Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto

Estimulação magnética transcraniana navegada em pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora: planejamento pré-operatório e avaliação do prognóstico motor

Rio de Janeiro
2019

Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto

Estimulação magnética transcraniana navegada em pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora: planejamento pré-operatório e avalição do prognóstico motor

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Flávio Nigri

Coorientador: Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/CBA

P659 Pinto, Pedro Henrique da Costa Ferreira.
Estimulação magnética transcraniana navegada em pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora : planejamento pré-operatório e avalição do prognóstico motor / Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto – 2019.
149f.

Orientador: Flávio Nigri.
Coorientador: Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer.
Tese (doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Estimulação magnética cerebral - Teses. 2. Mapeamento cerebral - Teses. 3. Cérebro - Tumores – Cirurgia - Teses. 4. Cérebro - Tumores – Cirurgia – Complicações e sequelas - Teses. 5. Força muscular – Teses. I. Nigri, Flávio. II. Dáquer, Egas Caparelli Moniz de Aragão. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 611.831-089

Bibliotecária: Kalina Silva CRB7/4377

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto

Estimulação magnética transcraniana navegada em pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora: planejamento pré-operatório e avaliação do prognóstico motor

Tese apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 11 de julho de 2019.

Orientador:

Prof. Dr. Flávio Nigri

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer (Coorientador)

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof.ª Dra. Ana Heloisa de Medeiros

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof. Dr. Elington Lannes Simões

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof. Dr. Marcus Andre Acioly de Sousa

Universidade Federal Fluminense

_____

Prof. Dr. Eugênio Pacelle Queiroz Madeira

Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2019

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais Paulo e Noemy, à minha esposa Valéria e às minhas filhas Valentina e Catarina, os alicerces da minha vida. Ao professor Flávio Nigri, maior motivador desta obra e, que sempre se dedicou em oferecer as melhores condições para a sua viabilização. Ao professor Egas Moniz pela coorientação e grande ajuda durante todo o projeto.

AGRADECIMENTOS

A minha esposa Valéria Claro e queridas filhas Valentina e Catarina que sempre me deram todo o suporte e amor necessários para vencer essa jornada. Aos meus pais Paulo Trindade e Noemy Ferreira, que não mediram esforços para assegurar a minha formação e construção familiar. Ao meu irmão e amigo Paulo Fernando Ferreira Pinto assim como meu afilhado Vitor e cunhada Christina, que me deram a felicidade e o convívio familiar.

Ao meu amigo Jorge Nelson Magalhães, que me ensinou como ser grande e nobre, através de bons exemplos. Aos meus familiares Ricardo, Célia e Andrea, por todo o suporte logístico, companhia insubstituível e eterna amizade. A Jessica e Daniel pelo amor e carinho.

Ao professor Flávio Nigri, que me deu a oportunidade de fazer uma obra sob sua orientação e acreditou em mim e nas minhas capacidades. Meu orientador foi decisivo para a realização do projeto. Seu entusiasmo me fez ter forças para seguir em frente. Agradeço muito por seus ensinamentos. Se tornou uma grande referência para minha vida. Ao professor Egas Moniz pela parceria e orientação. Foi um coorientador rígido e muito companheiro. Me fez evoluir muito no pensamento científico e ético-moral.

Aos professores Carlos Telles, Henrique Goldberg, José Ricardo, Maud Parise, Elington Simões e Luiz Otavio Penteado pelos ensinamentos. Aos neurocirurgiões Alexandre Cunha, Felipe Carvalho, Vitor Bicalho, Paolo Souto Maior, Leandro Ururahy e Neder Haikal, por desempenharem papel de destaque em minha formação prática. Aos residentes de neurocirurgia do Hospital Pedro Ernesto pela ajuda e colaboração diárias.

Ao professor Antonio Aversa Dutra do Souto e ao neurocirurgião Marcio Christiani pelo apoio irrestrito durante a execução do projeto. Sempre estiveram dispostos a ajudar. Aos neurocirurgiões Yasmine Torres, Bruno Godoy e Rodrigo Guimarães pelo apoio logístico e ensinamentos práticos no campo cirúrgico.

Ao professor Ronir Raggio Luiz pela sua decisiva ajuda no campo da bioestatística. Sua paciência e colaboração me fizeram refletir bastante e servirão de referência para que eu possa ajudar outras pessoas no futuro.

Ao residente Raphael Bertani na ajuda para finalização do trabalho. Aos meus amigos Marcos Pereira e Heloisa Neves pela ajuda fundamental na construção da tese.

À todos que direta ou indiretamente me ajudaram nesta importante realização.

Eu tentei 99 vezes e falhei, mas na centésima tentativa eu consegui, nunca desista de seus objetivos mesmo que esses pareçam impossíveis, a próxima tentativa pode ser a vitoriosa.

Albert Einstein

RESUMO

PINTO, Pedro Henrique da Costa Ferreira. **Estimulação magnética transcraniana navegada em pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora**: planejamento pré-operatório e avaliação do prognóstico motor. 2019. 149 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A estimulação magnética transcraniana neuronavegada (EMTn) possui diversas aplicações no campo da neurocirurgia e da neuro-oncologia. Apesar do grande desenvolvimento da EMTn, trata-se de um método relativamente recente, especialmente em pacientes neurocirúrgicos, com um número limitado de casos publicados na literatura e que por esses motivos, a sua aplicação e funcionamento permanecem ainda em fase de adequação e evolução. Com a finalidade de acrescentar à literatura mais informações sobre o papel da EMTn, foram estudados pacientes com lesões expansivas cerebrais adjacentes à área motora, submetidos ao mapeamento motor com a EMTn. Foram analisados os efeitos do mapeamento pré-operatório da área motora por EMTn no processo de decisão do neurocirurgião quanto a sua estratégia cirúrgica e a utilização da EMTn como ferramenta de avaliação do prognóstico motor. Foram estudados 14 pacientes submetidos a avaliação dos neurocirurgiões quanto ao planejamento pré-operatório com a EMTn. Dos 14 pacientes submetidos ao mapeamento motor no pré-operatório, 9 foram avaliados quanto ao uso da EMTn no desfecho motor. O planejamento pré-operatório dos neurocirurgiões que tiveram acesso ao mapeamento motor com a EMTn foi diferente dos neurocirurgiões sem esses dados atingindo significância estatística (valor $p<0,05$) nas variáveis tipo de incisão, tipo de abordagem óssea, escolha entre realizar a dissecção ou o esvaziamento tumoral e o grau de ressecção tumoral. O planejamento pré-operatório da maioria dos neurocirurgiões se modificou de alguma forma após o conhecimento do mapeamento da área motora com a EMTn, porém nenhuma variável atingiu significância estatística. Nesse estudo, quanto menor foi a distância entre o *hotspot* e o tumor, maior foi a força encontrada na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório. A presença de potencial evocado motor na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório se correlacionou com um melhor prognóstico motor no membro superior contralateral. A EMTn parece ser uma ferramenta pré e pós-operatória útil no tratamento neurocirúrgico de pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora, especialmente no planejamento pré-operatório e na avaliação do prognóstico motor. Mais estudos precisam ser realizados para definir a sua real importância na abordagem de tumores cerebrais próximos a área motora.

Palavras-chave: Estimulação magnética transcraniana navegada. Mapeamento motor. Tumor cerebral. Prognóstico motor. Planejamento pré-operatório.

ABSTRACT

PINTO, Pedro Henrique da Costa Ferreira. **Navigated transcranial magnetic stimulation in patients with brain tumors adjacent to the motor area**: preoperative planning and evaluaation of motor outcome. 2019. 149 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

Currently, navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) has several applications in the field of neurosurgery and neuro-oncology. In spite of the currently fast-paced development of nTMS in neurosurgical patients, it is a relatively recent method, with its applications and workflow still facing the process of adaptation, with only a few cases published in literature. With the purpose of expanding current knowledge about the role of nTMS in neurosurgery and neuro-oncology, patients with brain tumors adjacent to the motor area submitted to motor mapping with nTMS were studied. The effects of the preoperative mapping of the motor area by nTMS on the neurosurgeon's decision regarding surgical strategy and the use of nTMS as a tool for assessing motor outcome were analyzed. Fourteen patients who underwent neurosurgeon evaluation for preoperative planning with nTMS were studied. Of the 14 patients submitted to preoperative motor mapping, 9 were evaluated for the use of nTMS in the motor outcome.The preoperative planning of neurosurgeons who had access to motor mapping with nTMS differed from those who did not have this data avaliable. The preoperative planning of most neurosurgeons has changed in some way after knowledge of the motor area mapping with nTMS. In this study, the lower the distance between the hotspot and the tumor, the higher the power score found on patient's physical examination in the 1st and 3rd postoperative weeks. The presence of motor evoked potential at the 1st and 3rd postoperative weeks correlated with a better motor outcome in the contralateral upper limb. In conclusion, nTMS was useful as a tool in the preoperative planning and evaluation of the motor outcome of patients with brain tumors adjacent to the motor area. More studies are necessary to assess its real importance in patients with brain tumors near from motor area.

Keywords: Navigated transcranial magnetic stimulation. Motor mapping. Brain tumor. Motor outcome. Preoperative planning.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Geração da corrente eletromagnética..... 26
Figura 2 – Mapa do campo elétrico induzido pela bobina em figura de 8..... 28
Figura 3 – Tipos de ondas formadas pelas bobinas..... 29
Figura 4 – Aplicação da regra dos 45 graus para a EMT..... 30
Figura 5 – Disposição dos eletrodos de superfície e aterramento na EMG..... 31
Figura 6 – Potencial evocado motor..... 31
Figura 7 – Posição do paciente para o mapeamento motor..... 48
Figura 8 – Calibração da bobina de pulso para a EMTn..... 48
Figura 9 – Pontos referenciais para localização do paciente no espaço..... 49
Figura 10 – Colocação da grade virtual de referência..... 49
Figura 11 – Mapeamento motor visualizado na superfície cortical..... 50
Figura 12 – Exemplo de medida da distância *hotspot*-tumor..... 52
Figura 13 – Imagens radiológicas da paciente 1: S.C.S.P..... 56
Figura 14 – Imagens radiológicas do paciente 2: W.C.O..... 57
Figura 15 – Imagens radiológicas do paciente 3: A.S..... 58
Figura 16 – Imagens radiológicas da paciente 4: V.V.W..... 58
Figura 17 – Imagens radiológicas da paciente 5: L.T.S..... 59
Figura 18 – Imagens radiológicas da paciente 6: M.G.N.S..... 60
Figura 19 – Medida da distância *hotspot*-tumor paciente 6..... 61
Figura 20 – Abordagem neurocirúrgica da paciente 6 M.G.N.S..... 61
Figura 21 – Imagens radiológicas da paciente 7: C.M.S..... 63
Figura 22 – Medida da distância *hotspot*-tumor paciente 7..... 63
Figura 23 – Medida do LMA na paciente 7 com o auxílio do dinamômetro..... 64
Figura 24 – Imagens radiológicas da paciente 8: E.G..... 65
Figura 25 – Medida da distância *hotspot*-tumor na paciente 8..... 65
Figura 26 – Ressecção microcirúrgica tumoral da paciente 8..... 66
Figura 27 – Imagens radiológicas do paciente 9: C.S.S..... 67
Figura 28 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 9..... 67
Figura 29 – Ressecção microcirúrgica da lesão tumoral do paciente 9..... 68
Figura 30 – Imagens radiológicas do paciente 10: F.J.A.N..... 69

Figura 31 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 10..... 69
Figura 32 – Aspecto cirúrgico após ressecção tumoral no paciente 10..... 70
Figura 33 – Imagens radiológicas do paciente 11: C.R.A.S..... 71
Figura 34 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 11..... 71
Figura 35 – Imagens radiológicas da paciente 12: M.R.A.S..... 72
Figura 36 – Medida da distância *hotspot*-tumor na paciente 12..... 73
Figura 37 – Imagens radiológicas da paciente 13: E.P.C.O..... 74
Figura 38 – Medida da distância *hotspot*-tumor na paciente 13..... 74
Figura 39 – Imagens radiológicas do paciente 14: A.A.B..... 75
Figura 40 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 14..... 76
Figura 41 – Sessão pós-operatória do paciente 14 com EMTn no hemisfério afetado..... 76
Figura 42 – Sessão pós-operatória do paciente 14 com EMT no nervo mediano..... 77

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Número de variáveis modificadas por neurocirurgião 83
Gráfico 2 – Visualização gráfica de todas as comparações realizadas entre os cirurgiões..... 88
Gráfico 3 – Comparação de respostas para a pergunta: os pontos da EMTn estão dentro da sua área de atuação cirúrgica?..... 89
Gráfico 4 – Comparação de respostas para a pergunta: se sentiu mais seguro em executar seu planejamento com a EMTn..... 90
Gráfico 5 – Comparação de respostas para a pergunta: a EMTn modificou seu planejamento pré-operatório 90
Gráfico 6 – Comparação quanto a influência da EMTn no planejamento cirúrgico. 92
Gráfico 7 – Tipos histológicos encontrados..... 94
Gráfico 8 – Grau de ressecção nos pacientes estudados..... 94
Gráfico 9 – Distância *hotspot*-tumor x força na 1ª semana pós-operatória..... 97
Gráfico 10 – Distância *hotspot*-tumor x força na 3ª semana pós-operatória..... 98
Gráfico 11 – Distância *hotspot*-tumor x força entre os grupos na 1ª semana pós-operatória..... 98
Gráfico 12 – Distância *hotspot*-tumor x força entre os grupos na 3ª semana pós-operatória..... 99
Gráfico 13 – Presença do potencial evocado motor x força na 1ª semana pós-operatória. 101
Gráfico 14 – Presença do potencial evocado motor x força na 3ª semana pós-operatória..... 101
Gráfico 15 – LMR x força na 1ª semana pós-operatória. 102
Gráfico 16 – LMR x força na 3ª semana pós-operatória. 102
Gráfico 17 – Medida global da força ao longo do tempo..... 103
Gráfico 18 – LMR no hemisfério cerebral afetado ao longo do tempo..... 104
Gráfico 19 – LMR no hemisfério cerebral não afetado ao longo do tempo..... 106

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Distribuição das avaliações para planejamento pré-operatório por neurocirurgião..... 51

Quadro 2 – Características gerais dos pacientes submetidos ao planejamento pré-operatório..... 79

Quadro 3 – Desenho do estudo intra-examinador..... 81

Quadro 4 – Desenho do estudo inter-examinador 84

Quadro 5 – Características gerais dos pacientes submetidos a avaliação motora pós-operatória..... 93

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 1 INCA..... 81

Tabela 2 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 2 HUPE..... 82

Tabela 3 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 3 INCA..... 82

Tabela 4 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 4 HUPE..... 83

Tabela 5 - Comparação de respostas entre os cirurgiões 1 e 2..... 85

Tabela 6 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 1 e 4..... 85

Tabela 7 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 2 e 3..... 86

Tabela 8 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 3 e 4..... 87

Tabela 9 – Resumo dos resultados encontrados de todos os pacientes avaliados..... 95

Tabela 10 – Evolução da força muscular na mão contralateral a lesão..... 97

Tabela 11 – Resultado do LMR do PID no hemisfério cerebral não tumoral..... 105

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a.C	Antes de Cristo
AC	*Alternating current*
AMG	Atividade máxima do gerador
AP-PA	Ântero-posterior e Póstero-Anterior (AP-PA)
AVE	Acidente vascular encefálico
CFM	Conselho Federal de Medicina
CMAP	*Compound muscle action potential*
CVM	Contração voluntária máxima
d.C	Depois de Cristo
DC	*Direct current*
ECD	Estimulação cortical direta
ECT	Eletroconvulsoterapia
EMG	Eletromiografia
EMT	Estimulação magnética transcraniana
EMTn	Estimulação magnética transcraniana navegada
EMTr	Estimulação magnética transcraniana repetitiva
Et al.	*Et alli* (expressão do latim que, em português significa "e outros")
EVA	Escala Visual Analógica
FIC	Facilitação intra-cortical
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
IIC	Inibição intra-cortical
INCA	Instituto Nacional de Câncer
LMA	Limiar motor ativo
LMR	Limiar motor de repouso
M1	Córtex motor primário
MEG	Magnetoencefalografia
MIO	Monitorização intraoperatória
MRC	*Medical Research Council*
nTMS	*Navigated transcranial magnetic stimulation*
OMS	Organização Mundial da Saúde

PEM	Potencial evocado motor
PEMs	Pontenciais Evocados motores
PID	Primeiro interósseo dorsal
RJ	Rio de Janeiro
RM	Ressônancia magnética
TC	Tomografia computadorizada
TMS	*Transcranial magnetic stimulation*
3D	Três dimensões

LISTA DE SÍMBOLOS

ms	Milissegundo
Hz	Hertz
º	Grau
%	Porcentagem
±	Mais ou menos
p	p-valor
<	Menor
mm	Milímetro
µV	Microvolt
χ^2	Qui-quadrado
mg	Miligrama
h	Hora
kgf	Quilograma-força

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	20
1	**REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**	21
1.1	**Estimulação magnética transcraniana**	21
1.1.1	Aspectos históricos	21
1.1.1.1	O desenvolvimento das bobinas eletromagnéticas	22
1.1.1.2	Correntes elétricas na estimulação cerebral	23
1.1.1.3	Campos magnéticos na estimulação cerebral	25
1.1.2	Mecanismos eletrofisiológicos na geração da corrente eletromágnetica	25
1.1.3	Estimulação magnética transcraniana da área motora	29
1.1.3.1	Potencial evocado motor	31
1.1.3.2	Limiar motor de repouso	32
1.1.3.3	Limiar motor ativo	32
1.1.4	Sistema neuronavegado	33
1.1.5	Aplicações clínicas	34
1.2	**Estimulação magnética transcraniana aplicada a neurocirurgia**	34
1.2.1	Mapeamento motor do membro superior	35
1.2.1.1	Comparação com outros métodos	36
1.2.1.2	Planejamento cirúrgico pré-operatório	37
1.2.1.3	Aconselhamento pré-operatório	37
1.2.2	Prognóstico motor	38
1.2.3	Prognóstico oncológico	39
1.2.3.1	Grau de resseção e tumor residual	39
1.2.3.2	Sobrevida global e livre de progressão	39
1.2.4	Aspectos técnico-cirúrgicos	40
1.2.5	Segurança, tolerância e contraindicações	41
2	**OBJETIVOS**	43
2.1	**Geral**	43
2.2	**Específicos**	43
3	**MATERIAIS E MÉTODOS**	44
3.1	**Desenho experimental**	44

3.2 **Princípios éticos**..... 44
3.3 **Seleção dos pacientes**..... 45
3.4 **Critérios de inclusão**..... 45
3.5 **Critérios de exclusão**..... 45
3.6 **Técnica de mapeamento motor com a EMTn**..... 45
3.7 **Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião**..... 50
3.8 **Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório**..... 52
3.9 **Análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**..... 53
3.10 **Outras variáveis eletrofisiológicas medidas**..... 53
3.11 **Análise estatística**..... 53
3.11.1 Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião..... 53
3.11.2 Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório..... 54
3.11.3 Análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor..... 55
3.11.4 Análise de outras variáveis eletrofisiológicas medidas..... 55
4 **RELATO DE CASOS**..... 56
4.1 **Paciente 1**..... 56
4.2 **Paciente 2**..... 56
4.3 **Paciente 3**..... 57
4.4 **Paciente 4**..... 58
4.5 **Paciente 5**..... 59
4.6 **Paciente 6**..... 59
4.7 **Paciente 7**..... 62
4.8 **Paciente 8**..... 64
4.9 **Paciente 9**..... 66
4.10 **Paciente 10**..... 68
4.11 **Paciente 11**..... 70
4.12 **Paciente 12**..... 72

4.13 **Paciente 13**..... 73
4.14 **Paciente 14**..... 74
5 **RESULTADOS**..... 78
5.1 **Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião**..... 78
5.1.1 Características gerais dos pacientes..... 78
5.1.2 Análise intra-examinador..... 79
5.1.3 Análise inter-examinador..... 83
5.2 **Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório**..... 92
5.2.1 Características gerais dos pacientes..... 92
5..2.2 Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório..... 96
5.3 **Análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**..... 99
5.3.1 Características gerais dos pacientes..... 99
5.3.2 Análise do PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor..... 100
5.4 **Outras variáveis eletrofisiológicas medidas**..... 103
5.4.1 Força ao longo do tempo 103
5.4.2 LMR no hemisfério afetado ao longo do tempo 104
5.4.3 LMR hemisfério não afetado ao longo do tempo 105
6 **DISCUSSÃO**..... 107
6.1 **Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião**..... 107
6.1.1 Análise intra-examinador..... 107
6.1.2 Análise inter-examinador..... 108
6.2 **Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório**..... 110
6.3 **Análise do PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**..... 110

6.4 **Considerações conjuntas da análise entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral e da análise do PEM por EMTn no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**..... 111
6.5 **Outras variáveis eletrofisiológicas medidas**..... 112
CONCLUSÃO..... 114
REFERÊNCIAS 115
APÊNDICE A – Modelo do termo de consentimento pré-operatório dos pacientes submetidos a estimulação magnética transcraniana navegada no HUPE..... 124
APÊNDICE B – Modelo do termo de consentimento pré-operatório dos pacientes submetidos a estimulação magnética transcraniana navegada no INCA..... 129
APÊNDICE C – Modelo do termo de assentimento pré-operatório dos pacientes submetidos a estimulação magnética transcraniana navegada..... 134
APÊNDICE D – Modelo da ficha de avaliação pré-operatória sem o mapeamento motor com a EMTn: formulário 1..... 138
APÊNDICE E – Modelo da ficha de avaliação pré-operatória após o mapeamento motor com a EMTn: formulário 2..... 140
APÊNDICE F – Modelo da ficha de avaliação pré-operatória com a RM de crânio completa e o mapeamento motor com a EMTn: formulário 3..... 142
ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa..... 144
ANEXO B – Aceite do artigo artigo científico *"Computed tomography-guided navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative brain motor mapping in brain lesion resection: A case report"* 147
ANEXO C – Submissão do artigo artigo científico *" Measurement of active motor threshold using a dynamometer during navigated transcranial magnetic stimulation in a postoperative brain tumor patient: technical note"*..... 148
ANEXO D – Parecer da revisora da tese de doutorado..... 149

INTRODUÇÃO

A estimulação magnética transcraniana ou EMT (em inglês: *transcranial magnetic stimulation* ou TMS), após os trabalhos iniciais de Barker et al.(1), se tornou uma importante ferramenta de estudo neurofisiológico e para o tratamento de doenças. O seu funcionamento foi aperfeiçoado através de novas bobinas e geradores eletromagnéticos,(2–7) que possibilitaram a expansão de seu uso clínico para diversas doenças neurológicas e psiquiátricas.(8–13) A associação da EMT com a neuronavegação possibilitou maior precisão na localização da área cerebral a ser estimulada pelo pulso eletromagnético gerado.(4) Surge, a partir desse momento, o termo estimulação magnética transcraniana navegada ou EMTn (em inglês: *navigated transcranial magnetic stimulation* ou nTMS).(4)

Atualmente, a EMTn possui diversas aplicações no campo da neurocirurgia e da neuro-oncologia. Entre elas, podemos citar o mapeamento da área motora e de linguagem, que possibilitam um melhor planejamento cirúrgico e auxiliam no aconselhamento pré-operatório do paciente.(14–17) Existem evidências de que a EMTn pode ajudar a determinar o prognóstico motor antes e depois da cirurgia e melhorar o prognóstico oncológico aumentando a área de ressecção e reduzindo volume tumoral residual.(18–20) Recentemente, observou-se que a EMTn pode diminuir o tamanho da craniotomia e reduzir o tempo cirúrgico nos pacientes com tumores cerebrais.(21) A EMTn pode ser utilizada no pré, per e pós-operatório de pacientes com lesões cerebrais de diversas etiologias, como os tumores cerebrais primários ou metástaticos, lesões inflamatórias ou infecciosas e doenças cerebrovasculares como os cavernomas e as malformações arteriovenosas.(16,22,23)

Apesar do grande desenvolvimento da EMTn em pacientes neurocirúrgicos, trata-se de um método relativamente recente, com ainda um número limitado de casos publicados na literatura e que, por esses motivos, a sua aplicação e funcionamento permanecem ainda em fase de adequação e evolução.

