative subcortical stimulation mapping of language pathways in a consecutive series of 115 patients with grade II glioma in the left dominant hemisphere. *J. Neurosurg.*, 109:461-471.
16. Duffau, H.; Lopes, M.; Arthuis, F.; Bitar, A.; Sichez, JP.; van Effenterre, R.; Capelle, L. (2005). Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 76:845-851.
17. Edmans, J., Champion, A., Hill, L., Ridley, M., Skelly, F., Jackson, T. & Neale, M. (2001) *Occupational Therapy and Stroke*. London: Whurr Publishers.
18. Edward Chu, M.D., Vicent DeVita, Jr.M.D; *Cancer Chemotherapy Drug Manual*; Jones and Barlett Publishers; 2005; pg 366.
19. Engelhard H.H., Stelea A., Mundt A. Oligodendroglioma and anaplastic oligodendroglioma: clinical features, treatment and prognosis. *Surg Neurol* 2003; 60: 443-456.
20. Ferro, J., Pimentel, J. (2006). *Neurologia: Princípios, Diagnóstico e Tratamento*. Lisboa: LIDEL.
21. Folheto Informativo da Temozolomida, revisto em Junho de 2012.

22. G. Unsgaard, O. M. Rygh, T. Selbekk, T. B. Muller, F. Kolstad, F. Lindseth and T. A. Nagelhus Hernes. Intra-operative 3D ultrasound in neurosurgery. *Acta Neurochir (Wien)*. 2006. 148: 235–253.
23. Gonçalves et al. Omega-3 fatty acids improve appetite in cancer anorexia, but tumor resecting restores it. *Surgery* 2006; 139: 202-208.
24. Guppy M., Leedman P., Zu X., Russel V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochem J*. 2002; 364: 309.
25. *Handbook of Cancer Chemotherapy*; 5th edition; Clinical Research & Medical Services Fresenius Kabi Oncology; 2010; pg 26-34.
26. *Handbook of Evidence-Based Radiation Oncology*; Eric Hansen; 2010.
27. Hernes TA, Ommedal S, Lie T, Lindseth F, Lango T, Unsgaard G. Stereoscopic navigation-controlled display of preoperative MRI and intraoperative 3D ultrasound in planning and guidance of neurosurgery: new technology for minimally invasive image-guided surgery approaches. *Minim Invasive Neurosurg*. 2003. 46: 129–137.
28. <http://www.civco.com>
29. <http://www.gch.org>
30. http://www.huc.min-saude.pt/radioterapia/pt/estatistica/mov_ass.htm, consultado a 02 de Setembro de 2013.
31. Hughes, D. (Ed.). Brain mapping. From neural basis of cognition to surgical applications.
32. Ilmberger, J.; Ruge, M.; Kreth, FW.; Briegel, J.; Reulen, HJ.; Tonn, JC. (2008). Intraoperative mapping of language functions: a longitudinal neurolinguistic analysis. *J. Neurosurg.*, 109:583-592.
33. INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.; *Prontuário Terapêutico*; Ministério da Saúde; 2013; pg 499-501.
34. Instituto Nacional para a reabilitação. *Ajudas Técnicas*. <http://www.inr.pt/category/1/7/ajudas-tecnicas>. 18.07.13 – 08:18.
35. Inui A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management *CA Cancer J Clin*. 2002; 52: 72-91.
36. James Abraham, James Gulley, Carmen Allegra; *Clinical Oncology, 3rd edition*, The Bethesda Handbook of Clinical Oncology; 2010; pg. 402, 403.
37. Kondrup J, Allison S P, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition* 2003; 22(4): 415–421.
38. Koutkia PD, Apovian CM, Blackburn GL. Nutrition support. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissmann DE. Principles & practice of palliative care & supportive oncology. 2 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2002; 933-955.
39. Marin Caro MM, Laviano A, Pichard C. Nutritional intervention and quality of life in adult oncology patients. *Clinical Nutrition* 2007; 26(3): 289-301.
40. Marques, A., Trigueiro, M. J. (2011). *Enquadramento da Prática da Terapia Ocupacional: Domínio & Processo* (2ª ed.). Porto: Livpsic.
41. Morley JE. Pathophysiology of anorexia. *Clin Geriatr Med*. 2002; 18(4): 661-673.
42. Newton, HB, Newton, C & Pearl, D. (1994). Swallowing assessment in primary brain tumor patients with dysphagia. *Neurology*, 44 (10): 1927-1932.
43. *Oligodendrogliomas and Oligoastrocythoma*; American Brain Tumor Association; Illinois; Estados Unidos da América, 2001.
44. Orientação da Direção Geral da Saúde. Norma 018/2011, de 23/05/2011. *Mecanismos e procedimentos de identificação inequívoca dos doentes em instituições de saúde*.
45. Oxford Handbook of Oncology; Jim Cassidy; Oxford University Press, 2002.
46. Pendleton, H. M, Schultz-Krohn, W. (2013). *Pedretti's Occupational Therapy: Practice Skills for Physical Dysfunction* (7ª ed.). Missouri: Elsevier.
47. Perboni S, Inui A. Anorexia in cancer: role of feeding-regulatory peptides. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2006; 361(1471): 1281-1289.
48. Perry M.C. *The Chemotherapy Source Book*; 5th edition; Wolters Kluwer, Lippincott Williams & Wilkins; 2012; pg 41,42.
49. Picht, T.; Kombos, T.; Gramm, HJ.; Brock, M.; Suess, O. (2008). Multimodal protocol for awake craniotomy in language cortex tumour surgery. *Acta Neurochir.*, 148:127-137.
50. *Radioterapia no IPO de Coimbra*, Coimbra IPOCFG, E.P.E., 2008.
51. *Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma*. Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, et al. *The New England Journal of Medicine* 2005.
52. Resumo da Características do Medicamento (RCM) da Vincristina, aprovado pelo INFARMED a 21/10/2005.
53. Resumo das Características do Medicamento (RCM) da Procarbazina. (Última revisão em março de 2008).
54. Resumo das Características do Medicamento da Temozolamida.
55. Sanai, N.; Mirzadeh, Z.; Berger, MS. (2008). Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N. Engl. J. Med*. 358:18-27.
56. Sean Csweetman Bpharm, *Martindale-The complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, 33ª ed, 2002; pg 550,566,573,577.
57. Shafi, N & Carozza L. (2012). Treating cancer-related aphasia. *The ASHA Leader*.
58. Silva MPN. Síndrome da anorexia-caquexia em portadores de câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia* 2006; 52(1):59-77.
59. *The utility of MR in Planning the Radiation Therapy of Oligodendroglioma*; William P. Shuman; Seattle, 1986.
60. Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*. 2002; 2 (11): 862-871.
61. Tisdale MJ. Cancer Anorexia and Cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438-442.
62. Trantakis C, Tittgemeyer M, Schneider JP, Lindner D, Winkler D, Strauss G, Meixensberger J. Investigation of independency of intracranial brain shift and its relation to the extent of tumor removal using intra-operative MRI. *Neurol Res*. 2003. 25: 9–12.
63. Treatment Planning in Radiation Oncology; Faiz M Khan, 2011.
64. Unsgaard G, Gronningsaeter A, Ommedal S, Nagelhus Hernes TA. Brain operations guided by real-time two-dimensional ultrasound: new possibilities as a result of improved image quality. *Neurosurgery*. 2002. 51: 402–411.
65. Unsgaard G, Ommedal S, Muller T, Gronningsaeter A, Nagelhus Hernes TA. Neuronavigation by intraoperative three-dimensional ultrasound: initial experience during brain tumor resection. *Neurosurgery*. 2002. 50: 804–812.
66. van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs*. 2005; 9 Suppl 2:S74-83.
67. Vigneau, M; Beaucois, V.; Herve, PY.; Duffau, H.; Crivello, F.; Houdé, O. et al. (2006). Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *Neuroimage*, 30:1414-1432.
68. WANDERLEY FM, CARDOSO RM, LIBERALI R, COUTINHO VF. Estado nutricional de pacientes com neoplasia: revisão sistemática. *Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde* 2011; 15(4): 167-182.