Com a finalidade de acrescentar à literatura mais informações sobre o papel da EMTn na neurocirurgia e na neuro-oncologia, foram estudados pacientes com lesões expansivas cerebrais adjacentes à área motora, submetidos ao mapeamento motor com a EMTn. Foram analisados os efeitos do mapeamento pré-operatório da área motora por EMTn no processo de decisão do neurocirurgião quanto à sua estratégia cirúrgica, bem como a utilização da EMTn como ferramenta de avaliação do prognóstico motor.

1 **REVISÃO NARRATIVA DA LITERATURA**

1.1 **Estimulação magnética transcraniana**

A EMT é uma técnica não invasiva, que pode ser utilizada como ferramenta de estudo neurofisiológico e para o diagnóstico e tratamento de doenças.(16,21,24–29) A EMT gera um pulso de corrente elétrica que flui através de uma bobina magnética colocada tangencialmente a cabeça do indivíduo. Essa corrente elétrica gera um campo magnético que induz um segundo pulso de corrente elétrica que pode inibir ou estimular os neurônios corticais.(30) Ela pode ser utilizada em pacientes adultos e estudos demonstraram sua segurança em pacientes menores de 18 anos.(22,31) É considerado um método seguro e eficaz.(32) Os efeitos colaterais são extremamente raros, mas podem se manifestar através de dor, desconforto ou crises epilépticas.(32)

1.1.1 Aspectos históricos

Ao longo da história, foram realizados diversos estudos sobre formas não-invasivas de estimular o cérebro. A estimulação transcraniana do sistema nervoso central pelo uso de correntes elétricas ou campos magnéticos já foi realizada utilizando diferentes fontes, variando de eletricidade animal a dispositivos elétricos e de pedras magnéticas a bobinas eletromagnéticas. Vidal-Dourado e colaboradores(33) realizaram uma profunda revisão histórica visando contextualizar o uso de campos magnéticos na estimulação cerebral não invasiva até o desenvolvimento do estimulador magnético transcraniano feito por Barker.(1)

O processo foi iniciado com a descoberta do magnetismo. Existem relatos ocidentais atribuindo o descobrimento ao pastor Magnes, uma figura mitológica citada por Plínio, o ancião (79-23 a.C). Ele observou que a ponta de seu cajado era atraída por pedras no chão. Outra versão associa o magnetismo a uma região de localização incerta Grécia, a Magnésia (Tessália para alguns autores) com abundantes minerais magnéticos no solo.(33,34)

Ao longo dos séculos, diversos autores fizeram relatos sobre o magnetismo. Lucrécio (99-55 a.C) escreveu sobre os efeitos opostos das forças magnéticas.(35) Petrus Peregrinus,

em 1269, mostrou que as linhas magnéticas estavam concentradas em extremos opostos da magnetita e as denominou "pólos" magnéticos.(35) William Gilbert, em 1600, compilou conceitos sobre polaridade, forças eletrostáticas e magnéticas, além de propriedades de materiais magnéticos e aplicações médicas de pedras de magnetita.(34)

Até o século XIX, eletricidade e magnetismo foram descritos como fenômenos distintos. Essa visão começou a mudar a partir de maio de 1802, quando o físico italiano Gian Domenico Romagnosi observou que uma agulha magnética poderia ser desviada pela influência de uma pilha voltaica.(36) O físico dinamarquês Hans Christian Oersted também observou que uma agulha magnética poderia ser desviada pela influência de uma corrente elétrica.(33,37) Oersted formulou uma hipótese de que existem campos magnéticos no espaço ao redor das correntes elétricas. Faraday, assim como os franceses Arago, Andre-Marie Ampère, Jean-Baptiste Biot e Felix Savart conceberam o conceito de que a eletricidade e o magnetismo são fenômenos interativos entre 1820 e 1822.(38–40)

Faraday e Henry relataram a indução eletromagnética da seguinte forma: uma breve corrente elétrica passando por uma bobina de cobre gerando um campo magnético variável no tempo que induz uma nova corrente elétrica. No entanto, apenas Faraday anunciou a descoberta de indução de correntes elétricas por campos magnéticos variáveis no tempo em 1831.(41,42) Em 1833, o físico russo Heinrich Friedrich Emil Lenz observou que a direção da corrente elétrica induzida pelo campo magnético é oposta ao fluxo de corrente elétrica que a produz. Mais tarde, esse fenômeno foi chamado de lei de Lenz.(43)

Os campos magnéticos podem ser classificados como campos magnéticos estáticos e campos magnéticos variáveis no tempo. O campo magnético estático é constante ao longo do tempo e pode ser gerado por ímãs permanentes ou bobinas eletromagnéticas por corrente elétrica contínua (em inglês: *direct current* ou DC). Bobinas eletromagnéticas com corrente elétrica alternada (em inglês: *alternating current* ou AC) produzem campos magnéticos variáveis no tempo. Esses campos são denominados campos magnéticos DC e AC, respectivamente.(33)

1.1.1.1 O desenvolvimento das bobinas eletromagnéticas

Os geradores de corrente elétrica foram desenvolvidos durante o século XVII, mas as bobinas capazes de produzir campos magnéticos só surgiram no século XIX. As bobinas,

também conhecidas como eletroímãs, são dispositivos que geram campos eletromagnéticos. Consistem em bobinas de fios condutores de corrente elétrica com uma ou mais voltas em torno de um eixo imaginário.

Ampère e Arago criaram modelos espiral e helicoidal de bobina magnética, de dezembro de 1820 a junho de 1822.(39,44,45) William Sturgeon, em 1824, construiu a primeira bobina em forma de U com um núcleo espiralado para gerar campos magnéticos DC.(46) Henry, em 1827 e 1828, melhorou o eletroímã de Sturgeon isolando sua fiação com fios de seda e aumentando o número de bobinas magnéticas para aumentar a intensidade do campo magnético.(47,48) Em 1832, Hippolyte Pixii desenvolveu o primeiro dispositivo de campo magnético AC com duas bobinas e um ímã permanente de ferradura.(49)

1.1.1.2 Correntes elétricas na estimulação cerebral

Scribonius Largus, por volta de 46 d.C, aplicou eletricidade de peixes torpedos vivos no couro cabeludo de pacientes com dor de cabeça. Esse procedimento foi relatado como indutor de torpor e dor local transitória. Na década de 1050, o médico Ibn-Sidah prescreveu as propriedades elétricas do bagre vivo para tratar a epilepsia.(50) Em 1752, Charles Le Roy aplicou a estimulação elétrica DC, uma corrente não variável no tempo, em um paciente com paralisia reumática. Le Roy relatou alívio da dor e melhora na paralisia. Giovanni Aldini (1762-1834), sobrinho de Luigi Galvani, realizou estimulação por DC sobre sua própria cabeça evocando diferentes respostas: "...Primeiro de tudo, o fluido (descarga elétrica) assumiu uma grande parte do meu cérebro, promovendo um forte empurrão, semelhante a um tremor contra a parede do crânio. Senti uma sensação forte na cabeça e insônia prolongada durante vários dias..."(51) Os experimentos de Aldini são considerados um marco na estimulação elétrica para o tratamento de distúrbios psiquiátricos.

O mapeamento invasivo das funções cerebrais humanas começou em 1874 com Roberts Bartholow, que realizou estimulação elétrica por AC no cérebro exposto de Mary Raferty, uma irlandesa de 30 anos com um epitelioma parietal. O tumor causou uma lesão no crânio com um diâmetro aproximado de 5 cm, coberta apenas por tecido de granulação. Bartholow inseriu eletrodos de agulha na área parietal, provocando respostas sensoriais e motoras contralaterais ao córtex estimulado. Após estimulação elétrica por AC de alta intensidade, o paciente apresentou respiração estertorosa e perda de consciência, seguido de

múltiplas crises epilépticas evoluindo para coma e morte.(52) O procedimento foi duramente criticado pela Associação Médica Americana.(53)

Em 1882, o neuropsiquiatra italiano Ezio Sciamanna administrou estimulação elétrica por DC e AC ao cérebro exposto do paciente Ferdinando Rinalducci.(54) Alberto Alberti, um médico italiano que imigrou para a Argentina, trabalhou no Hospital de San Nicolás de los Arroyos, em Buenos Aires, e cuidou de Severa Velo, uma mulher de 45 anos que sofria de crises epilépticas. Ela tinha osteíte sifilítica com múltiplas falhas ósseas. Alberti mapeou o cérebro exposto da paciente entre setembro de 1883 e abril de 1884. Ele observou que a fala, tosse, choro, contrações musculares abdominais e nos membros poderiam ser evocadas pela estimulação cortical por DC. Em 1884, Alberto Alberti escreveu sua monografia intitulada: "Contribuição ao Estudo das Localizações Cerebrais e à Patogênese da Epilepsia" e ganhou um prêmio local. Em 1985, essa monografia foi acidentalmente descoberta na biblioteca da Universidade de Buenos Aires por Diego Luis Outes e Luis Florián. O trabalho de Alberti foi então reconhecido internacionalmente por sua contribuição para a pesquisa de mapeamento cerebral.(55)

Em 1938, os neurologistas italianos Ugo Cerletti e Luigi Bini desenvolveram a eletroconvulsoterapia (ECT) para induzir convulsões tônico-clônicas generalizadas por meio de fortes descargas elétricas alterando os paradigmas do tratamento psiquiátrico.(56) Em 1954, Gualtierotti e Paterson mapearam o córtex motor em babuínos e humanos por meio de estímulos elétricos não invasivos. A dor foi o efeito mais indesejável desse método que levou ao seu desuso.(57) Também em 1954, Jasper e Penfield(58) realizaram o mapeamento do córtex motor utilizando estímulos elétricos durante cirurgias. Brindley e Lewin (1968) implantaram eletrodos moldados para encaixar no córtex calcarino e vizinho do hemisfério direito em um paciente cego de 52 anos de idade. A estimulação elétrica provocou sensações visuais leves por até 2 minutos após o término da estimulação.(59)

A estimulação elétrica transcraniana foi desenvolvida por Merton e Morton em 1980 usando um capacitor de até 2000 volts. Este capacitor transmitia pulsos elétricos através de eletrodos no couro cabeludo.(60) A estimulação elétrica transcraniana provocou fosfenos após estimulação occipital e respostas motoras na mão contralateral após estimulação frontal.(61)

1.1.1.3 Campos magnéticos na estimulação cerebral

Conforme dito por Faraday em 1832, uma corrente elétrica em movimento pode induzir um campo magnético.(41) Em 1893, Jacques Arsène d'Arsonval, um médico e ex-aluno do neurofisiologista francês Claude Bernard, empregou campos magnéticos variáveis no tempo e de alta frequência com diferentes tipos de bobinas de vários tamanhos.(62)

No século XIX, os estudos sobre a estimulação magnética não invasiva focaram-se nos fenômenos visuais. Investigadores diferentes conseguiram evocar fosfenos com campos magnéticos DC ou AC. São exemplos: Bertold Beer (1902), Silvanus Thompson (1910), Knight Dunlap (1911), Magnusson e Stevens (1911), Barlow e outros (1947), Dieter Seidel (1968) e Lovsund e outros (1980).(33)

Historicamente, até o século XX, maiores desenvolvimentos na estimulação elétrica foram relatados, comparados aos da estimulação magnética. Entretanto, em 1976, a estimulação magnética começou a ser investigada por Anthony Barker, da Universidade de Sheffield no Reino Unido, e colaboradores.(63,64) Polson e outros, em 1982, registraram potenciais de ação muscular evocados por estimulação magnética não invasiva em nervos medianos humanos, realizada por um protótipo de estimulação magnética transcraniana.(33)

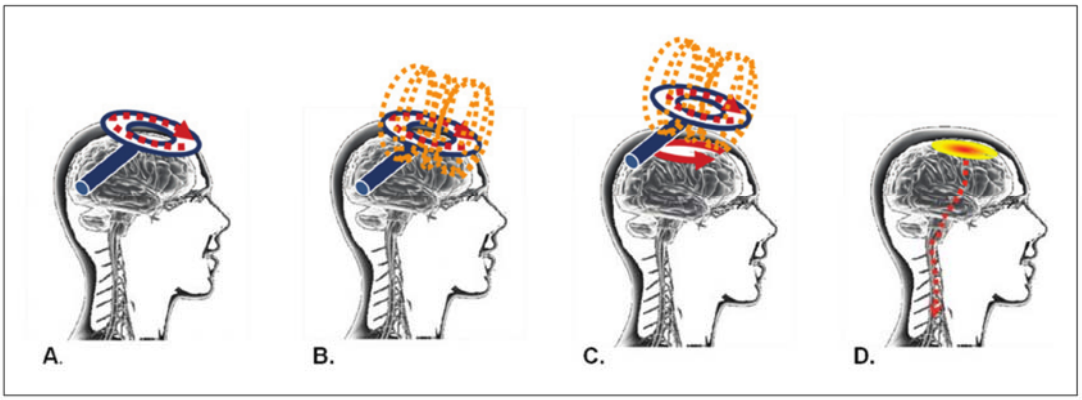
Em 1985, houve um marco no desenvolvimento da estimulação transcraniana, Barker apresentou a EMT do córtex motor no Congresso de Londres da Federação Internacional de Neurofisiologia Clínica. Barker e colaboradores descreveram a estimulação magnética transcraniana como uma nova ferramenta neurofisiológica não invasiva. Eles demonstraram ser possível a obtenção de estimulação cerebral através do uso de um breve campo magnético de grande intensidade gerado por uma bobina colocada próxima ao couro cabeludo, de maneira a induzir uma corrente elétrica no córtex cerebral e despolarizar seus neurônios, provocando dessa forma a estimulação desejada de maneira indolor.(1,24) Seu trabalho serviu de base para múltiplos estudos que se seguiram até os dias de hoje.

1.1.2 Mecanismos eletrofisiológicos na geração da corrente eletromagnética

A EMT gera um pulso de corrente elétrica que flui através de uma bobina magnética colocada tangencialmente a cabeça do indivíduo. Essa corrente elétrica gera um campo

magnético variável no tempo, que induz um segundo pulso de corrente elétrica que pode inibir ou estimular os neurônios corticais.(1) A direção do pulso elétrico gerado, segue os princípios da lei da indução eletromagnética de Lenz: a direção do pulso de corrente elétrica, que é gerado pelo campo magnético, é oposto ao do pulso de corrente elétrica que o origina (Figura 1).(33,43) Essas correntes produzem um fluxo iônico através da membrana nos axônios corticais, que é suficientemente poderoso para despolarizar a membrana, desencadeando um potencial de ação capaz de gerar respostas neurais inibitórias ou excitatórias.(1,65)

Figura 1 – Geração da corrente eletromagnética



Legenda: A: corrente elétrica tempo-variável percorrendo o interior da bobina. B: campo magnético variável no tempo, gerado pela corrente elétrica no interior da bobina C: corrente elétrica na superfície cortical induzida pelo campo magnético. O fluxo dessa corrente elétrica cerebral tem sentido oposto ao fluxo da corrente produzida pela bobina (Lei de Lenz) D: despolarização dos neurônios corticais ativando o trato corticoespinhal durante a estimulação magnética transcraniana.
Fonte: Vidal-Dourado.(33)

Existem basicamente 3 tipos de pulsos realizados pela EMT. No pulso único também chamado de unitário, as descargas de um pulso único são separadas pelo intervalo de 4 a 8 segundos. Os pulsos resultam em atividade motora evocada nas áreas primárias e atividade visual evocada no córtex occipital sob a forma de fosfenos. O pulso duplo ou pulso pareado é definido pela descarga de dois pulsos magnéticos consecutivos, havendo um intervalo de poucos milissegundos (ms) entre eles. Existem variações nas respostas de acordo com o tempo de intervalo entre os pulsos. Segundo Conforto et al.,(66) utilizando um intervalo menor que 5 ms entre os dois pulsos, foi evidenciada uma diminuição na amplitude do potencial evocado motor (PEM) comparada à registrada com pulso único. Este fenômeno é denominado inibição intra-cortical (IIC). Com intervalos maiores que 5 ms, ocorre o fenômeno oposto, ou seja, um aumento da amplitude do PEM, chamado de fenômeno da

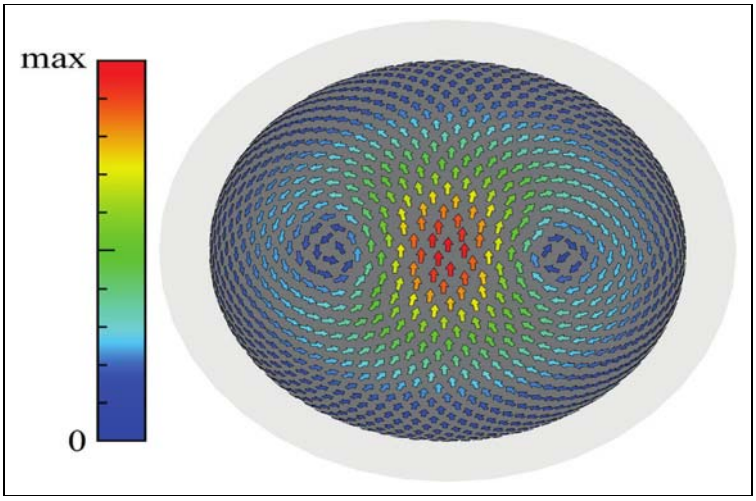
facilitação intra-cortical (FIC). O terceiro tipo de pulso, é o pulso repetitivo, chamado de EMT repetitiva ou EMTr. Este tipo de pulso surgiu no início dos anos 90 com os novos sistemas de refrigeração para bobinas.(24) A EMTr consiste em fornecer mais de dois pulsos com um intervalo de tempo de 2 segundos ou menos para gerar um efeito diferente daquele produzido a partir do pulso isolado. Envolve rajadas curtas de 3-4 pulsos em alta frequência e de longos períodos de estimulação em uma frequência fixa com ou sem interrupção por intervalos livres de estimulação entre as sessões. A EMTr pode ser de baixa frequência, variando de 1-5 Hz, ou de alta frequência, caracterizada por mais de 5 Hz.(67) Em geral, EMTr de baixa frequência promove diminuição temporária de excitabilidade do córtex motor, enquanto o efeito oposto é obtido com EMTr de alta frequência. Atualmente, estuda-se a aplicabilidade clínica da EMTr, por meio de sua interferência na excitabilidade cortical em diversas doenças e para o mapeamento das áreas de linguagem.(10,66)

Existem diversos tipos de bobinas para EMT. Elas são escolhidas de acordo com o objetivo do estudo a ser realizado. Leva-se em consideração dois principais fatores de interesse: tamanho da área estimulada e a profundidade de alcance do estímulo.(10) Bobinas com dimensões maiores têm uma penetração mais profunda, porém com menos precisão na área estimulada.

A bobina circular se apresenta em forma de anel e não é focal, estimulando uma ampla área cerebral. A bobina em formato de 8 consiste em um par de anéis adjacentes. Ela fornece uma estimulação elétrica relativamente focalizada sob a bobina no ponto em que os dois anéis se cruzam. É muito utilizada para o mapeamento motor com pulsos únicos devido sua alta precisão como descrito por Nieminen et al (Figura 2).(68) Se for associada a um sistema de resfriamento, pode ser utilizada para a EMTr. A bobina em forma de trevo consiste em quatro bobinas quase circulares e fornece um estímulo rotacional diferente dos estímulos convencionais bifásico e monofásico.(69) A bobina em forma de mola é composta de vários enrolamentos circulares ou retangulares, unidos em uma borda. Pode atingir maior magnitude de campo e melhor precisão na área próxima ao centro da bobina. A bobina tridimensional diferencial se assemelha a uma pequena bobina em formato de 8 com um terceiro círculo perpendicular ao seu centro. Tem a vantagem de uma estimulação mais focal quando comparada com a figura de 8. A bobina de duplo cone se apresenta com dois grandes círculos formando um ângulo entre si. Comparado com a figura de 8, a estimulação produzida tem uma penetração maior, mas um campo elétrico menos preciso.(70) A bobina de Hesed apresenta padrões mais complexos e dimensões maiores em comparação com as bobinas de EMT convencionais. Ela pode estimular regiões cerebrais mais profundas de forma mais

eficaz, devido à queda mais lenta do campo elétrico em profundidade, mas à custa de menor precisão. Existem ainda outros tipos de bobinas com o objetivo de fornecer um pulso eletromagnético mais profundo e mais focal que a bobina de Hesed. São exemplos a bobina de núcleo C, bobina de coroa circular e a grande bobina de halo.(10,70,71)

Figura 2 – Mapa do campo elétrico induzido pela bobina em figura de 8

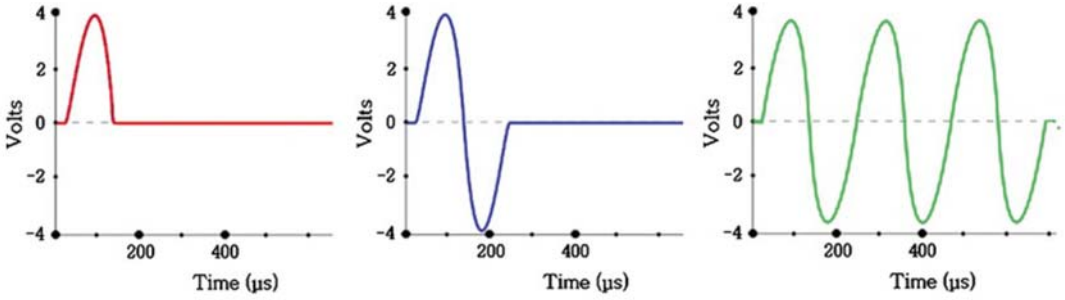


Nota: Em cada ponto deste mapa criado após estimulação com a bobina em figura de 8, a intensidade e direção do campo elétrico estão demonstrados através da cor e orientação de cada seta, respectivamente. A maior intensidade do campo elétrico está concentrada no centro da projeção da bobina, onde os campos elétricos convergem e atingem os valores máximos.
Fonte: Nieminen et al.(68)

Existem três tipos de ondas formadas pelas bobinas: monofásica, bifásica e polifásica (Figura 3).(72–75) As formas de ondas bifásicas ou polifásicas resultam do pulso de corrente aplicado à bobina seguido de uma oscilação devido às propriedades de autoindução da bobina.(76) O pulso pode ser terminado após um ciclo completo de oscilação no caso da onda bifásica ou após vários ciclos de oscilação se for uma onda polifásica. Para gerar uma forma de onda monofásica, a autoindução da bobina deve ser amortecida com um diodo de desvio e um resistor de potência.(73) No passado, muitos dos estudos de pulso único no córtex motor eram realizados com ondas monofásicas, em particular os estudos que examinavam os limiares motores.(77–79) No entanto, uma moderna geração de estimuladores produz principalmente pulsos bifásicos. Esses estimuladores são otimizados para fornecer pulsos de estimulação repetitiva com frequências de até 50 Hz. O objetivo desses pulsos é modular a excitabilidade das áreas corticais para fins científicos e terapêuticos, principalmente, em transtornos psiquiátricos, como a depressão maior.(80) Além disso, a estimulação magnética repetitiva torna possível explorar mais detalhadamente a função do córtex motor.(13,81)

Estimuladores repetitivos geram ondas bifásicas, porque grande parte da energia aplicada é restaurada no capacitor durante um período de oscilação, reduzindo a quantidade de energia de recarga entre os pulsos. As ondas bifásicas também podem ser utilizadas para medidas do limiar motor no córtex cerebral.

Figura 3 – Tipos de ondas formadas pelas bobinas



Legenda: Da esquerda para a direita a onda monofásicas em vermelho, bifásica em azul e polifásica em verde.
Fonte: Rotenberg et al.(75)

1.1.3 Estimulação magnética transcraniana da área motora

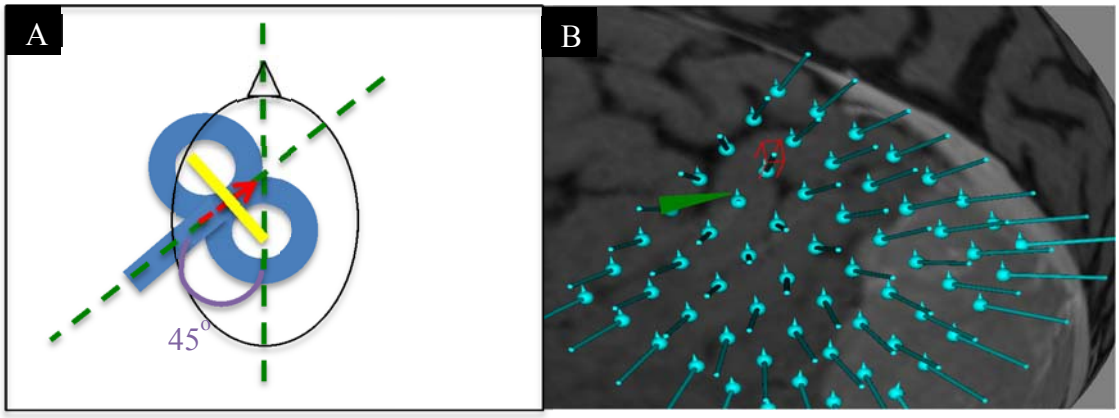
A excitabilidade cortical varia entre os sujeitos. Em relação a estimulação magnética transcraniana (EMT), a excitabilidade cortical depende da espessura do crânio, bem como das propriedades da rede cortical controladas pelos neuromoduladores.(72–74) Portanto, é comum em estudos usando EMT verificar as intensidades de estímulo em relação à excitabilidade individual. Para determinar a excitabilidade individual, a maioria dos estudos mede os limiares no córtex motor, porque o córtex motor é a uma região cerebral onde o efeito excitatório tem efeito fisiológico diretamente mensurável na forma de potenciais evocados motores (PEMs). O efeito da EMT nos neurônios corticais depende da geometria e orientação do campo elétrico induzido,(82) bem como da forma de onda de pulso fornecida pelo estimulador.(2) Durante a EMT, um campo magnético gerado por uma bobina posicionada sobre a cabeça induz um campo elétrico em elementos neurais corticais localizados embaixo da bobina.(83–85) Dois fatores principais influenciam a forma como a EMT atua sobre um elemento neural (corpo celular, dendrito ou axônio) dentro do córtex motor primário (M1): a profundidade do elemento neural na superfície da cabeça e a orientação do elemento neural dentro do campo elétrico induzido.(83) A intensidade do

campo elétrico induzido diminui acentuadamente com a profundidade, limitando o uso da EMT para estimular alvos cerebrais mais profundos.(65,71) A orientação do elemento neural em relação à direção da corrente induzida influencia tanto a eficácia da estimulação (intensidade de estímulo necessária para levar os neurônios corticoespinhais ao limiar de disparo) quanto a combinação de elementos corticais que são estimulados (estimulação axonal direta versus estimulação transsináptica indireta).(2,65,83)

Em resposta à estimulação de M1, a primeira onda origina-se da ativação direta dos axônios dos neurônios do trato piramidal e é denominada onda "D".(65,86) As ondas posteriores requerem integridade da substância cinzenta cortical, e acredita-se que se originem da ativação transsináptica indireta dos neurônios do trato piramidal, denominadas ondas "I".(65,86,87) A utilização de uma orientação ótima da bobina da EMT, bem como o aumento da intensidade da estimulação, pode aumentar a probabilidade de gerar ondas D.(86)

Para obter a resposta motora máxima considerando um gerador bifásico, a bobina é colocada na direção de tal forma que a primeira corrente induzida esteja na direção ântero-posterior e a segunda corrente na direção póstero-anterior (AP-PA)(20,73,74) e então o ângulo da bobina é girado em torno de 45° em relação à linha média no plano tangencial, presumivelmente perpendicular ao sulco central, conhecido como regra dos 45° (Figura 4).(2) Assim, a primeira corrente induzida estará na direção ânteromedial-pósterolateral e a segunda na direção pósterolateral-ânteromedial.

Figura 4 – Aplicação da regra dos 45 graus para a EMT



Legenda: A: Figura esquemática da visão superior da cabeça. Para uma máxima resposta do mapeamento motor, devemos posicionar a bobina a 45 graus da linha média. Essa angulação representará uma direção do pulso eletromagnético perpendicular ao giro pré-central. A seta pontilhada vermelha indica a direção do pulso. Em amarelo, estaria a representação do giro pré-central. O círculo preto representa a cabeça do indivíduo e o triângulo seu nariz. B: Mapeamento motor com a EMT do hemisfério cerebral esquerdo. A cabeça de seta verde está apontando para um dos pontos a serem estimulados. Repare que a direção (seta azul) do ponto a ser estimulado está perpendicular ao giro pré-central, assim como em todos os outros pontos marcados em azul.

Fonte: O autor, 2019.

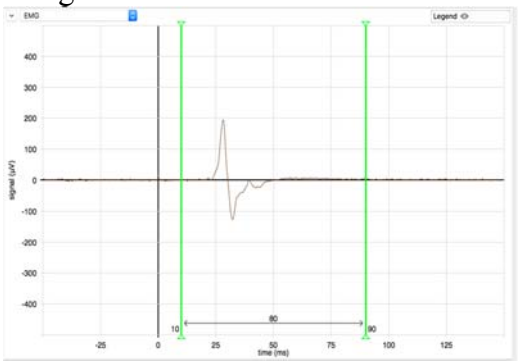
1.1.3.1 Potencial evocado motor

O potencial evocado motor (PEM) é registrado a partir dos músculos após estimulação direta do córtex motor exposto, ou estimulação transcraniana do córtex motor, seja ela magnética ou elétrica. Durante a EMT do córtex motor primário (M1), os potenciais evocados motores (PEMs) induzidos por EMT podem ser registrados usando sensores de eletromiografia (EMG) de superfície anexados na pele sobre o músculo de interesse, bem como outros músculos (Figura 5).(65,83,88,89) O potencial gerado pela EMT é visualizado graficamente e sua amplitude é medida pico a pico em unidade de microvolts (Figura 6).

Figura 5 – Disposição dos eletrodos de superfície e aterramento na EMG

Nota: Eletrodos colocados na região do músculo primeiro interósseo dorsal (PID) de um sujeito submetido ao mapeamento da área motora. O pólo positivo é colocado na região distal e o negativo na região proximal. Na região cubital, está localizado um eletrodo de aterramento.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 6 – Potencial evocado motor



Legenda: Representação gráfica do potencial evocado motor. Medida realizada por meio da estimulação magnética transcraniana. A medida da amplitude do potencial é realizada de pico a pico (positivo e negativo) e é mensurada na unidade de microvolts.
Fonte: O autor, 2019.

1.1.3.2 Limiar motor de repouso

Para determinar o limiar motor de repouso (LMR) é necessário encontrar o local do córtex cerebral que exibe o maior PEM quando submetido a EMT com uma determinada porcentagem da atividade máxima do gerador definida pelo examinador. Esse local é definido como ponto de referência, ou em inglês *hotspot*. A partir da identificação do *hotspot*, são aplicados estímulos com diferentes intensidades nessa localização. O LMR é definido como a menor intensidade de estimulação capaz de induzir PEMs em pelo menos 5 de 10 tentativas com amplitude pico-a-pico superior a 50 microvolts em um sujeito em repouso.(20,85,90)

1.1.3.3 Limiar motor ativo

No caso do limiar motor ativo (LMA), também é necessário encontrar o *hotspot*. Porém, para medir o LMA, o paciente deve permanecer em um estado de contração muscular contínua durante o disparo de pulso único de EMT. Existem diversas definições de LMA na literatura no que diz respeito ao grau de contração que deve ser realizado durante a EMT, a intensidade do PEM a ser considerada como positiva e quantas tentativas com PEM positivo devem ser consideradas.(14,20,85,90–94)

Lebon et al.(92) consideraram 10% da contração voluntária máxima (CVM) como o valor ideal para a contração sustentada e relataram que seriam necessários 4 PEMs positivos em 8 tentativas. Não especificaram como mensurar a CVM e a amplitude de um PEM positivo.

Ngomo et al.(90) consideraram uma contração ideal 7,5 ± 2,5% da CVM. O cálculo foi realizado considerando o maior valor de potencial atingido no gráfico da EMG durante a CVM em 3 tentativas. Relataram que para calcular o LMA seriam necessários 6 PEMs positivos em 12 tentativas, considerando o PEM positivo aquele que atinge no mínimo 120% da linha de base da EMG.

Temesi et al.(94) fizeram um teste submetendo os indivíduos a contrações com 10%, 20% e 50% da CVM. Porém, não especificaram como mensurar a CVM. Relataram que seriam necessários 3 PEMs positivos em 6 tentativas ou 4 em 8 tentativas para o cálculo do

LMA. Nesse mesmo estudo, consideraram um PEM positivo aquele que ultrapassaria a linha de base da EMG sem precisar valores.

Rossini et al.(85) consideraram uma contração ideal 20% da CVM sem especificar como medi-la. Para eles, o PEM acima de 100 microvolts foi considerado positivo. Relataram que seriam necessários 10 PEMs positivos em 20 tentativas. Hassanlouei et al.(91) consideraram 10% da CVM e relataram que seriam necessários 4 PEMs positivos em 8 tentativas. Eles consideraram um PEM positivo aquele que atingisse no mínimo 2 vezes a linha de base da EMG, porém não especificaram como mensurar a CVM.

Para Takakura et al.,(20) o PEM foi considerado positivo quando acima de 50 microvolts e seriam necessários 5 PEMs positivos em 10 tentativas para o cálculo do LMA. Não especificaram a porcentagem e método de medida da CVM. No protocolo para a EMT realizado recentemente na Finlândia em 2016, não houve qualquer menção especificando a mensuração do LMA.(14)

1.1.4 Sistema neuronavegado

A neuronavegação é uma tecnologia assistida por computador que gera imagens em três dimensões (3D) em tempo real permitindo uma orientação espacial com maior precisão.(4,95) Para utilizar o sistema de neuronavegação estereotáxico, é necessária uma imagem 3D com cortes finos do crânio obtida, por meio de ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC).

Um dos pioneiros na integração da bobina geradora do campo eletromagnético com um sistema de maior precisão na orientação espacial foi Krings et al.(3) Em seu trabalho, ele adaptou a bobina de EMT a um sistema de neuronavegação em 2 pacientes com tumores cerebrais próximos ao sulco central. Os mapas da função motora foram comparados com a estimulação elétrica cortical direta realizada durante a neurocirurgia.

Julkunen et al.(96) demonstraram a superioridade da EMT neuronavegada (EMTn) sobre a EMT sem navegação no mapeamento da área motora em 8 pacientes estudados. Nesse estudo, a área de representação mapeada de um músculo da mão com EMTn foi significativamente mais precisa em comparação com a EMT não navegada. As amplitudes do PEM foram maiores e as latências mais curtas, indicando um posicionamento mais otimizado da bobina.

1.1.5 Aplicações clínicas

Existem múltiplas aplicações clínicas para a EMT. Ela pode servir como uma excelente ferramenta de estudo eletrofisiológico e também como auxiliar no diagnóstico e no tratamento de diversas doenças neurológicas, psiquiátricas e reumatológicas.(8–10,12,97)

Estudos estão sendo realizados para avaliar o papel da EMT em diversas doenças. Entre elas destacam-se a epilepsia, a migrânea, a neuralgia do trigêmeo, a acidente vascular encefálico (AVE), o traumatismo crânioencefálico, a doença de Parkinson, a distonia, a síndrome de La Tourette, a doença de Huntington, as coreias, o tremor essencial, a esclerose múltipla, o zumbido, a fibromialgia, a dependência química, a hiperatividade, os transtornos alimentares, o transtorno conversivo, o espectro autista, o transtorno bipolar, o transtorno obsessivo compulsivo, o estresse pós-traumático, a ansiedade, a esquizofrenia e a depressão.(8,10,97) No campo da neurocirurgia a EMTn tem sido utilizada no pré, per e pós-operatório de lesões expansivas cerebrais.(14,21,33)

O Conselho Federal de Medicina (CFM), por meio de sua resolução CFM 1.986/2012, reconhece a EMT superficial como ato médico privativo e cientificamente válido para utilização na prática médica nacional, com indicações para depressões uni e bipolar, alucinações auditivas nas esquizofrenias e planejamento de neurocirurgia. A EMT superficial para outras indicações, bem como a EMT profunda, continua sendo um procedimento experimental realizado por grupos de pesquisa.

1.2 **Estimulação magnética transcraniana aplicada a neurocirurgia**

No caso de pacientes com tumores cerebrais, a EMTn pode ser útil no planejamento cirúrgico pré-operatório e no aconselhamento do paciente no pré-operatório por meio do mapeamento motor ou da linguagem.(16) Existem evidências de que a EMTn permite uma avaliação do prognóstico motor pré e pós-operatório e melhora o prognóstico oncológico por meio de uma maior área de ressecção e menor volume tumoral residual.(19–21) Raffa et al.(21) publicaram uma meta-análise revelando que a EMTn pode diminuir o tamanho da craniotomia e reduzir o tempo cirúrgico nos pacientes com tumores cerebrais. A EMTn pode ser utilizada no pré, per e pós-operatório de pacientes com diversos tipos de lesões expansivas

como tumores cerebrais primários, metástases, lesões inflamatórias, infecciosas e doenças vasculares como cavernomas e malformações arteriovenosas.(16,22,23)

1.2.1 Mapeamento motor do membro superior

Em 1991, Levy et al.(6) publicaram um artigo sobre o mapeamento do córtex motor primário utilizando a EMT em pacientes e indivíduos saudáveis. Ao longo do tempo, outros autores se preocuparam em realizar a EMT da área motora para obter um mapeamento cerebral mais preciso e que se somaria aos conhecimentos neuroanatômicos clássicos.(2,3,20)

Atualmente, os mapeamentos são realizados através da EMTn que fornece ainda mais precisão ao estudo eletrofisiológico. Uma RM ou TC com cortes finos de 1 mm deve ser realizada para a referência anatômica. A escolha dos músculos a serem avaliados é feita dependendo do interesse do cirurgião. Os músculos mais frequentemente estimulados são: abdutor curto do polegar , abdutor do dedo mínimo, primeiro interósseo dorsal (PID), flexor radial do carpo, bíceps braquial, tibial anterior, flexor plantar do hálux, abdutor do hálux, mentoniano e orbicular do olho. Eles representam, no córtex motor, a face, o membro superior e membro inferior de acordo a somatotopia cortical descrita por Penfield em 1954.(58)

Por razões práticas, a escolha de apenas um músculo pequeno da mão, por exemplo o músculo PID, é utilizada para o mapeamento de todas as representações musculares da extremidade superior. Utiliza-se o mesmo raciocínio para face e membro inferior, selecionando apenas um músculo representativo dessas regiões.

O paciente é colocado em uma posição confortável com as mãos apoiadas e, se necessário, com um tampão auricular. Para identificação do *hotspot* da mão, são realizados estímulos sobre o giro pré-central, mais especificamente sobre a região em forma da letra ômega, onde estão localizados os neurônios que representam o movimento da mão. São feitos estímulos com a EMTn ao longo do sulco central medial e lateralmente usando a mesma intensidade até que os PEMs desapareçam. A orientação da bobina deve ser mantida perpendicular ao sulco central a 45 graus da linha média (Figura 4).(2) O local em que se observa a maior intensidade do PEM é definido como o *hotspot* do PID. Após identificar o *hotspot*, o LMR ou LMA são calculados como descrito acima nos itens 1.1.3.2 e 1.1.3.3. Após o cálculo do LMR ou LMA o mapeamento motor peritumoral é realizado com uma frequência de 0,25Hz e intensidade de 110% do LMR ou 100-110% do LMA.(20) Considera-se como

positivo qualquer PEM acima de 50 microvolts quando utilizado o LMR. Para o LMA devem ser consideraradas as variações nos valores do PEM descritas no item 1.1.3.3.

Os pontos positivos são marcados na superfície cortical da imagem fornecida e são exportados, se necessário, para um outro sistema de navegação a ser utilizado em uma eventual abordagem neurocirúrgica. Além do auxílio no planejamento pré-operatório, as informações topográficas derivadas da EMTn permitem o aconselhamento ao paciente e o equilíbrio entre risco e benefício de uma abordagem neurocirúrgica.(14,16)

1.2.1.1 Comparação com outros métodos

Com o objetivo de avaliar a precisão e correspondência fisiológica dos pontos marcados pela EMT, diversos autores compararam a EMTn a outros métodos invasivos e não-invasivos de mapeamento cerebral. Picht et al.(29) compararam o mapeamento motor da EMTn com a estimulação cortical direta (ECD) intra-operatória, técnica considerada "padrão-ouro", demonstrando uma boa correlação entre os métodos em 10 pacientes com lesões tumorais adjacentes à área motora.

Tarapore et al.(98) compararam a EMTn com a magnetoencefalografia (MEG) e a ECD demonstrando uma boa correlação entre os três métodos. Krieg et al.(99) relataram que, apesar de haver uma boa correlação da MEG com a EMTn, a MEG possui um custo elevado, não está disponível em muitos hospitais e não pode ser aplicada diretamente no tratamento de outras doenças. Porém, em um trabalho recente, Paggiaro et al.(100) descreveram o uso terapêutico da MEG, mas como uma ferramenta indireta na recuperação de pacientes com AVE.

A ressonância magnética funcional tem sido amplamente utilizada no mapeamento motor pré-operatório. O exame leva em consideração o fluxo sanguíneo deslocado para determinada área cerebral após uma contração muscular.(26) Entretanto, publicações expressaram reservas em relação a esse método, pois o fluxo sanguíneo pode estar anormal em pacientes com tumores cerebrais devido a angiogênese e modificação na arquitetura vascular. Existe ainda um complexo pós-processamento de dados após a aquisição das imagens.(29)

A ECD continua sendo o método padrão-ouro para o mapeamento cerebral, porém, a ECD só pode ser realizada durante a cirurgia. A EMTn permite a identificação das áreas

motoras no período pré-operatório, possibilitando o planejamento cirúrgico e aconselhamento do paciente.

1.2.1.2 Planejamento cirúrgico pré-operatório

A cirurgia de pacientes com lesões expansivas cerebrais requer um planejamento cuidadoso para maximizar a ressecção tumoral, minimizando a perda de função. Um estudo inédito realizado por Picht et al. em 2012(16) avaliou o papel da EMTn no planejamento cirúrgico em pacientes com tumores adjacentes ao córtex motor e descobriu que o mapeamento teve impacto em 55% dos pacientes. A EMTn melhorou o planejamento cirúrgico após fornecer informações sobre a localização funcional motora, permitindo um conhecimento da relação dessas áreas eloquentes com o tumor. Um melhor planejamento é essencial para um melhor resultado cirúrgico. No mesmo trabalho, Picht et al.(16) concluíram que o mapeamento com EMTn possui muitas vantagens, especialmente, se o cirurgião está aberto a absorver os ganhos com os dados no pré-operatório. Nesses casos, a EMTn aumentou as informações pré-operatórias disponíveis ao cirurgião, embora isso não levasse a uma mudança claramente identificável no plano cirúrgico pré-operatório. Também pode ter influenciado subconscientemente o pensamento do cirurgião ou ações subsequentes durante a cirurgia.

Uma meta-análise realizada por Raffa et al.(21) em 2019 demonstrou que um planejamento personalizado pode modificar a estratégia cirúrgica, promovendo a redução da ocorrência de déficits motores no pós-operatório. O estudo relatou ainda que o conhecimento de regiões funcionalmente importantes ao redor do tumor pode ser essencial para planejar a abordagem através do tecido tumoral, evitando danos à via motora cerebral.

1.2.1.3 Aconselhamento pré-operatório

As informações obtidas após o mapeamento motor com a EMTn são extremamente úteis para o aconselhamento do paciente no pré-operatório. Os pacientes devem ser aconselhados sobre o risco de déficits motores versus o risco de recorrência do tumor em uma ressecção inadequada. É muito difícil discutir essas questões com o paciente se a equipe

cirúrgica não tiver conhecimento específico sobre a relação espacial do tumor com o córtex motor eloquente. Os resultados do mapeamento com a EMTn fornecem uma base sólida, específica do caso, para discutir esses problemas com o paciente.(16)

1.2.2 Prognóstico motor

O principal objetivo da neurocirurgia oncológica é a máxima ressecção cirúrgica possível associada à preservação neurológica funcional.(98) Entretanto, frequentemente o neurocirurgião encontra-se em um dilema entre a ressecção completa e a preservação da função, especialmente, em um paciente sem déficits neurológicos prévios. Existem diversas evidências de um melhor prognóstico quanto maior a ressecção cirúrgica para tumores cerebrais.(27,28)

Um estudo realizado em 2017 por Takakura et al.(20) demonstrou o valor preditivo da EMTn pré e pós-operatória na recuperação da função motora do membro superior após a ressecção de gliomas. Foi evidenciado que uma distância entre o *hotspot* e a lesão maior que 1 cm e PEM positivo na EMTn em 1 semana após a cirurgia se correlacionaram com um melhor prognóstico motor.

Seidel et al.(19) analisaram 13 pacientes com tumores cerebrais submetidos à ressecção microcirúrgica. Eles concluíram que a EMTn pós-operatória precoce pode prever com segurança a recuperação motora a longo prazo de pacientes que sofreram déficits motores graves imediatamente após a ressecção de tumores localizados em áreas motoras eloquentes. No caso de alterações intraoperatórias da monitorização de PEMs, a EMTn pós-operatória precoce pode esclarecer o potencial de reabilitação para a recuperação motora.

Raffa et al.(21) realizaram uma metanálise que demonstrou a possibilidade de reduzir a ocorrência de novos déficits motores permanentes no pós-operatório usando o mapeamento motor pré-operatório com a EMTn. Nessa metanálise, a monitorização intraoperatória (MIO) foi utilizada em grupos com a EMTn e sem a EMTn. Esses resultados podem ser relacionados a uma atenção particular dada à via motora durante o planejamento e a ressecção da lesão, graças à disponibilidade da EMTn.

1.2.3 Prognóstico oncológico

Um maior grau de ressecção tumoral e, consequentemente, um menor volume tumoral residual estão diretamente relacionados com uma maior sobrevida global e maior sobrevida livre de progressão em pacientes com tumores cerebrais primários malignos.(18,27,28,28) Existem evidências de que a EMTn pode proporcionar uma maior taxa de ressecção tumor e um menor volume residual tumoral do que em indivíduos não submetidos a EMTn.(21)

1.2.3.1 Grau de ressecção e tumor residual

Em um estudo de Frey et al.,(101) a EMTn foi fundamental para alcançar maiores ressecções do que no grupo controle (60% versus 42%) com uma taxa de morbidade semelhante. Especialmente, em pacientes com glioma de baixo grau, que tendem a ser tratados de forma mais conservadora, mostrou-se que a integração com a EMTn permitiu uma ressecção inicial mais agressiva sem aumentar a morbidade neurológica. As equipes cirúrgicas eram semelhantes e todos os pacientes foram submetidos a MIO.(101)

Krieg et al.(18) viram que o grupo submetido a EMTn mostrou uma taxa de tumor residual significativamente menor na RM pós-operatória e, portanto, uma taxa mais alta de ressecção total do que o grupo controle sem EMTn. Isso é de certa forma surpreendente, pois a visualização contínua do córtex motor eloquente no sistema de neuronavegação poderia causar uma ressecção mais defensiva e uma menor taxa de ressecção. Por outro lado, esta visualização também foi capaz de aumentar a confiança dos cirurgiões na anatomia e promover uma ressecção mais radical.

1.2.3.2 Sobrevida global e livre de progressão

Alguns estudos foram realizados para avaliar o uso da EMTn no aumento da sobrevida global e sobrevida livre de progressão em pacientes com gliomas de alto grau. Em um estudo realizado com 70 pacientes divididos em 2 grupos, Krieg et al.(18) demonstraram que

pacientes com gliomas grau III pela classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que realizaram a EMTn no pré-operatório apresentaram uma sobrevida global de 21,5 ± 9,0 meses versus 7,2 ± 3,6 meses em pacientes que não realizaram a EMTn. Em pacientes com glioblastoma (tumores grau IV da OMS) que realizaram a EMTn versus os que não realizaram a EMTn a taxa de sobrevida em 3 meses foi de 91,8% versus 76,4%, em 6 meses 84,6% versus 57,4 e em 9 meses 66,7% versus 44,4% com significância estatística. A sobrevida global média em pacientes com glioblastoma não foi estatisticamente significativa.

Em um outro estudo, Frey et al.(101) avaliaram 250 pacientes com gliomas de alto grau, gliomas de baixo grau e metástases. A média e o intervalo de sobrevida livre de progressão foi de 15,5 (intervalo, 3 - 51) meses no grupo EMTn e 12,4 (intervalo, 3-38) meses no grupo controle. Para o subgrupo de gliomas de baixo grau, a sobrevida livre de progressão foi de 22,4 (variando de 11 a 50) meses no grupo EMTn e 15,4 (variando de 6 a 42 meses) no grupo controle ($p<0,05$). No entanto, não houve diferença estatística entre os grupos na sobrevida global. Com relação aos cofatores que poderiam influenciar os desfechos, não foi encontrada diferença significativa na quimioterapia adjuvante e/ou tratamento com radiação entre os dois grupos.

1.2.4 Aspectos técnico-cirúrgicos

Apesar de muito importante, não existem muitos estudos sobre as vantagens da EMTn em relação a técnica neurocirúrgica. Apenas 4 estudos avaliaram o impacto do mapeamento motor da EMTn no tamanho da craniotomia(18,28,102,103). Três destes foram publicados por um único grupo.(18,28,102) A comparação do tamanho real da craniotomia entre os dois braços de cada estudo demonstrou um tamanho reduzido em pacientes tratados com EMTn versus controles. Isto pode ser explicado pela identificação pré-operatória da relação espacial entre o M1 e o tumor, que poderia ajudar o neurocirurgião a planejar uma craniotomia personalizada, ainda menor, sem a necessidade de expor desnecessariamente o córtex cerebral para realizar um mapeamento intraoperatório extenso. Como relatado por Krieg et al.,(18) uma possível explicação para esses resultados poderia ser que, após o conhecimento do mapeamento motor através da EMTn, o cirurgião só precisaria confirmar os dados da EMTn por meio de um mapeamento cortical mais circunscrito.

Três estudos descreveram a influência da EMTn na duração da cirurgia.(18,28,102) O primeiro estudo(102) dos 3 realizados por Krieg et al. relatou uma duração mais longa para a cirurgia no grupo EMTn. Provavelmente, este resultado foi devido à curva de aprendizado inicial relacionada ao uso de dados de EMTn por esses neurocirurgiões. Os dois estudos restantes, publicados pelo mesmo grupo de autores, relataram uma duração mais curta da cirurgia no grupo EMTn.(18,28) Esses achados poderiam ser explicados pela possibilidade de realizar uma abordagem cirúrgica personalizada, reduzindo o tamanho da craniotomia e o tempo necessário para a MIO que não precisou ser extensa mas, simplesmente, adaptada ao mapeamento pré-operatório com a EMTn.

Por outro lado, deve ser enfatizado que o mapeamento com a EMTn precisa ser realizado por pessoal bem treinado para evitar que o tempo gasto no planejamento supere os benefícios que poderiam derivar da estratégia customizada, incluindo o menor tempo cirúrgico e a redução do tamanho da craniotomia. Para esse fim, alguns estudos foram publicados descrevendo protocolos de mapeamento específicos, sugerindo a melhor maneira de implementar o mapeamento com a EMTn no fluxo de trabalho dos departamentos de neurocirurgia.(104) Uma estratégia padronizada para otimizar a integração da EMTn no fluxo de trabalho já foi relatada e pode servir como um guia para centros que começarem a utilizar os dados da EMTn no planejamento de pacientes neurocirúrgicos. Isso pode evitar a realização de sessões com a EMTn excessivamente demoradas.(104)

1.2.5 Segurança e tolerância

O mapeamento da área motora e da linguagem com a EMTn é seguro em pacientes neurocirúrgicos e aprovado pelo Food and Drug Administration e pelo CFM em casos selecionados (ver item 1.1.5).

O maior estudo sobre esse tema foi realizado por Tarapore et al.(32) com 733 pacientes, em que foram realizados 537 mapeamentos da área motora e 196 mapeamentos de linguagem. Não foi registrado nenhum caso de crise epiléptica, alteração auditiva, alteração cognitiva/neuropsicológica ou dano cerebral estrutural. Em relação à tolerância dos 514 pacientes avaliados para mapeamento motor, 94,6% não sentiram dor ou desconforto, 5,1% sentiram desconforto, com escala visual analógica (EVA) menor ou igual a 3 e 0,4% sentiram dor, ou seja, EVA maior que 3. Dos 141 pacientes avaliados para mapeamento da linguagem,

7,1% não sentiram dor ou desconforto, 23,4% sentiram desconforto, com EVA menor ou igual a 3 e 69,5% sentiram dor, com EVA maior que 3. Portanto, dor ou desconforto durante o mapeamento da linguagem com a EMTr é muito mais comum do que durante o mapeamento motor com pulso único. Em alguns casos, devido ao desconforto, é necessário realizar uma modificação nos parâmetros de estimulação para otimizar o conforto do paciente, particularmente, no caso do mapeamento da linguagem.

Os resultados em relação à tolerância não são surpreendentes. Desde os estudos iniciais de mapeamento da linguagem com a EMTr, foram relatados episódios de desconforto decorrente da contração temporal, orbicular e frontal, além da dor intensa associada à estimulação direta dos nervos sensoriais superficiais.(105,106) As razões para isso são duas: primeiro, as regiões de interesse no mapeamento de linguagem são frontais e temporais inferiores e, portanto, contêm mais tecido neuromuscular subcutâneo do que as regiões correspondentes de interesse para o mapeamento motor, que é realizado mais ao longo da convexidade. Em segundo lugar, os parâmetros de estimulação para o mapeamento da linguagem com pulso repetitivos, são mais desconfortáveis do que aqueles para o mapeamento motor com pulso único.(32)

2 **OBJETIVOS**

2.1 **Objetivo Geral**

Analisar a influência do uso da EMTn como ferramenta pré e pós-operatória no tratamento neurocirúrgico de pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora.

2.2 **Objetivos Específicos:**

a) analisar o efeito do mapeamento pré-operatório da área motora por EMTn no processo de decisão do neurocirurgião quanto a sua estratégia cirúrgica;
b) analisar a relação entre a distância do ponto de maior amplitude de potencial evocado motor (*hotspot*), obtido na fase pré-operatória com EMTn, e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório;
c) analisar a relação entre o PEM por EMTn realizado no pós operatório como ferramenta de determinação do prognóstico motor.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Desenho experimental

A análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião foi realizada através de um estudo retrospectivo, observacional, analítico e não controlado.

A análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório foi realizada através de um estudo prospectivo, observacional, analítico e não controlado.

A análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de determinação do prognóstico motor foi realizada através de um estudo prospectivo, observacional, analítico e não controlado.

3.2 Princípios éticos

Todos os procedimentos foram conduzidos seguindo as recomendações da Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989). A aplicação da EMTn foi realizada conforme os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima citadas e nas normas de ética do Ministério da Saúde (Resolução número 196 de 10/10/1996).

O consentimento informado foi obtido e os pacientes ou os seus responsáveis assinaram autorização para realização da EMTn (APÊNDICES A-C). O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto, parecer número 2.581.129 (ANEXO A).

3.3 **Seleção dos pacientes**

Foram submetidos ao mapeamento motor do membro superior com a EMTn, pacientes com lesões expansivas cerebrais adjacentes à área motora com indicação de abordagem neurocirúrgica. A amostra foi escolhida por conveniência. Esses pacientes eram provenientes do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) ou do Instituto Nacional de Câncer (INCA).

3.4 **Critérios de inclusão**

Os critérios de inclusão foram: 1- pacientes a partir de 12 anos de idade, 2- pacientes com tumores cerebrais em região adjacente à área motora primária e 3- pacientes com indicação de abordagem neurocirúrgica.

3.5 **Critérios de exclusão**

Os critérios de exclusão foram: 1- pacientes portadores de dispositivo eletrônico e/ou metálico ferromagnético implantado como marca-passo cardíaco e/ou implante coclear, 2- pacientes com crises epilépticas múltiplas e refratárias ao controle farmacológico, 3- pacientes com sinais de mielopatia ou neuropatias periféricas, e 4- pacientes submetidos a EMTn que não apresentaram potencial evocado motor na área de interesse, inviabilizando a realização do mapeamento.

3.6 **Técnica de mapeamento motor com a EMTn**

O mapeamento pré-operatório foi realizado com a EMTn empregando uma bobina em forma de 8, de 70 mm de diâmetro conectada a um estimulador de EMTn (Rapid2, Magstim Corporation, Whitlan, País de Gales). Um sistema de neuronavegação (Brainsight 2.4, Rogue

Research, Montreal, Canada) associado a uma câmera (Polaris, Northern Digital Instruments, Waterloo, Canada) foi empregado para corregistrar os acidentes anatômicos cranianos com as imagens da RM (Diamond Select Achieva 1.5 tesla, Phillips, Eindhoven, Holanda) ou TC (Phillips Diamond Select Brilliance 64-slice, Phillips, Eindhoven, Holanda) alimentadas no sistema.

Todos os pacientes realizaram uma RM ou TC de crânio com protocolo de neuronavegação, isto é, cortes finos de 1 mm de espessura incluindo a face. Dessa forma, foi possível determinar com precisão a região cerebral onde eram aplicados os pulsos de EMTn. Os exames foram realizados com um prazo de até 4 meses do mapeamento motor.

O mapeamento foi realizado pelo Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão-Dáquer, médico especialista em eletrofisiologia e chefe do Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL).

Os registros eletromiográficos foram realizados colocando um eletrodo de superfície (Skintact, Leonhard Lang, Innsbruck, Áustria) no músculo PID como o alvo principal do potencial evocado motor, além de um eletrodo de aterramento colocado na região anterior do antebraço esquerdo.

No nosso protocolo, não foram avaliados outros músculos. Digno de nota que o registro do PID é de maior relevância para os membros superiores, face a dimensão da projeção da mão no córtex motor primário. Para a realização do mapeamento, os pacientes permaneceram em repouso e em uma posição confortável com os braços e cabeça apoiados (Figura 7). Em casos de necessidade, a equipe disponibilizou para o paciente um tampão descartável de ouvido.

Para que houvesse uma correlação espacial entre o sistema de navegação e a bobina, a mesma foi colocada sobre um batente próprio (Rogue Research, Montral, Canada) e calibrada (Figura 8). Para que o navegador conseguisse determinar a posição da cabeça no plano tridimensional, foi colocado um suporte fixo, como um óculos ou uma banda elástica com 3 esferas referenciais na cabeça do paciente e fornecidos pontos de referência da superfície craniana. Foram utilizados o násion, o ponto pré-auricular direito e o ponto pré-auricular esquerdo (Figura 9). Após a marcação dos pontos, foi realizada a validação por meio das medidas antropométricas em relação às imagens fornecidas. Após esse passo, o mapeamento foi iniciado. A bobina foi posicionada na região craniana sobre o córtex motor primário, rodada 45º em relação à linha média em uma posição aproximadamente perpendicular ao sulco central, técnica conhecida como regra dos 45 graus já citada no item 1.1.3.(2)

A região da proeminência do giro pré-central, representando a mão, que foi estimulada e produziu o maior PEM foi definida como um "ponto quente" ou em inglês *hotspot*. O LMR foi determinado aplicando diversas estimulações no *hotspot*.

O LMR foi definido como a mínima estimulação capaz de evocar PEMs em 5 de 10 tentativas com uma amplitude pico a pico de 50 μV.(20) Foi utilizado o software MTAT 2.0 (Clinical Researcher, Knoxville, Teenessee, Estados Unidos) para realizar o cálculo do LMR.

Se não fosse possível registrar os PEMs em condições de repouso, os pacientes eram instruídos a abduzir ligeiramente o indicador para facilitar as respostas motoras. Esse é o conceito do LMA que representa em média 82% do LMR.(90) Utilizamos para a medida do LMA, o protocolo segundo Takakura et al.(20) descrito no item 1.1.3.3. Se, mesmo nessas condições, não fossem evidenciados PEMs acima de 50μV, a resposta era considerada negativa e o paciente era excluído do estudo.

Após a determinação do LMR ou LMA, o mapeamento cortical foi realizado através de pulsos de EMTn únicos, com frequência aproximada de 0,25 Hz com intensidade equivalente a 110% do LMR, ou 100-110% LMA. Para avaliar os limites das respostas motoras positivas, foram estimulados de 30 a 60 locais peritumorais dispostos em uma grade de 5 mm de distância entre os pontos. O tamanho da grade foi personalizado e levou em consideração o tamanho e localização da lesão (Figura 10). Como dito anteriormente, o objetivo foi avaliar os pontos eloquentes da área motora ao redor da lesão expansiva.

Qualquer PEM com amplitude > 50μV foi considerado positivo e visualizado posteriormente no mapa tridimensional da superfície cortical como demonstrado na Figura 11. Adicionamos ao mapeamento motor pré-operatório a localização do *hotspot* e cálculo do LMR/LMA no hemisfério contralateral, isto é, não afetado. O método foi idêntico ao descrito para o hemisfério cerebral tumoral. Essas medidas foram realizadas para controle no pós-operatório. Como esse hemisfério não seria manipulado, suas medidas não deveriam se alterar durante o tempo.

Os mapeamentos de todos os pacientes foram exportados em arquivos DICOM e utilizados junto com o neuronavegador (BrainLab, Munique, Alemanha) no dia da cirurgia para auxiliar o neurocirurgião. Em nenhum dos casos foi utilizado o mapeamento intraoperatório com estimulação cortical direta intraoperatória.

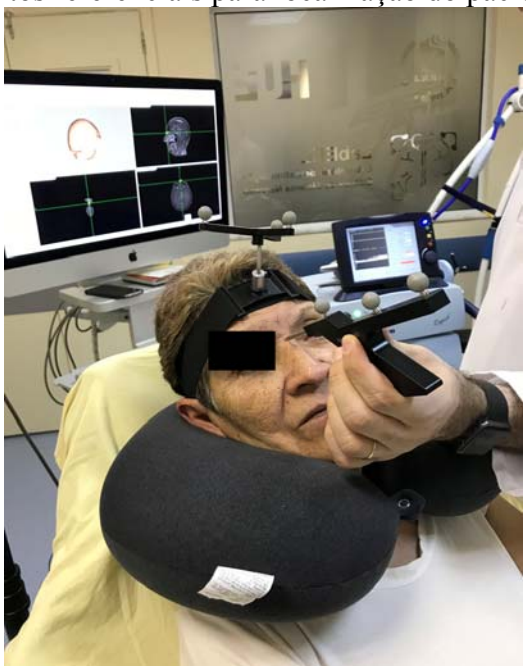
Figura 7 – Posição do paciente para o mapeamento motor

Nota: Paciente sentado em uma cadeira, em posição confortável, com suporte para os membros superiores e região cervical. Observam-se em suas mãos os eletrodos para a eletromiografia.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 8 – Calibração da bobina de pulso para a EMTn

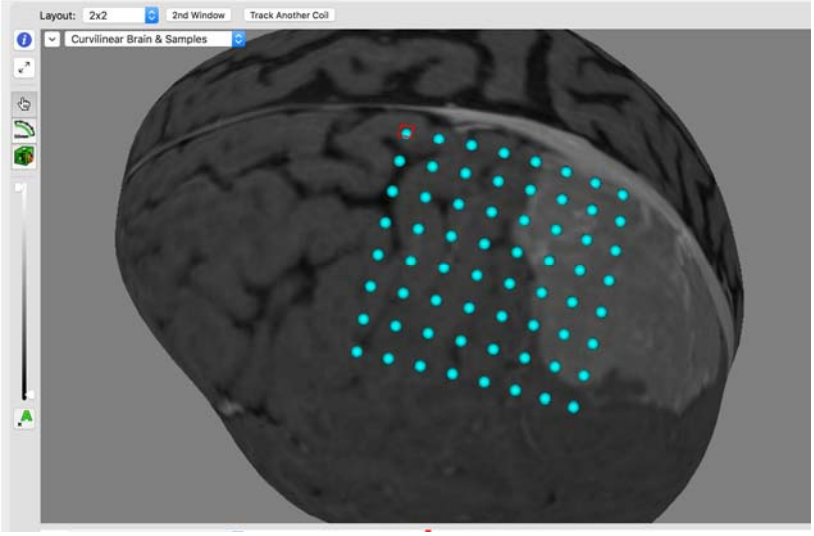
Nota: Bobina colocada sobre um batente. Cada dispositivo possui 3 esferas reflexivas, que são localizadas pela câmera e permitem a orientação da bobina no espaço.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 9 – Pontos referenciais para localização do paciente no espaço



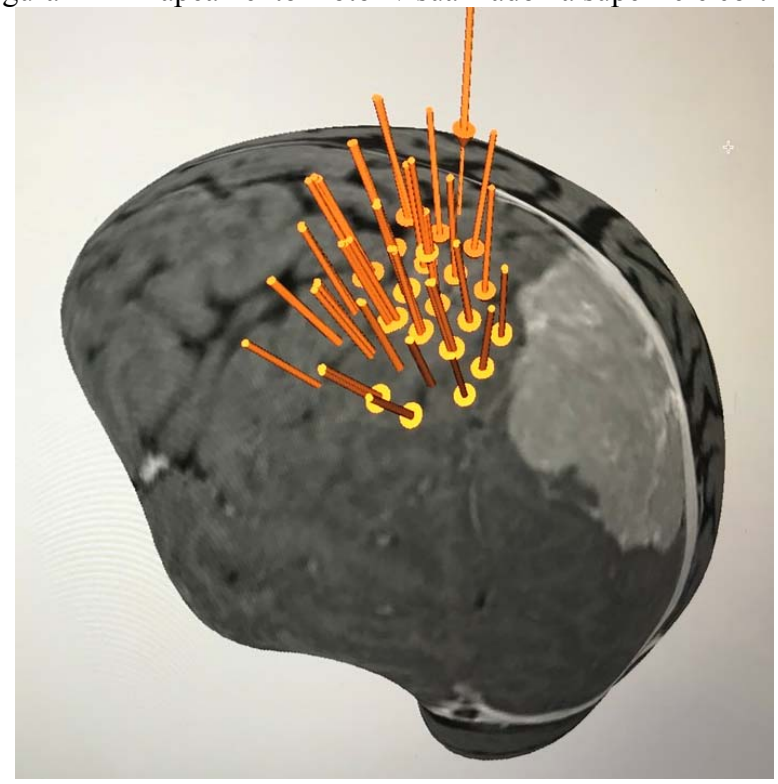
Nota: Dispositivo com ponta romba para fornecer pontos de referência ao sistema de navegação. Em nosso protocolo, o násion é um dos pontos escolhidos, como demonstrado na foto. É obrigatória a colocação de um suporte fixo com 3 esferas reflexivas na cabeça da paciente, que, neste caso, está representado por uma fita elástica.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 10 – Colocação da grade virtual de referência



Nota: Grade virtual colocada anteriormente à lesão, onde pressupõe-se ser a área motora primária. Os estímulos são aplicados sobre os pontos de referência para localizarmos a área motora.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 11 – Mapeamento motor visualizado na superfície cortical



Nota: Os pontos com PEMs positivos, são marcados sobre a superfície cerebral. Na reconstrução, podemos ver a relação dos pontos que tiveram o PEM positivo com o tumor e realizar o planejamento pré-operatório. O planejamento é realizado com o consentimento do paciente.
Fonte: O autor, 2019.

3.7 **Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião**

Quatro neurocirurgiões, sendo 2 do HUPE e 2 do INCA, responderam um questionário padronizado quanto ao planejamento cirúrgico pré-operatório.

Cada neurocirurgião foi alocado em uma de duas modalidades de estudo para cada paciente. A primeira modalidade de estudo incluiu duas avaliações sequenciais, sendo que, na primeira avaliação, não estavam disponíveis os dados da EMTn e a segunda foi realizada com os dados da EMTn. Na segunda modalidade de estudo, foi feita apenas uma avaliação que contou com o estudo radiológico completo e os dados da EMTn. Cada avaliador respondeu a um questionário específico: na primeira modalidade de estudo, foram 2 tipos de questionário e na segunda modalidade de estudo foi apenas 1 tipo de questionário (APÊNDICES D-F). Os avaliadores foram se alterando nas modalidades de estudo seguindo o desenho demonstrado no Quadro 1.

Na avaliação sem a EMTn, os neurocirurgiões receberam informações padronizadas sobre cada paciente contendo o quadro clínico resumido com o início dos sintomas, tipo de sintomas, evolução, frequência-intensidade dos sintomas, medicações em uso e grau de força, bem como as imagens de RM de crânio com as sequências: T1 sem contraste, FLAIR, T2, T2* e T1 com contraste + neuronavegação. Nas avaliações com os dados da EMTn, o avaliador recebeu as mesmas informações além do mapa com pontos coloridos e esparsos (PEM > 50μV), mapa reconstruído da superfície cortical com pontos de estímulo (PEM > 50μV) e indicação do *hotspot* do PID. Em 1 caso, utilizamos, de forma inédita, a TC de crânio como referência para o mapeamento com a EMTn. Fizemos o relato desse caso e, foi aceito para publicação na revista Surgical Neurology International (ANEXO B).

O tempo de formação neurocirúrgico foi semelhante entre os 4 neurocirurgiões, visando evitar viés de experiência nas avaliações. Os cirurgiões envolvidos no estudo contaram com a ajuda do autor para o preenchimento e esclarecimento de dúvidas sobre o questionário.

Quadro 1 – Distribuição das avaliações para planejamento pré-operatório por neurocirurgião

Paciente	**Cirurgião 1 INCA**	**Cirurgião 2 HUPE**	**Cirurgião 3 INCA**	**Cirurgião 4 HUPE**
1	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
2	EMTn	Sem- com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
3	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
4	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
5	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
6	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
7	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
8	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
9	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
10	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
11	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
12	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
13	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
14	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn

Nota: Os questionários foram respondidos seguindo as duas modalidades de estudo e seguiram a ordem proposta de acordo com o quadro. Essa sequência permitiu que os avaliadores respondessem todos os 3 tipos de questionário.

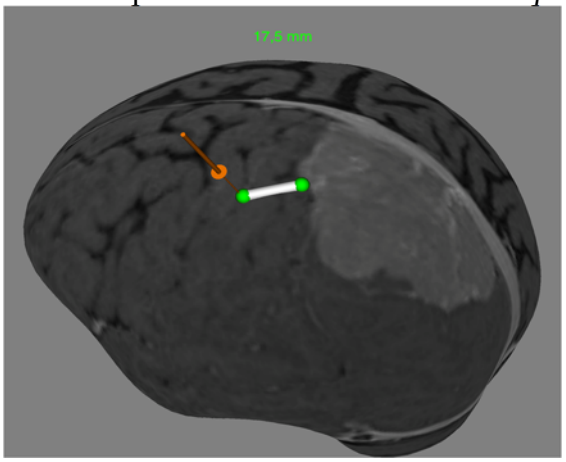
Fonte: O autor, 2019.

3.8 **Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório**

Durante a sessão de EMTn pré-operatória, foi realizado o mapeamento motor completo, como descrito no item 3.6. Em todos os pacientes, as sessões pré-operatórias foram realizadas em até 4 meses antes da cirurgia. Foi calculada a distância na superfície cortical entre o *hotspot* medido no pré-operatório e o tumor cerebral através do software Brainsight. Utilizamos uma ferramenta de medida virtual com o software Brainsight que nos forneceu a distância em milímetros (Figura 12).

Todos os pacientes foram submetidos ao exame clínico pré e pós-operatório. Foram feitos testes de força na mão utilizando a abdução do dedo indicador com a mão apoiada. Esse movimento serviu como referência e foi graduado por meio da escala Medical Research Council (MRC). Outros testes como a flexão do ombro, flexão do antebraço e abdução do dedo mínimo foram realizados, porém não foram utilizados como referência para a força do membro superior. Para quantificar a força de preensão palmar foi utilizado um dinamômetro digital (CAMRY scale, Zhongshan, Guangdong, China). Em relação ao dinamômetro foram colhidas duas medidas de força e calculada a média. Para efeito de registro, utilizamos o valor da média como referência. As avaliações foram realizadas no pré-operatório e na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório.

Figura 12 – Exemplo de medida da distância *hotspot*-tumor



Legenda: Em laranja podemos ver a marcação do ponto de maior resposta motora, conhecido como *hotspot*. Nesse caso a distância entre o *hotspot* e o tumor foi de 17,5mm.
Fonte: O autor, 2019.

3.9 **Análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós operatório como ferramenta de prognóstico motor**

Foram realizadas 2 sessões com EMTn na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório. O objetivo das sessões pós-operatórias foi encontrar o PEM e o *hotspot* do PID e o cálculo do LMR ou LMA no hemisfério cerebral com a lesão tumoral. As etapas no pós-operatório foram as mesmas descritas para o mapeamento motor no item 3.6, porém cada estudo eletrofisiológico foi finalizado após a determinação do LMR ou LMA, pois, no pós-operatório, o objetivo era colher o PEM e não realizar o mapeamento motor. Se nenhum potencial acima de 50 microvolts fosse encontrado, a resposta era considerada negativa.

Foi utilizada a RM ou TC de crânio pré-operatória como base de referência para a sessão pós-operatória. Também foram os exames clínicos pós-operatórios para avaliação motora como descrito no item 3.8.

3.10 **Outras variáveis eletrofisiológicas medidas**

Foram realizadas 3 sessões com EMTn: no pré-operatório e na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório. As sessões no pré e pós-operatório foram descritas nos itens 3.8 e 3.9. Foi medida e avaliada isoladamente a força motora contralateral à lesão através do exame clínico e da dinamometria. Foram medidos também os LMRs ou LMAs dos hemisférios cerebrais afetados, ou seja, com a lesão tumoral. Foram medidos ainda os LMRs ou LMAs dos hemisférios cerebrais não afetados para uma posterior análise.

3.11 **Análise estatística**

3.11.1 <u>Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião</u>

Para a avaliação do comportamento intra-examinador foram utilizadas técnicas da estatística descritiva, como a média de respostas concordantes por variável analisada e os

gráficos de variáveis discordantes. As variáveis avaliadas foram localização anatômica, proximidade com a área eloquente sensitiva ou motora, indicação de cirurgia, tipo de incisão, abordagem óssea, local de início da dissecção ou corticectomia microcirúrgica, esvaziamento tumoral (em inglês *debulking*) ou dissecção e grau de ressecção. Foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2) de McNemar nas variáveis com respostas discordantes.

Para a avaliação do comportamento inter-examinador, estudamos as variáveis individualmente. As variáveis localização anatômica, proximidade com a área eloquente sensitiva ou motora, indicação de cirurgia, tipo de incisão, abordagem óssea, local de início da dissecção ou corticectomia, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção foram avaliadas com o teste qui-quadrado (χ^2) de McNemar. Foi utilizado para essas variáveis um gráfico comparativo entre os avaliadores com a indicação das variáveis discordantes que foram estatisticamente significativas. Foram feitas comparações entre cirurgiões de instituições diferentes.

Para as variáveis presença de pontos da EMTn na área de atuação cirúrgica, segurança em executar o planejamento com a EMTn e modificação do planejamento com a EMTn, foi utilizado o teste qui-quadrado (χ^2) de McNemar e gráficos com as avaliações dos cirurgiões. Para essas variáveis todos os cirurgiões foram comparados.

A variável influência da EMTn no planejamento pré-operatório entre todos os avaliadores foi testada através do teste não-paramétrico de Friedman. O teste de Wilcoxon foi utilizado nessa mesma variável para avaliação entre dois cirurgiões. Não foi utilizada a correção de Bonferroni para testes estatísticos consecutivos. Um gráfico com as médias das avaliações também foi construído.

Significância estatística foi definida como $p<0,05$. Foi utilizado para estudo estatístico o software SPSS versão 23 (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos).

3.11.2 Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório

Foram utilizados conceitos da estatística descritiva na construção de gráficos e tabelas. Para a avaliação da relação entre as variáveis força e distância *hotspot*-tumor, foram realizados gráficos de dispersão com linhas de tendência.

Para a análise de correlação entre essas variáveis, foi utilizado o coeficiente de correlação de postos de Spearman. Na avaliação da relação entre a força pós-operatória com 1 semana e 3 semanas e os grupos com distância *hotspot*-tumor maior ou menor que 10mm foi utilizado o teste U de Mann-Whitney.

Significância estatística foi definida como $p<0,05$. Foi utilizado para o estudo estatístico o software SPSS versão 23 (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos).

3.11.3 Análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor

Foram utilizados conceitos da estatística descritiva na construção de gráficos e tabelas. Para a avaliação da relação entre as variáveis presença do PEM do PID e força no pós-operatório, foram realizados gráficos de dispersão com linhas de tendência.

Para a análise de correlação entre essas variáveis foi utilizado o coeficiente de correlação de postos de Spearman. Foram feitos gráficos de pontos (em inglês *dotplot*) para correlacionar a presença do PEM no pós-operatório com a motor. O teste estatístico utilizado foi o teste U de Mann-Whitney.

Significância estatística foi definida como $p<0,05$. Foi utilizado para o estudo estatístico o software SPSS versão 23 (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos).

3.11.4 Análise de outras variáveis eletrofisiológicas medidas

Foi utilizada a estatística descritiva na construção de gráficos e tabelas. Utilizamos o gráfico do tipo diagrama de caixa (em inglês *boxplot*) para analisar a relação da força dos pacientes no pré-operatório, 1 e 3 semanas pós-operatórias. Esse gráfico também foi utilizado para a avaliar o comportamento das medidas do LMR afetado e não-afetado no pré-operatório e pós-operatório. O teste estatístico utilizado nesses casos foi o de Friedman.

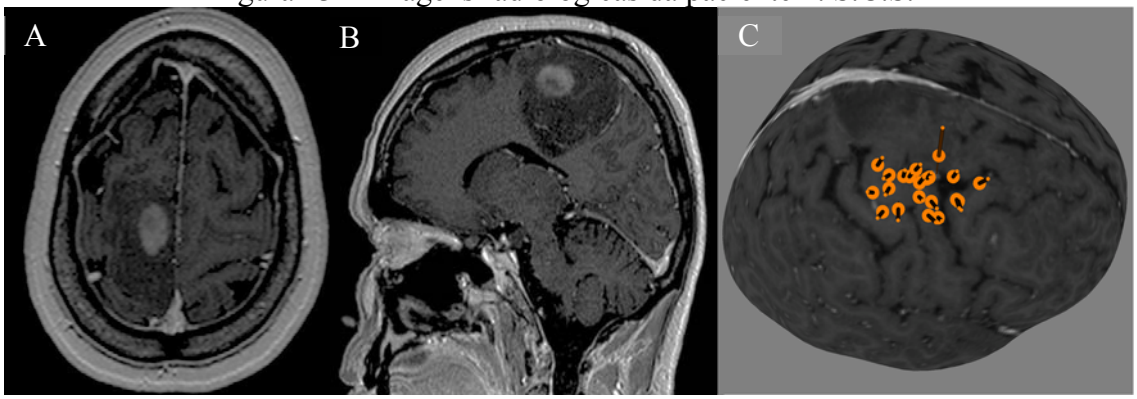
Significância estatística foi definida como $p<0,05$. Foi utilizado para o estudo estatístico o software SPSS versão 23 (IBM, Nova Iorque, Estados Unidos).

4 **RELATO DE CASOS**

4.1 **Paciente 1**

Paciente 1, S.C.S.P, gênero feminino, 40 anos, com uma lesão expansiva frontal à direita, diagnóstico prévio de glioma de baixo grau e há 6 meses com piora da força em membro superior a esquerda. Força grau 3 no membro superior. Paciente foi submetida a ressecção da lesão no INCA porém não fez o seguimento eletrofisiológico pós-operatório no HUPE (Figura 13A-C).

Figura 13 – Imagens radiológicas da paciente 1: S.C.S.P



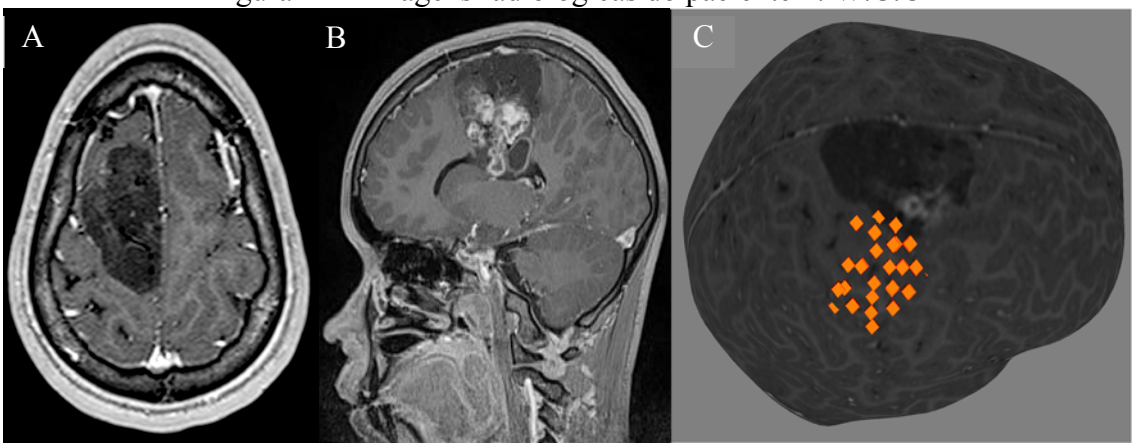
Legenda: A: corte axial de RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando uma lesão expansiva frontal à direita. B: corte sagital de RM de crânio demonstrando a mesma lesão e sua relação com o corpo caloso. C: imagem tridimensional da superfície cerebral demonstrando os pontos positivos para o membro superior (PID) marcados com a EMTn.
Fonte: O autor, 2019.

4.2 **Paciente 2**

Paciente 2, W.C.O, gênero masculino, 15 anos, quadro há 10 anos de epilepsia estrutural devido a um diagnóstico presuntivo de glioma de baixo grau pela baixa captação de contraste na RM de crânio em região frontal à direita. Apresentou quadro de novas crises e RM de crânio revelou que a lesão prévia passou a captar contraste. Força preservada no membro superior a esquerda (Figura 14A-C). Até o momento, o paciente ainda está sendo

acompanhado pelo serviço de neurocirurgia do INCA e ainda não foi submetido a neurocirurgia.

Figura 14 – Imagens radiológicas do paciente 2: W.C.O

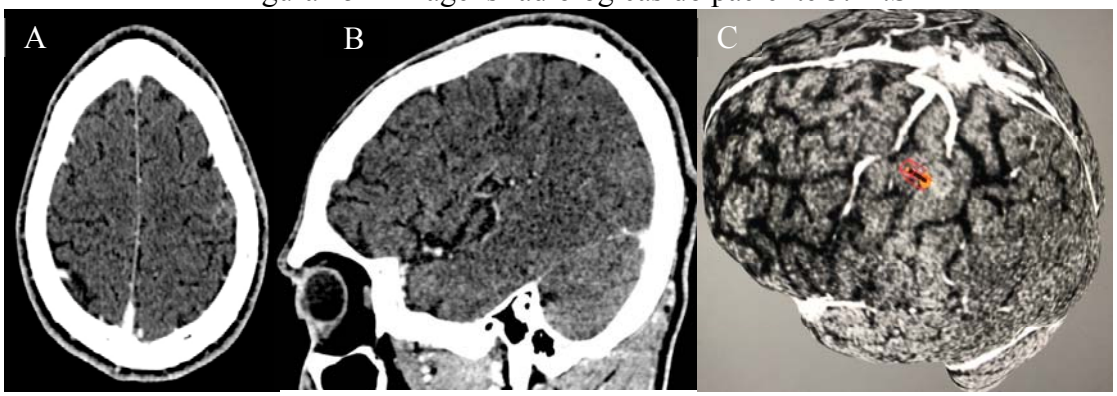


Legenda: A: corte axial de RM de crânio sequência T1 com contraste exibindo uma lesão expansiva frontal à esquerda. B: corte sagital demonstrando a captação de contraste. C: imagem 3D da superfície cerebral com os pontos marcados pela EMTn.
Fonte: O autor, 2019.

4.3 **Paciente 3**

Paciente 3, A.S, gênero masculino, 59 anos, presença do vírus da imunodeficiência humana (em inglês: *Human Immunodeficiency Virus*), apresentou um quadro de crise epiléptica e uma lesão expansiva com captação periférica na TC de crânio em região do sulco central à esquerda. Apresentava força grau 3 no membro superior a direita. Não houve melhora após o tratamento empírico para neurotoxoplasmose e foi decidido realizar uma biópsia da lesão. Devido a proximidade com a área motora, foi realizado o mapeamento motor pré-operatório com a EMTn. A RM estava em manutenção no período e foi necessário utilizar como imagem de referência, a TC de crânio (Figura 15A-C). O paciente foi submetido a biópsia excisional da lesão no HUPE com diagnóstico histopatológico de neurotoxoplasmose, porém não foi acompanhado com a EMTn no pós-operatório. Após o tratamento apresentou melhora completa da força e ausência de crises epilépticas. Devido ao caráter inédito em relação a utilização da TC de crânio como exame de referência para a EMTn em situações em que não é possível realizar a RM, esse caso foi submetido e aceito para a publicação (ANEXO B).

Figura 15 – Imagens radiológicas do paciente 3: A.S

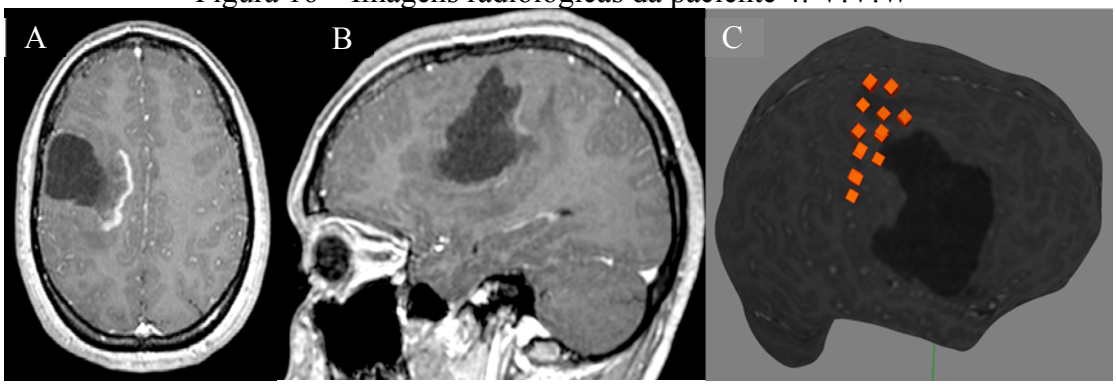


Legenda: A: corte axial da TC de crânio com contraste exibindo uma lesão expansiva no sulco central à esquerda. B: corte sagital demonstrando a mesma lesão. C: imagem 3D da superfície cerebral com *hotspot* marcado pela EMTn. Lesão expansiva localizada atrás do ponto de marcação no giro pós-central.
Fonte: O autor, 2019.

4.4 **Paciente 4**

Paciente 4, V.V.W, gênero feminino, 20 anos, sem comorbidades, apresentou quadro progressivo de dificuldade na fala e hemiparesia à esquerda acompanhado de cefaléia holocraniana. Realizou RM de crânio no HUPE que revelou lesão cística no lobo frontal à direita com captação de contraste em sua porção medial. Ao exame, força grau 4 no membro superior à esquerda. Foi considerada abordagem neurocirúrgica e realizado o mapeamento com a EMTn (Figura 16A-C). Devido ao aspecto radiológico da lesão, foi aventada a hipótese de lesão desmielinizante pelo serviço de radiologia do HUPE. Optou-se por seguimento radiológico e administração de corticoterapia.

Figura 16 – Imagens radiológicas da paciente 4: V.V.W

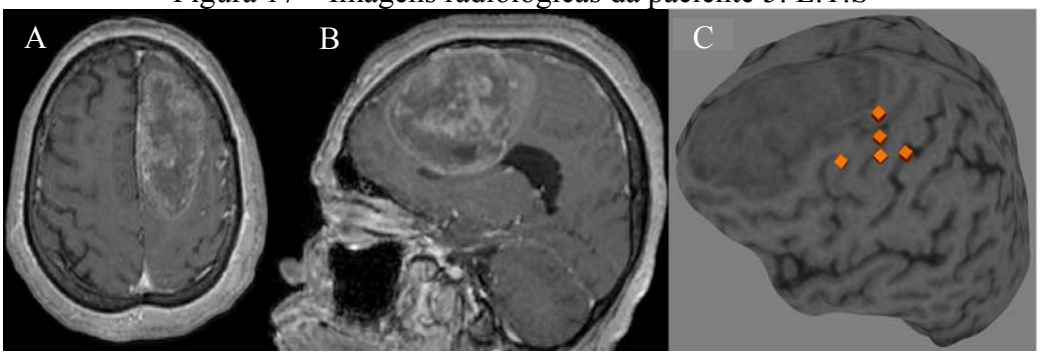


Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste exibindo uma lesão expansiva frontal à direita com captação em sua porção medial. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados. Lesão expansiva localizada a frente dos pontos de marcação.
Fonte: O autor, 2019.

4.5 **Paciente 5**

Paciente 5, L.T.S, gênero feminino, 62 anos, lesão pulmonar prévia com biópsia transbrônquica inconclusiva, apresentou 3 episódios de crises epiléticas e exame de imagem demonstrando uma grande lesão no lobo frontal à esquerda. Exame neurológico sem alterações significativas. Foi realizado o mapeamento com a EMTn para abordagem neurocirúrgica (Figura 17A-C). Paciente não foi submetida a cirurgia no HUPE devido ao risco cirúrgico proibitivo por restrição da capacidade pulmonar evidenciada através da prova de função respiratória (espirometria).

Figura 17 – Imagens radiológicas da paciente 5: L.T.S



Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste com uma grande lesão expansiva frontal à esquerda. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados. Lesão expansiva localizada a frente dos pontos de marcação.
Fonte: O autor, 2019.

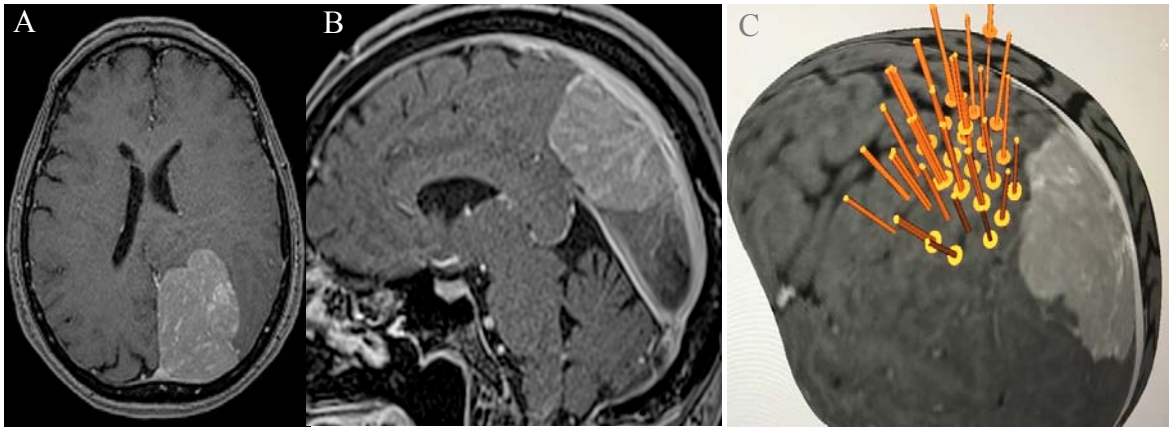
4.6 **Paciente 6**

M.G.N.S, 67 anos, gênero feminino, destra, parda, casada, sem escoloridade, natural do Rio de Janeiro, RJ. Apresentou um quadro há 2 meses de crise epiléptica tônico-clônica generalizada e visão turva. Realizou uma RM de crânio que revelou uma lesão extra-axial de grandes dimensões localizada na região parietal à esquerda com captação homogênea de gadolínio. Sem déficits ao exame neurológico. Estava em uso de fenitoína 100mg de 12/12h e dexametasona 4mg de 8/8h. Força grau 5 nos membros superiores e teste do dinamômetro na mão direita no valor de 22,13 kgf. Foi realizado o mapeamento motor pré-operatório (Figura 18A-C). O resultado do cálculo da distância entre o *hotspot* e o tumor foi de 17,5mm (Figura

19). O LMR no hemisfério afetado foi de 77% da atividade máxima do gerador (AMG). As imagens da RM de crânio com os pontos marcados com a EMTn foram exportadas para o neuronavegador.

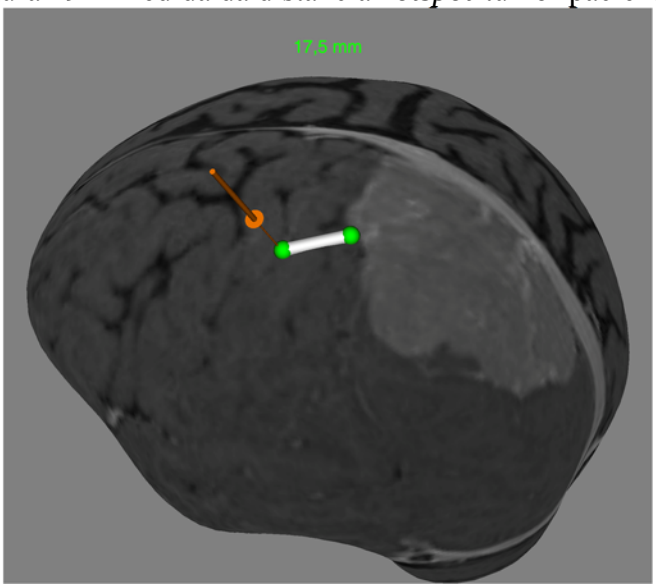
Foi submetida à ressecção tumoral total sem margem no HUPE (Figura 20A-D). Foram realizadas mais 2 sessões com 1 e 3 semanas de pós-operatório. Apresentou força grau 5 e 15,46kgf na 1ª semana e força grau 5 e 12,35kgf na 3ª semana. O LMR na 1ª semana foi 75% e na 3ª semana 95% da AMG. A paciente manteve as medicações do pré-operatório. Após a 3ª semana foi realizada a interrupção gradual da dexametasona e fenitoína. Foram encontrados os valores de 88%, 100% e 85% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 18 – Imagens radiológicas da paciente 6: M.G.N.S



Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando uma grande lesão extra-axial parietal à esquerda. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados. Lesão expansiva posterior aos pontos de marcação.
Fonte: O autor, 2019.

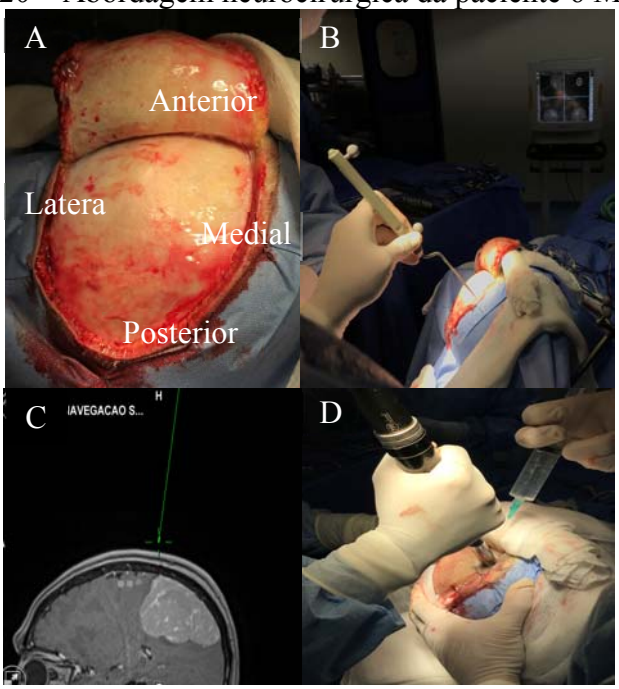
Figura 19 – Medida da distância *hotspot*-tumor paciente 6



Legenda: Em laranja podemos ver a marcação do ponto de maior resposta motora, conhecido como ponto de referência ou *hotspot*. A medida entre esse ponto e o tumor foi realizada com o auxílio do software Brainsight. Nesse caso o resultado foi 17,5mm.

Fonte: O autor, 2019.

Figura 20 – Abordagem neurocirúrgica da paciente 6 M.G.N.S



Legenda: A: imagem mostrando o acesso cirúrgico realizado. Foi feita uma incisão arciforme em região parietal à esquerda com exposição óssea. B: para marcar os pontos da craniotomia e verificar a relação do tumor com a área motora, foi utilizada a caneta de neuronavegação. C: em detalhe, a imagem do neuronavegador demonstrando os pontos marcados com a EMTn. Em verde, podemos observar a representação da caneta de neuronavegação. D: Início da craniotomia.

Fonte: O autor, 2019.

4.7 **Paciente 7**

C.M.S, 68 anos, gênero feminino, destra, parda, casada, nível de escolaridade: 4º ano do ensino fundamental, agricultora, natural de Campos dos Goytacases, RJ. Foi submetida a ressecção total há 15 anos de um oligodendroglioma grau II da OMS em região frontal à direita. Não fez quimio ou radioterapia.

Durante o acompanhamento ambulatorial, foi evidenciada, através de RM de crânio, recidiva local da lesão e captação de contraste sugerindo uma mudança no grau da lesão. Apresentava força grau 5 ao exame neurológico e teste dinamômetro 14,1kgf em mão esquerda. Estava em uso de Fenobarbital 100mg 1 vez por dia.

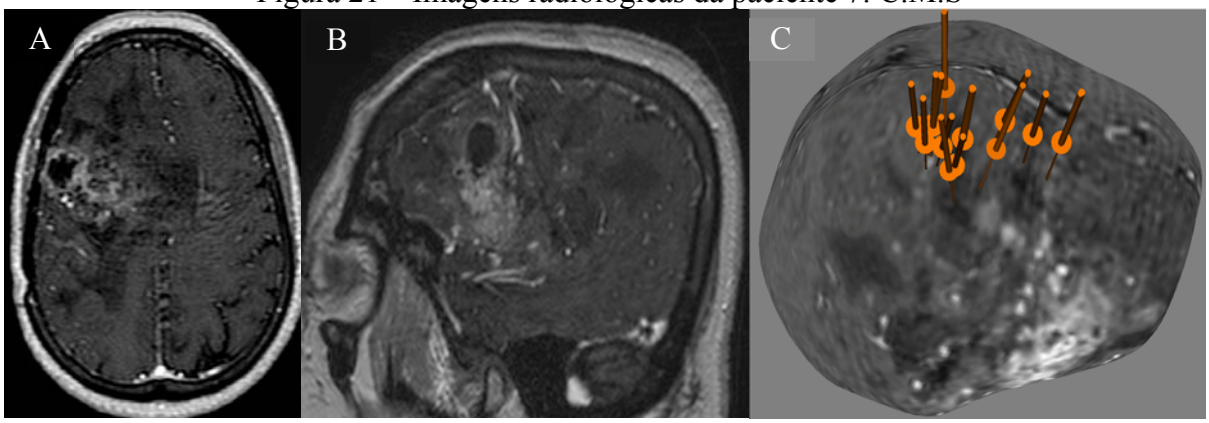
Após o mapeamento motor (Figura 21A-C), foi realizado o cálculo da distância entre o tumor e o *hotspot*. Nessa paciente o valor foi de 15,7mm (Figura 22). O LMA foi 100% da AMG. As imagens de RM de crânio com os pontos marcados com a EMTn foram exportadas para o neuronavegador e a paciente foi submetida a ressecção parcial no INCA. O novo laudo histopatológico revelou uma mudança para oligodendroglioma anaplásico grau III da OMS.

No pós-operatório apresentou força grau 4 e 11,65kgf na 1ª semana e força grau 4 e 12,35kgf na 3ª semana. Durante a medida do LMA na sessão da 1ª semana pós-operatória, houve muita dificuldade de se obter uma contração muscular sustentada do PID esquerdo devido a falta de apoio e contra resistência a essa contração. Os artefatos da linha de base da EMG também impediram a visualização do valor ideal de contração muscular para o disparo dos pulsos únicos. Por esses motivos, decidimos utilizar o mesmo dinamômetro digital (CAMRY scale, Zhongshan, Guangdong, China), que foi utilizado para avaliações clínicas, para a sessão de EMTn do pós-operatório (Figura 23A). Para medir a CVM, utilizamos a média de 2 contrações da mão com a força máxima. O resultado da média foi de 11,65kgf. Utilizamos como valor alvo para o LMA, 20% da CVM, ou seja, 2,33kgf. Com esse dispositivo, o Prof. Dr. Egas Moniz e a paciente puderam visualizar mais facilmente o valor da contração que estava sendo realizada (Figura 23B). Quando o valor estava abaixo do ideal pedimos para a paciente aumentar a força muscular. Quando o valor estava acima do ideal pedimos para a paciente diminuir a força muscular.

Como essa técnica de medida do LMA utilizando o dinamômetro ainda não havia sido descrita na literatura, submetemos esse caso para a publicação. (ANEXO C). O LMA na 1ª semana foi 80% e na 3ª semana 65% da AMG com força grau 4 e dinamômetro no membro contralateral de 12,35kgf nesse período. A paciente manteve as medicações do pré-operatório.

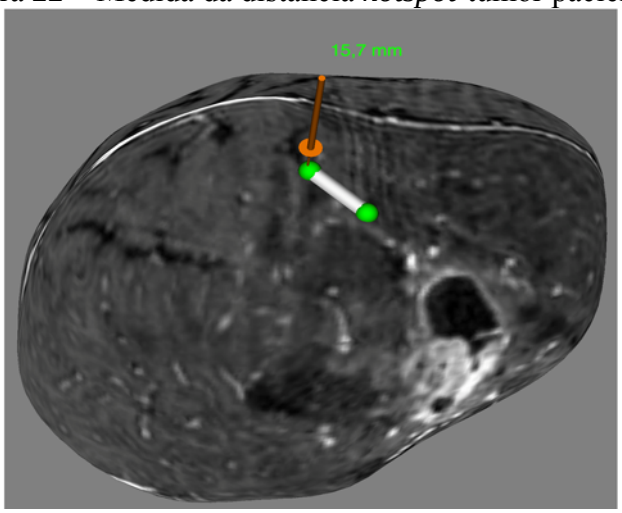
Foram encontrados os valores de 100%, 70% e 65% da AMG para o LMA no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 21 – Imagens radiológicas da paciente 7: C.M.S



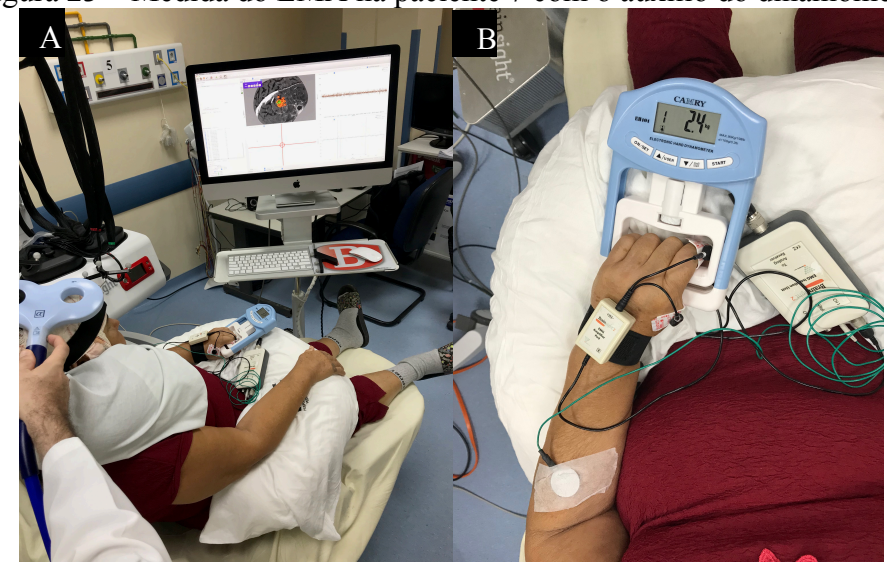
Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando uma grande lesão frontal à direita. Nota-se em alguns pontos a captação de contraste. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados. Lesão expansiva localizada ântero-lateralmente aos pontos de marcação.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 22 – Medida da distância *hotspot*-tumor paciente 7



Legenda: Em laranja podemos ver a marcação do ponto de maior resposta motora, conhecido como ponto de referência ou *hotspot*. A medida entre esse ponto e o tumor foi realizada com o auxílio do software Brainsight. Nesse caso o resultado foi 15,7mm.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 23 – Medida do LMA na paciente 7 com o auxílio do dinamômetro



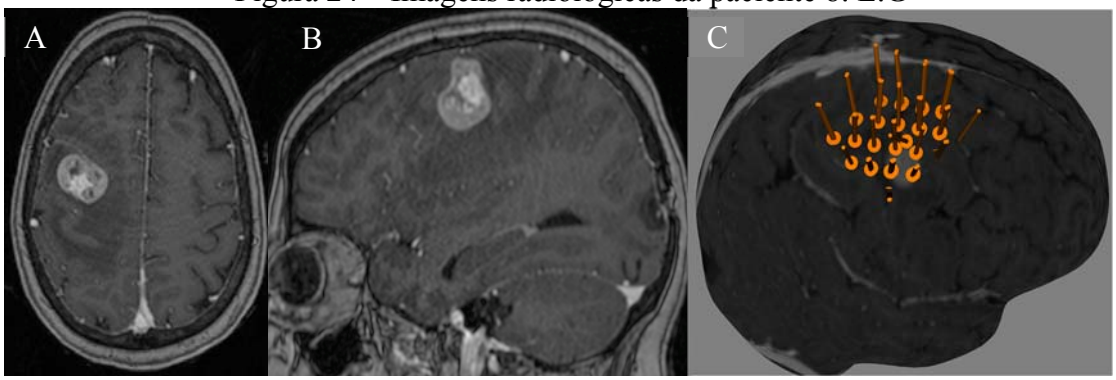
Legenda: A: paciente sendo submetida a sessão pós-operatória de EMTn. Foi utilizado um dinamômetro para apoiar e mensurar a contração da mão esquerda. B: Em destaque conseguimos ver a tela do dinamômetro demonstrando a força da contração realizada medida em kgf. Nesse caso, solicitamos para a paciente manter a contração nesse valor enquanto os pulsos únicos eram disparados.
Fonte: O autor, 2019.

4.8 **Paciente 8**

E.G, 52 anos, gênero feminino, destra, parda, casada, nível de escolaridade: 6º ano do ensino fundamental, autônoma, natural do Rio de Janeiro, RJ. Submetida a ressecção de metástase de adenocarcinoma de pulmão em região occipital a direita há 2 anos e adjuvância com radio e quimioterapia, apresentou progressão de doença e nova lesão em região frontal à direita evidenciada após nova RM de crânio adjacente à área motora. Força grau 5 e teste dinamômetro 17,3kgf. Em uso de Valproato 250mg 12/12h e Dexametasona 4mg 6/6h. Realizado mapeamento motor pré-operatório (Figura 24A-C). A distância *hotspot*-tumor foi de 1,3mm (Figura 25). O LMR foi 75% da AMG.

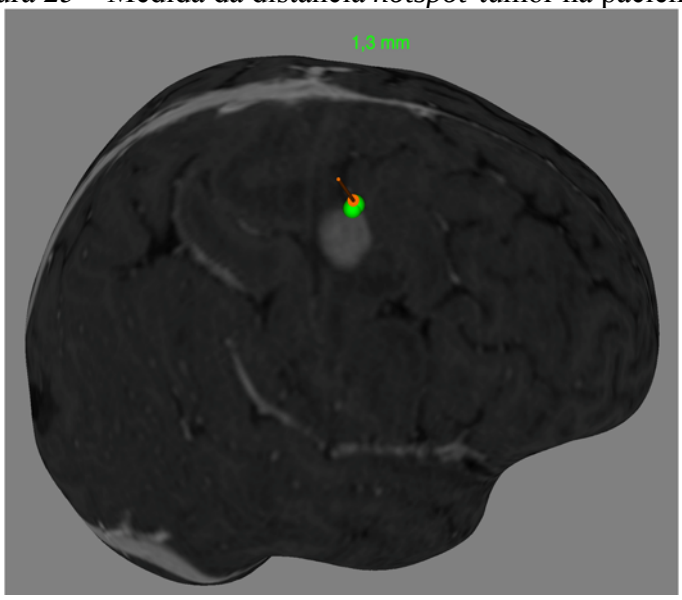
A paciente foi submetida a cirurgia com ressecção total sem margem no INCA (Figura 26). Evoluiu no pós operatório em 1 semana com força grau 4 e dinamômetro de 16,15kgf. O LMA na 1ª semana foi 100% da AMG. Após 3 semanas da cirurgia apresentou força grau 5 e dinamômetro 16,7kgf na mão esquerda. O LMA na 3ª semana foi 100% da AMG. Foram encontrados os valores de 63% e 100% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório e 3ª semana de pós-operatório respectivamente. Na 1ª semana de pós-operatório foi encontrado um LMA de 100% da AMG para o hemisfério não afetado.

Figura 24 – Imagens radiológicas da paciente 8: E.G



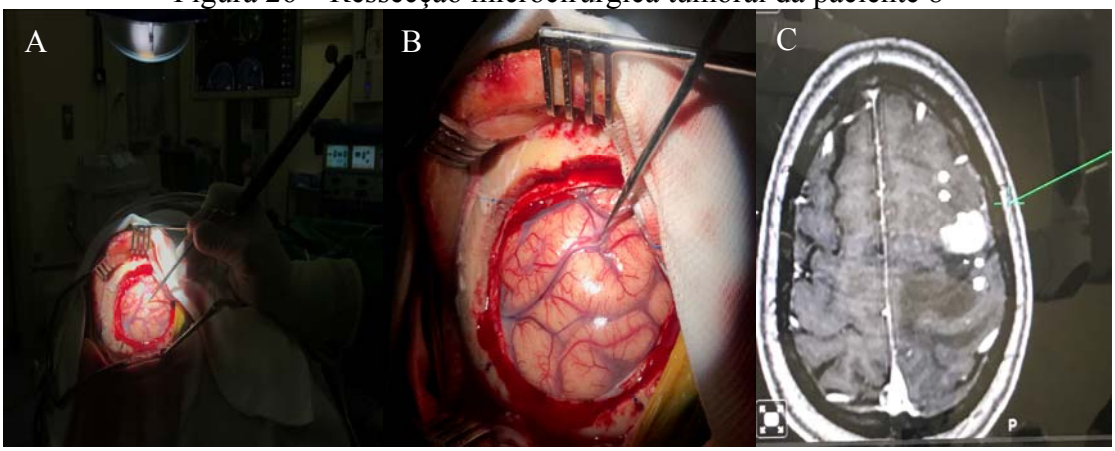
Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando uma lesão em região frontal à direita. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados. Lesão expansiva localizada adjacente aos pontos de marcação.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 25 – Medida da distância *hotspot*-tumor na paciente 8



Legenda: Em laranja podemos ver o *hotspot* muito próximo a lesão. A medida entre o *hotspot*-tumor foi de 1,3mm.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 26 – Ressecção microcirúrgica tumoral da paciente 8



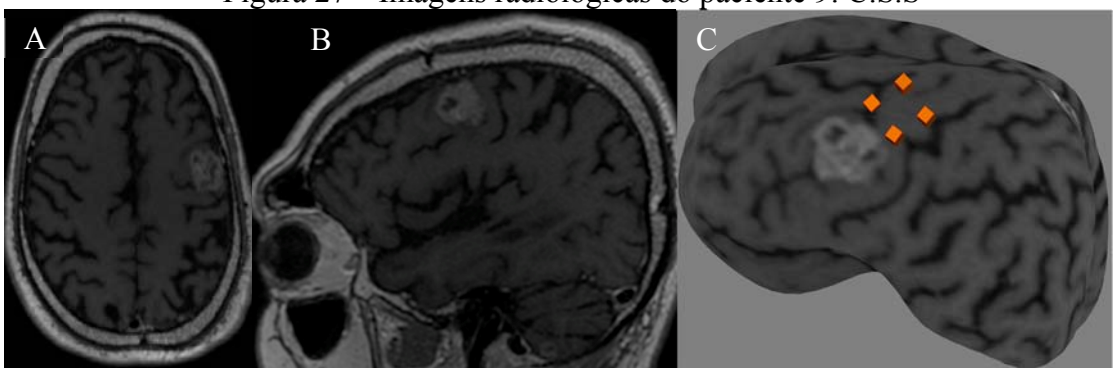
Legenda: A: Nessa imagem podemos observar a utilização da caneta de neuronavegação para localizar a lesão. B: Imagem ampliada demonstrando o posicionamento da caneta sobre o córtex cerebral. C: Imagem intraoperatória da tela do navegador. Com os pontos marcados pela EMTn, conseguimos verificar a relação da lesão com a área motora.
Fonte: O autor, 2019.

4.9 **Paciente 9**

C.S.S, 68 anos, gênero masculino, destro, pardo, casado, nível de escolaridade: ensino fundamental incompleto, aposentado, natural Rio de Janeiro, RJ. Diagnóstico prévio de câncer de pulmão, realizou 2 cirurgias no sítio primário há 2 anos e quimioterapia. Evoluiu há 6 meses com quadro de crise epiléptica generalizada. RM de crânio demonstrou lesão expansiva em região frontal à esquerda. Estava em uso de fenitoína 100mg 8/8h e dexametasona 4mg 6/6h. Ao exame apresentava força grau 5 e dinamômetro 22,05kgf na mão direita. Realizou mapeamento pré-operatório (Figura 27A-C) e foi realizada a medida da distância *hotspot*-tumor com resultado de 9,2mm (Figura 28). O LMR obtido foi 69% da AMG.

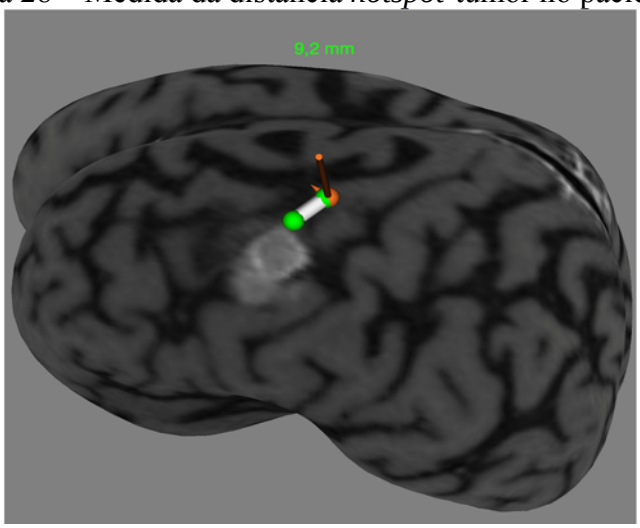
Foi submetido a cirurgia com ressecção total sem margem no HUPE (Figura 29). Evoluiu no pós operatório em 1 semana com força grau 5 e dinamômetro de 30,3kgf. O LMR na 1ª semana foi 100% da AMG. Após 3 semanas da cirurgia apresentou força grau 5, dinamômetro 30,5kgf na mão direita e LMA 93% da AMG. Foram encontrados os valores de 89%, 86% e 95% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 27 – Imagens radiológicas do paciente 9: C.S.S



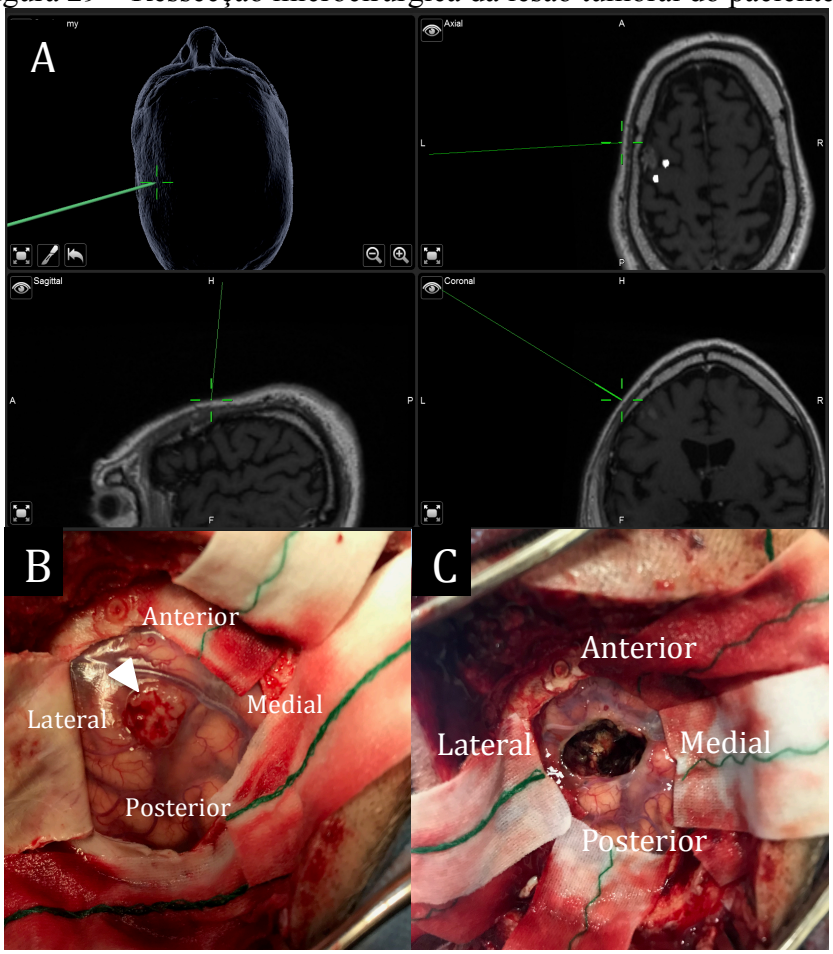
Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando uma lesão em região frontal à esquerda. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados localizados posteriormente a lesão.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 28 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 9



Nota: A distância *hotspot*-tumor foi de 9,2mm. Lesão localizada no lobo frontal à esquerda.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 29 – Ressecção microcirúrgica da lesão tumoral do paciente 9



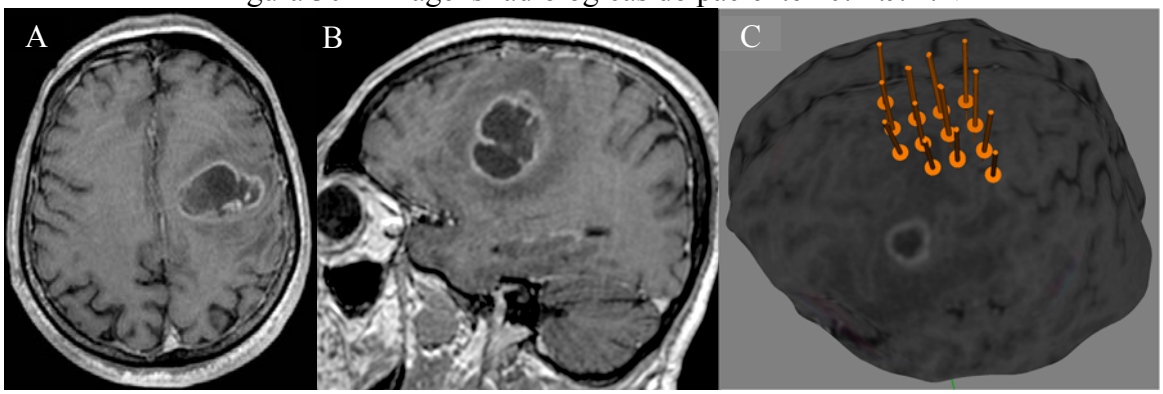
Legenda: A: Imagem da tela do neuronavegador no per-operatório com os pontos da EMTn marcados em branco e posteriores a lesão. B: Imagem microcirúrgica demonstrando a lesão tumoral cortical (cabeça de seta). C: Ressecção tumoral completa. Nota-se a cavidade após a retirada da lesão.
Fonte: O autor, 2019.

4.10 **Paciente 10**

F.J.A.N, 52 anos, gênero masculino, destro, branco, casado, nível de escolaridade: ensino fundamental incompleto, autônomo, natural Ceará. Quadro há 10 dias de paralisia facial central transitória a direita associada a dificuldade na fala. Realizou RM de crânio que revelou lesão expansiva em região frontal à esquerda com captação heterogênea de contraste. Estava em uso de fenitoína 100mg 8/8h e dexametasona 4mg 6/6h. Não apresentava déficits ao exame neurológico. Força grau 5 e dinamômetro 26,3kgf na mão direita. Realizou mapeamento pré-operatório (Figura 30A-C). A distância *hotspot*-tumor foi de 27,4mm (Figura 31). O LMR pré-operatório foi 58% da AMG.

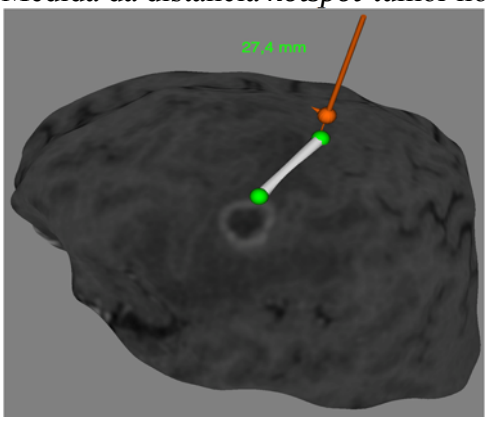
Foi submetido a cirurgia com ressecção total sem margem no HUPE. O aspecto cirúrgico final foi demonstrado na Figura 32. Evoluiu no pós operatório em 1 semana com paresia em membro superior a direita com força grau 3 e dinamômetro de 5,65kgf. O LMA foi 100% da AMG. Após 3 semanas da cirurgia apresentou força grau 4 e dinamômetro 6,15kgf na mão direita. O LMR nesse período foi de 100% da AMG. Foram encontrados os valores de 92%, 93% e 80% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 30 – Imagens radiológicas do paciente 10: F.J.A.N



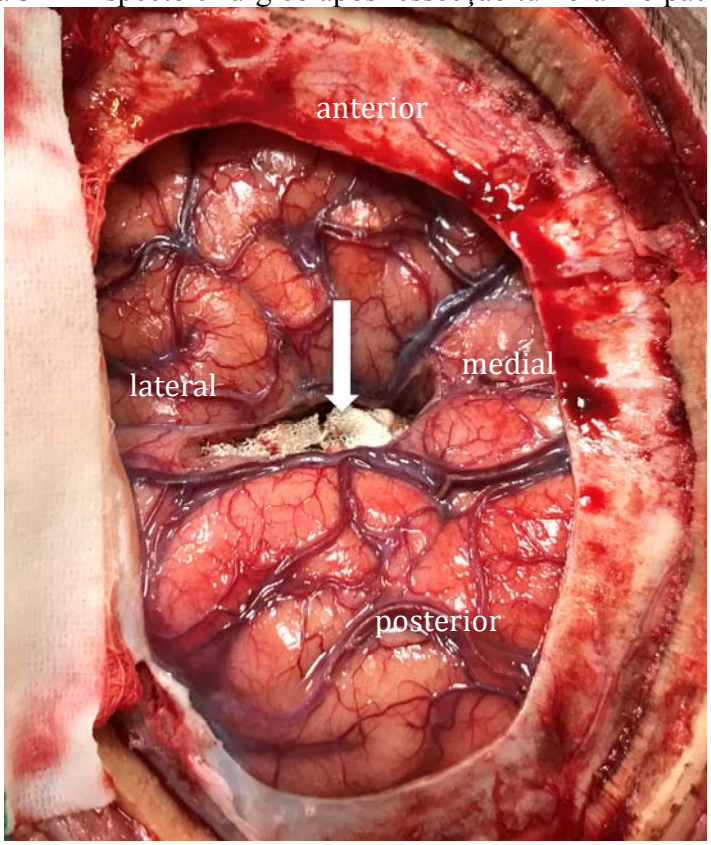
Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando uma lesão em região frontal à esquerda. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados localizados medialmente a lesão.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 31 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 10



Legenda: A distância *hotspot*-tumor foi de 27,4mm. Lesão localizada no lobo frontal à esquerda.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 32 – Aspecto cirúrgico após ressecção tumoral no paciente 10



Nota: Aspecto cirúrgico final. Após a ressecção total sem margem, permaneceu uma cavidade intra-cerebral visualizada na seta branca. A cavidade foi preenchida com material hemostático.
Fonte: O autor, 2019.

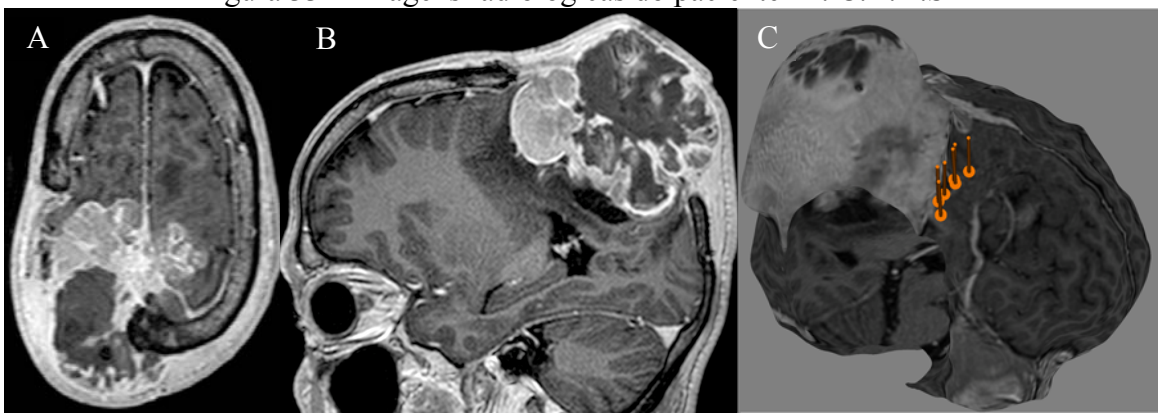
4.11 **Paciente 11**

C.R.A.S, 55 anos, gênero masculino, destro, branco, casado, submetido a 4 ressecções microcirúrgicas prévias com laudo de meningioma atípico, foi encaminhado para avaliação após nova recidiva da lesão. Não fez tratamento adjuvante. Apresentava força grau 2 em mão esquerda e 2kgf no teste do dinamômetro. Estava em uso de fenitoína 100mg 8/8h. Realizado mapeamento motor pré-operatório (Figura 33A-C) e calculada a distância *hotspot*-tumor após o mapeamento: 5,1mm (Figura 34). O LMA foi 90% da AMG.

Foi realizada ressecção subtotal da lesão no INCA. Evoluiu após 1 semana com força grau 3 e dinamômetro 4,6kgf. O LMA na 1ª semana foi 90% da AMG. Na terceira semana de pós-operatório apresentou força grau 4 e dinamômetro 10,2kgf. O LMA na 3ª semana foi 90%

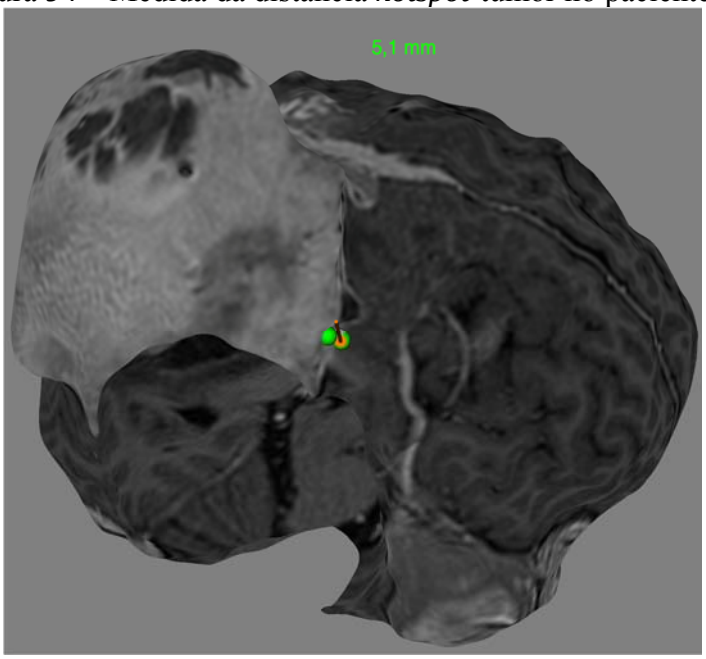
da AMG. Foram encontrados os valores de 83%, 69% e 76% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 33 – Imagens radiológicas do paciente 11: C.R.A.S



Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando grande lesão extra-axial em região parietal à direita. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados localizados anteriormente a lesão.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 34 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 11



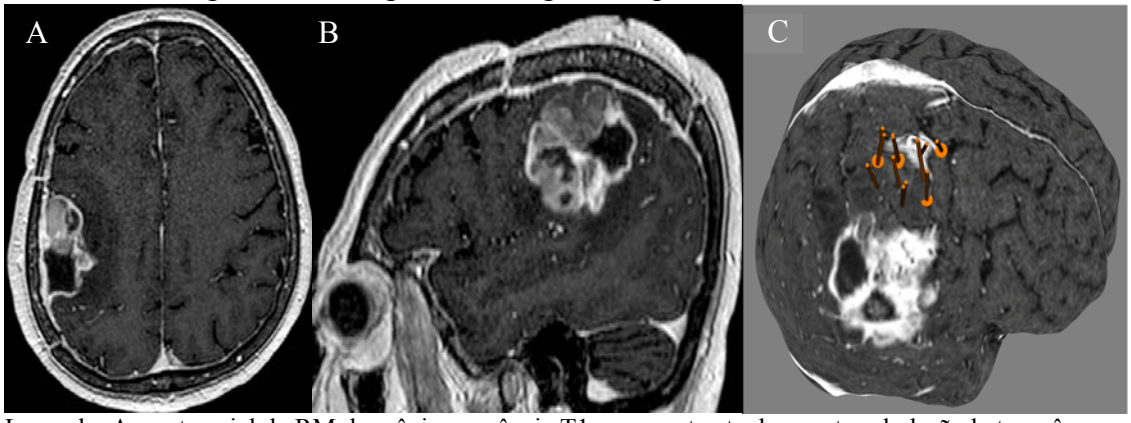
Nota: A distância *hotspot*-tumor foi de 5,1mm. Lesão localizada no lobo parietal à direita.
Fonte: O autor, 2019.

4.12 **Paciente 12**

M.A.R.S, 62 anos, gênero feminino, destra, parda. Foi submetida a ressecção total sem margem há 3 meses com diagnóstico histopatológico de glioblastoma. Apresentou piora de hemiparesia a esquerda. RM de crânio revelou progressão de doença em região frontoparietal à direita. Estava em uso de fenitoína 100mg 8/8h e dexametasona 4mg 8/8h. Apresentava força grau 5 em membro superior a esquerda. Teste do dinamômetro 12,35kgf. Após o mapeamento motor (Figura 35A-C) encontramos uma distância de 25,7mm entre a lesão e o tumor (Figura 36). O LMR encontrado foi de 57% da AMG.

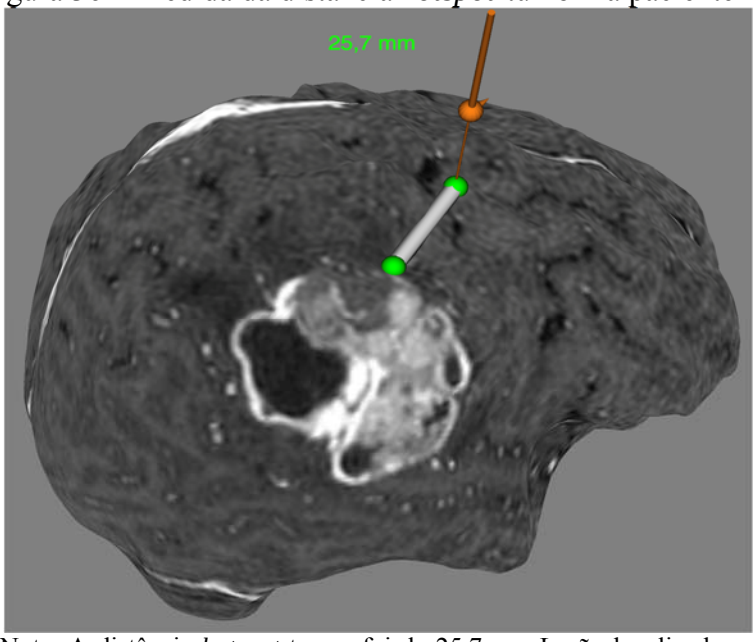
Durante a cirurgia foi realizada a ressecção total sem margem no INCA. Evoluiu na primeira semana do pós-operatório com força grau 4 e dinamômetro 9,9kgf. O LMR de 1 semana pós-operatório foi de 57% da AMG. Na terceira semana apresentou força grau 4 e dinamômetro 11,45kgf com LMR de 53% da AMG. Foram encontrados os valores de 57%, 65% e 61% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 35 – Imagens radiológicas da paciente 12: M.R.A.S



Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando lesão heterogênea em região fronto-parietal à direita. B: corte sagital. C: imagem 3D da superfície cerebral com pontos motores marcados localizados medialmente a lesão.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 36 – Medida da distância *hotspot*-tumor na paciente 12



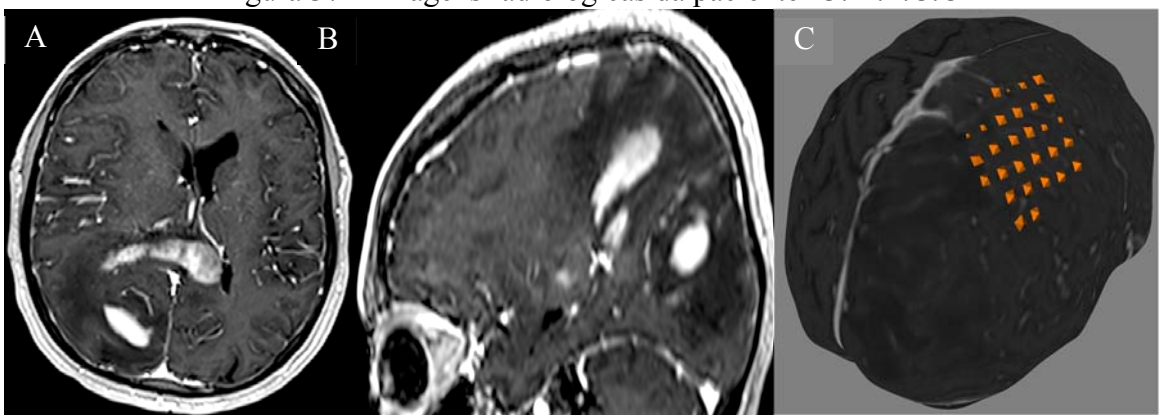
Nota: A distância *hotspot*-tumor foi de 25,7mm. Lesão localizada na região frontoparietal à direita.
Fonte: O autor, 2019.

4.13 **Paciente 13**

E.P.C.O, 57 anos, gênero feminino, destra, parda, casada, nível de escolaridade: ensino médio completo, faxineira, natural Arraial do Cabo, RJ. Quadro há 3 meses de desorientação espacial e redução no campo visual. A RM de crânio demonstrou uma lesão infiltrativa em região parietal a direita com acometimento da região posterior do corpo caloso. Estava em uso de dexametasona 4mg 6/6h. Ao exame força grau 5 e dinamômetro 24,3kgf no membro superior a esquerda. Realizado o mapeamento (Figura 37A-C) e encontrada a distância *hotspot*-tumor: 46,7mm (Figura 38). Encontramos um LMR de 69% da AMG.

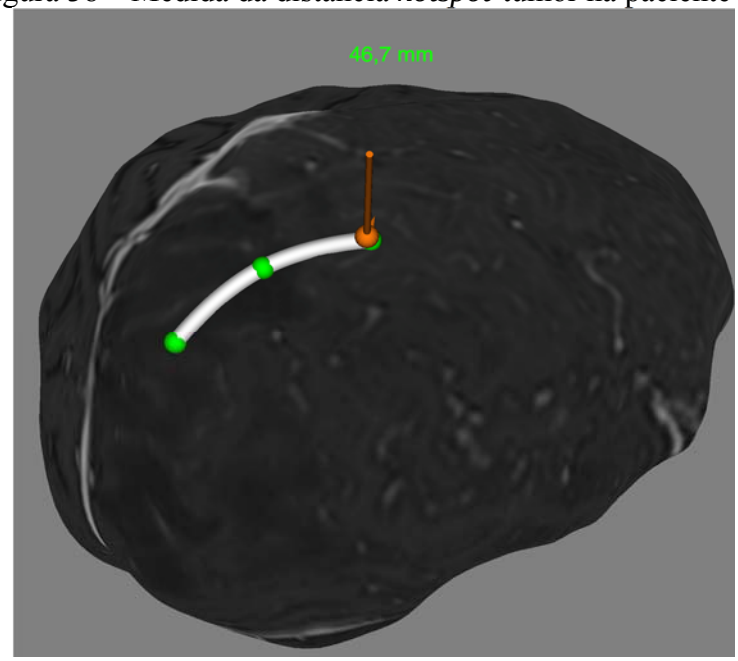
Foi submetida a biópsia com neuronavegação no HUPE. Evoluiu na primeira semana com força grau 5 e dinamômetro 21,3kgf com um LMR de 61% da AMG. A paciente foi excluída do estudo para avaliação na terceira semana, pois não compareceu às consultas e não foi localizada por contato telefônico. Foram encontrados os valores de 65% e 76% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório e 1ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 37 – Imagens radiológicas da paciente 13: E.P.C.O



Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando lesão heterogênea em região parietal à direita. B: corte sagital. C: imagem 3D Pontos motores marcados na superfície cerebral e localizados anteriormente a lesão.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 38 – Medida da distância *hotspot*-tumor na paciente 13



Nota: A distância *hotspot*-tumor foi de 46,7mm. Lesão localizada na região parietal à direita.
Fonte: O autor, 2019.

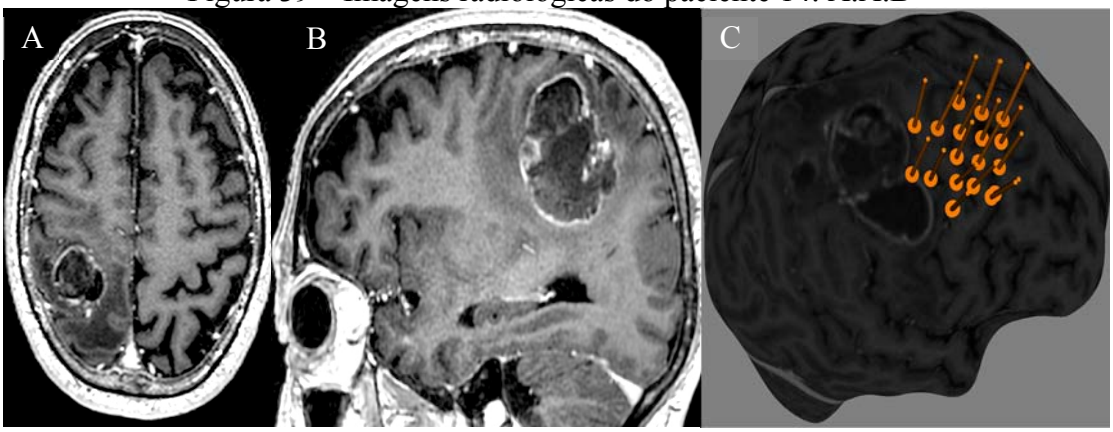
4.14 **Paciente 14**

A. A. B, 72 anos, gênero masculino, destro, branco, casado, militar da reserva. Paciente sofreu há 2 meses, 2 crises epilépticas generalizadas. Encaminhado para avaliação da neurologia que solicitou TC crânio e revelou uma lesão expansiva a direita. A RM de crânio

também demonstrou uma lesão expansiva em região parietal a direita com captação heterogênea de contraste. Ao exame apresentava força grau 5 e dinamômetro 25,75kgf. Realizado mapeamento motor pré-operatório (Figura 39A-C). A distância *hotspot*-tumor foi de 5,9mm (Figura 40). Encontramos um LMR de 82% da AMG. Foi submetido a ressecção tumoral completa e sem margem no INCA. No pós-operatório imediato evolui com paresia grau 3 em membro superior a esquerda e em 48 horas evoluiu para força grau 0. Na 1ª e 3ª semana manteve quadro de monoplegia braquial e monoparesia crural à esquerda força grau 3. A TC de crânio sem contraste não demonstrou alterações. Não foi realizada a RM pós-operatória. O paciente não apresentou potenciais evocados maiores que 50 microvolts em nenhum dos estudos eletrofisiológicos realizados no pós-operatório (Figura 41A e 41B).

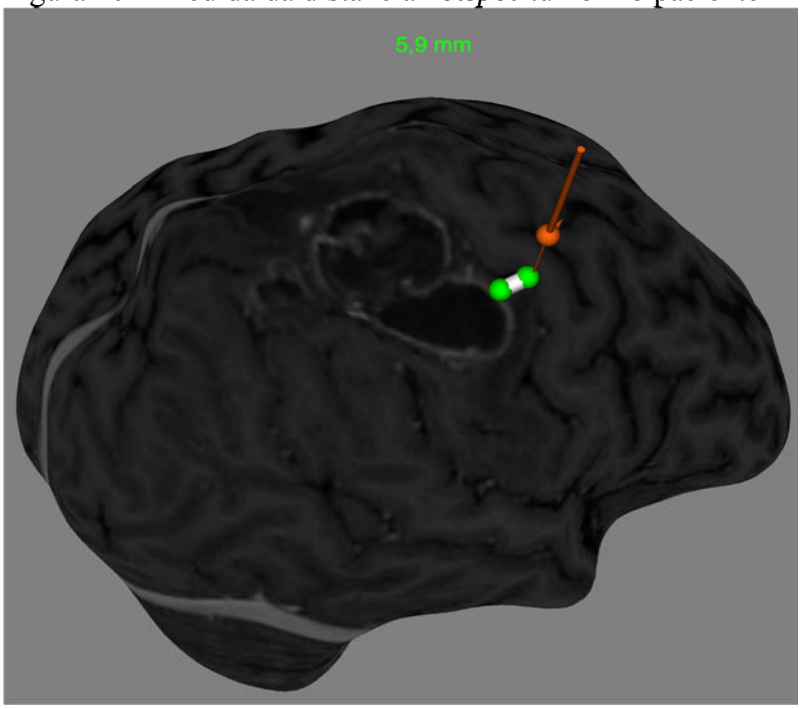
Nesse caso específico, como o paciente evoluiu hemiplegia no membro superior à esquerda, decidimos fazer um estudo eletrofisiológico para avaliar o nervo periférico quanto a presença de potencial de ação composto do músculo (em inglês *compound muscle action potential* ou CMAP). O paciente apresentou o CMAP, porém não houve PEM positivo, demonstrando uma alteração na condução em nível cortical (Figura 42A e 42B). Foram encontrados os valores de 95%, 99% e 98% da AMG para o LMR no hemisfério não afetado no pré-operatório, 1ª e 3ª semana de pós-operatório respectivamente.

Figura 39 – Imagens radiológicas do paciente 14: A.A.B



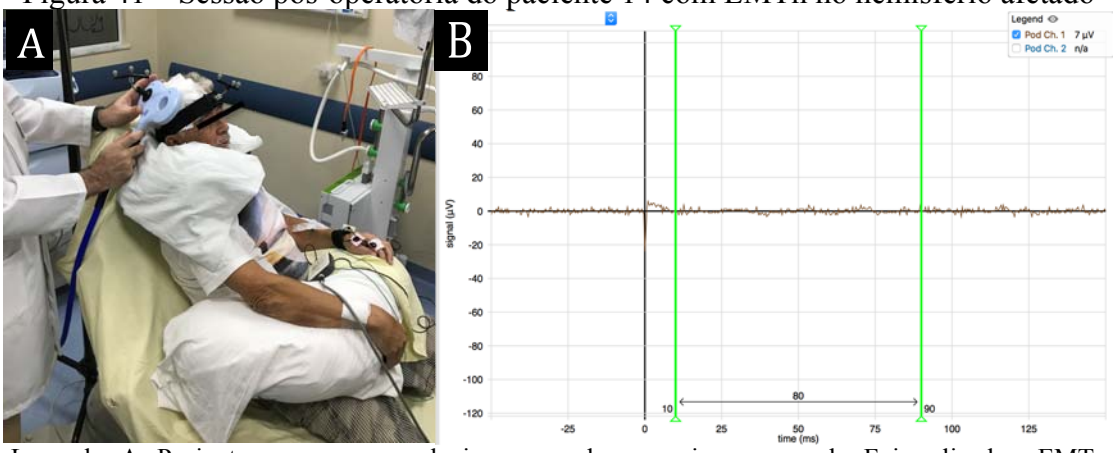
Legenda: A: corte axial da RM de crânio sequência T1 com contraste demonstrando lesão heterogênea em região parietal à direita. B: corte sagital. C: imagem 3D Pontos motores marcados na superfície cerebral e localizados anteriormente a lesão.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 40 – Medida da distância *hotspot*-tumor no paciente 14



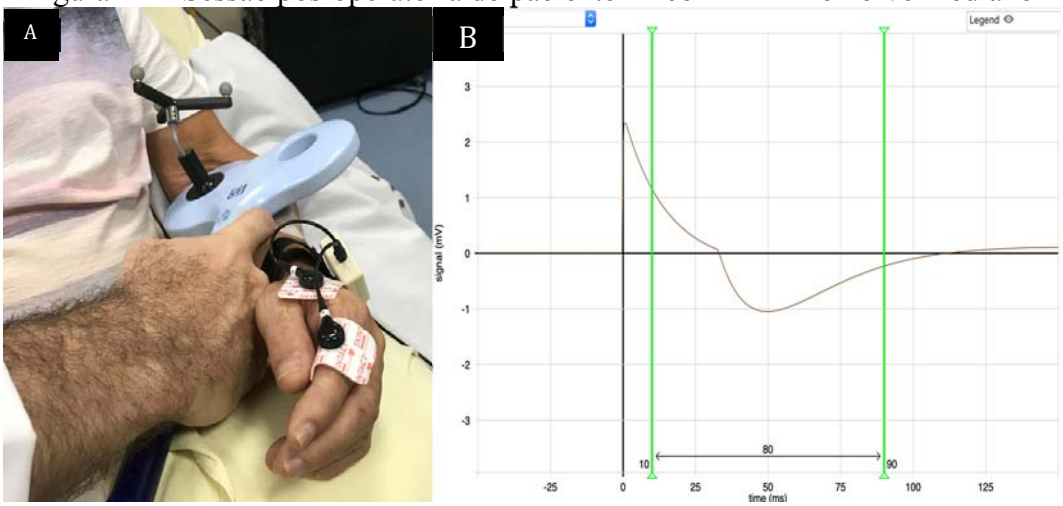
Nota: A distância *hotspot*-tumor foi de 5,9mm. Lesão localizada na região frontal à direita.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 41 – Sessão pós-operatória do paciente 14 com EMTn no hemisfério afetado



Legenda: A: Paciente em repouso e plegia em membro superior a esquerda. Foi realizada a EMTn sobre o córtex motor. B: Imagem da eletroneuromiografia em que não foram evidenciados PEMs. Podemos ver apenas diminutos artefatos na linha de base.
Fonte: O autor, 2019.

Figura 42 – Sessão pós-operatória do paciente 14 com EMT no nervo mediano



Legenda: A: EMT no nervo mediano à esquerda. B: Houve resposta e presença de potencial de ação composto do músculo na eletroneuromiografia como demonstrado na figura.
Fonte: O autor, 2019.

5 **RESULTADOS**

5.1 **Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião**

5.1.1 Características gerais dos pacientes

Foram 14 pacientes submetidos a avaliação dos neurocirurgiões quanto ao planejamento pré-operatório. As características gerais estão resumidas no Quadro 2. A média de idade foi de 53,6 anos, variando de 15 a 72 anos. Em relação ao gênero, 6 pacientes eram do gênero masculino e 8 do gênero feminino. Dos 14 indivíduos avaliados, 7 pacientes eram provenientes do HUPE e 7 do INCA. Em relação localização da lesões, as mais comuns foram lobo frontal em 8 casos, lobo parietal em 5 casos e região frontoparietal em 1 caso. Em 4 pacientes já existia um diagnóstico histopatológico prévio. Encontramos na série uma paciente com glioma de baixo grau submetido a biópsia prévia, 1 caso de oligodendroglioma grau II da OMS submetido a ressecção subtotal (< 10 ml de volume de lesão residual), 1 caso de meningioma atípico submetido a 4 ressecções parciais prévias (> 10 ml de volume de lesão residual) e 1 caso de glioblastoma submetido a uma resseção total sem margem prévia. A maioria dos pacientes estavam com a força no membro superior preservada, com grau 5 na escala do *Medical Research Council* (MRC). Em 2 pacientes a força encontrada foi grau 3, em 1 paciente, força grau 2 e em 1 paciente força grau 4.

Dos 14 pacientes do estudo, 11 foram submetidos à ressecção cirúrgica. Nesses casos, o cirurgião responsável pela realização da cirurgia não foi um dos avaliadores. Entretanto, o mesmo obteve acesso aos dados do mapeamento com EMTn para realização do procedimento, assim evitando que os pacientes submetidos a EMTn deixassem de se beneficiar desta informação. Entre os pacientes não submetidos a cirurgia, 1 paciente está em acompanhamento por suspeita de doença desmielinizante auto-imune não confirmada, 1 paciente possuía o risco cirúrgico muito elevado contraindicando a cirurgia e 1 paciente está aguardando a cirurgia.

Todos os questionários foram respondidos. Os cirurgiões 1, 2, 3 e 4 demoraram 5 horas e 10 minutos, 4 horas e 50 minutos, 3 horas e 30 minutos e 4 horas respectivamente. Os

4 neurocirurgiões tiveram acesso às imagens radiológicas após uma apresentação do caso clínico de cada paciente. Foram realizadas 2 análises: intra-examinador e inter-examinador.

Quadro 2 – Características gerais dos pacientes submetidos ao planejamento pré-operatório

n	***Iniciais***	***Idade***	***Gênero***	***Hospital***	***Local da lesão***	***Diagnóstico prévio***	***Força MS***
1	S.C.S.P	40	F	INCA	frontal D	glioma de baixo grau	3/5
2	W.C.O	15	M	INCA	frontal D	indefinido	5/5
3	A.S	59	M	HUPE	parietal D	indefinido	3/5
4	V.V.W	20	F	HUPE	frontal D	indefinido	4/5
5	L.T.S	62	F	HUPE	frontal E	indefinido	5/5
6	M.G.N.S	67	F	HUPE	parietal E	indefinido	5/5
7	C.M.S	68	F	INCA	frontal D	oligodendroglioma	5/5
8	E.G	54	F	INCA	frontal E	indefinido	5/5
9	C.S.S	68	M	HUPE	frontal E	indefinido	5/5
10	F.J.A.N	52	M	HUPE	frontal E	indefinido	5/5
11	C.R.A.S	55	M	INCA	parietal D	meningioma atípico	2/5
12	M.A.R.S	62	F	INCA	fronto-parietal D	glioblastoma	5/5
13	E.P.C.O	57	F	HUPE	parietal D	indefinido	5/5
14	A.A.B	72	M	INCA	parietal D	indefinido	5/5

Legenda: número do paciente (n), direito (D), esquerdo (E), membro superior (MS).
Nota: Em todos os pacientes acima foi realizado o mapeamento da área motora com a EMTn. Após o procedimento, foi solicitado aos neurocirurgiões que realizassem um planejamento pré-operatório com os dados fornecidos de cada paciente seguindo uma ordem pré-determinada (Quadro 1).
Fonte: O autor, 2019.

5.1.2 Análise intra-examinador

Na análise intra-examinador, comparamos o planejamento pré-operatório sem a EMTn e após o mapeamento com a EMTn de um mesmo cirurgião. Cada cirurgião avaliou 7 pacientes (Quadro 3). Os cirurgiões do INCA realizaram o planejamento sem e após a EMTn dos pacientes ímpares (1,3,5,7,9,11,13) e os cirurgiões do HUPE dos pacientes pares (2,4,6,8,10,12,14).

As perguntas comparadas foram: localização anatômica; proximidade com a área eloquente sensitiva ou motora; indicação de cirurgia; tipo de incisão; abordagem óssea; local de início da dissecção ou corticectomia; esvaziamento tumoral (em inglês *debulking*) ou dissecção e grau de ressecção.

O cirurgião 1 do INCA não modificou nenhuma variável após apresentação do exame de imagem com o mapeamento por EMTn (Tabela 1). O cirurgião 2 do HUPE apresentou discordância em apenas 1 caso. Avaliando o paciente 8, o cirurgião considerou inicialmente que a lesão estaria próxima a área sensitiva. Depois do mapeamento com a EMTn ele considerou que a lesão estaria mais perto da área motora (Tabela 2).

O cirurgião 3 do INCA foi discordante em 3 casos. Na avaliação do paciente 3 houve mudança na localização da lesão do lobo frontoparietal para apenas lobo parietal. Para o paciente 1, houve mudança no local do início da dissecção de anterior à lesão para região posterior. No caso da paciente 5 a estratégia inicial sem o mapeamento foi dissecção ao redor do tumor. Após o mapeamento houve mudança para esvaziamento tumoral (Tabela 3).

O cirurgião 4 do HUPE apresentou discordância em 3 pacientes. No paciente 2 houve mudança no grau de ressecção tumoral de total sem margem para subtotal. No planejamento pré-operatório do paciente 12 houve mudança na indicação de cirurgia. Inicialmente não foi indicada a cirurgia devido a proximidade da área motora e risco de déficit motor. Após a avaliação com a EMTn e julgamento que a área tumoral estava mais distante que o considerado no parecer inicial, a cirurgia foi indicada. A partir da indicação da cirurgia, outros pontos sofreram modificação como a incisão, abordagem óssea, dissecção e grau de ressecção. Na avaliação do paciente 14 houve mudança na localização da região frontoparietal para apenas lobo parietal e da região sensitivo-motora para apenas a região sensitiva. Observou-se ainda que o grau de ressecção sofreu modificação, pois inicialmente seria uma ressecção total sem margem e posteriormente subtotal (Tabela 4).

Nenhum dos resultados atingiu um valor $p<0,05$. No final do estudo foi realizado um gráfico expondo quantas variáveis sofreram modificação por cada cirurgião (Gráfico 1).

Quadro 3 – Desenho do estudo intra-examinador

Paciente	Cirurgião 1 INCA	Cirurgião 2 HUPE	Cirurgião 3 INCA	Cirurgião 4 HUPE
1	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
2	EMTn	Sem- com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
3	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
4	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
5	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
6	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
7	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
8	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
9	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
10	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
11	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
12	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
13	***Sem-com EMTn***	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
14	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn

Legenda: Em destaque (vermelho) estão os pacientes que foram utilizados para analisar a variação no planejamento do cirurgião 1 do INCA.

Nota: Nesse caso, foram considerados apenas os pacientes ímpares devido o desenho do estudo. Para cada paciente analisado, foram 2 avaliações consecutivas: sem e após o mapeamento.

Fonte: O autor, 2019.

Tabela 1 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 1 INCA

	pacientes avaliados 1,3,5,7,9,11,13			
Variável	Concordou	Discordou	Concordou (%)	Discordou (%)
Localização anatômica	7	0	100	0
Proximidade com a área eloquente	7	0	100	0
Indicação de cirurgia	7	0	100	0
Tipo de incisão	7	0	100	0
Tipo de abordagem óssea	7	0	100	0
Local do início dissecção ou corticectomia	7	0	100	0
debulking x dissecção	7	0	100	0
grau de ressecção	7	0	100	0

Nota: Foram feitos dois planejamentos pré-operatórios em pacientes com tumores adjacentes à área motora. O primeiro planejamento foi realizado apenas com os dados da Ressonância Magnética de crânio e o segundo foi adicionado os dados do mapeamento motor pré-operatório com a EMTn. Foi avaliada a concordância entre as respostas do cirurgião 1 INCA. Os pacientes avaliados foram 1,3,5,7,9 e 11.

Fonte: O autor, 2019.

Tabela 2 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 2 HUPE

	pacientes avaliados 2,4,6,8,10,12,14				
Variável	Concordou	Discordou	Concordou (%)	Discordou (%)	valor p
Localização anatômica	7	0	100	0	
Proximidade com a área eloquente	6	1	86	14	p=1,000
Indicação de cirurgia	7	0	100	0	
Tipo de incisão	7	0	100	0	
Tipo de abordagem óssea	7	0	100	0	
Local do início dissecção ou corticectomia	7	0	100	0	
debulking x dissecção	7	0	100	0	
grau de ressecção	7	0	100	0	

Nota: Foram feitos dois planejamentos pré-operatórios em pacientes com tumores adjacentes à área motora. O primeiro planejamento foi realizado apenas com os dados da Ressonância Magnética de crânio e o segundo foi adicionado os dados do mapeamento motor pré-operatório com a EMTn. Foi avaliada a concordância entre as respostas do cirurgião 2 HUPE. Os pacientes avaliados foram 2,4,8,10,12 e 14.

Fonte: O autor, 2019.

Tabela 3 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 3 INCA

	pacientes avaliados 1,3,5,7,9,11,13				
Variável	Concordou	Discordou	Concordou (%)	Discordou (%)	valor p
Localização anatômica	6	1	86	14	p=1,000
Proximidade com a área eloquente	7	0	100	0	
Indicação de cirurgia	7	0	100	0	
Tipo de incisão	7	0	100	0	
Tipo de abordagem óssea	7	0	100	0	
Local do início dissecção ou corticectomia	6	1	86	14	p=1,000
debulking x dissecção	6	1	86	14	p=1,000
grau de ressecção	7	0	100	0	

Nota: Foram feitos dois planejamentos pré-operatórios em pacientes com tumores adjacentes à área motora. O primeiro planejamento foi realizado apenas com os dados da Ressonância Magnética de crânio e o segundo foi adicionado os dados do mapeamento motor pré-operatório com a EMTn. Foi avaliada a concordância entre as respostas do cirurgião 3 INCA. Os pacientes avaliados foram 1,3,5,7,9 e 11.

Fonte: O autor, 2019.

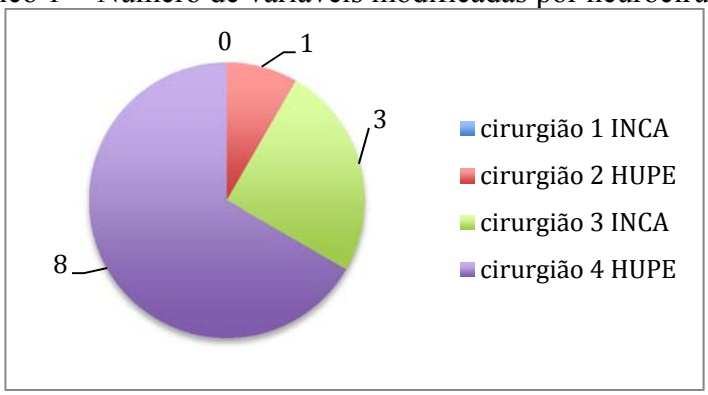
Tabela 4 – Concordância entre as avaliações com e sem o mapeamento motor (EMTn) do cirurgião 4 HUPE

	pacientes avaliados 2,4,6,8,10,12,14				
Variável	Concordou	Discordou	Concordou (%)	Discordou (%)	valor p
Localização anatômica	6	1	86	14	p=1,000
Proximidade com a área eloquente	6	1	86	14	p=1,000
Indicação de cirurgia	6	1	86	14	p=1,000
Tipo de incisão	6	1	86	86	p=1,000
Tipo de abordagem óssea	6	1	86	14	p=1,000
Local do início dissecção ou corticectomia	6	1	86	14	p=1,000
debulking x dissecção	6	1	86	14	p=1,000
grau de ressecção	4	3	57	43	p=0,125

Nota: Foram feitos dois planejamentos pré-operatórios em pacientes com tumores adjacentes à área motora. O primeiro planejamento foi realizado apenas com os dados da Ressonância Magnética de crânio e o segundo foi adicionado os dados do mapeamento motor pré-operatório com a EMTn. Foi avaliada a concordância entre as respostas do cirurgião 4 HUPE. Os pacientes avaliados foram 2,4,8,10,12 e 14.

Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 1 - Número de variáveis modificadas por neurocirurgião



Nota: O gráfico apresenta o número de variáveis que foram modificadas por cada neurocirugião – foram 8 variáveis (perguntas) no total. Por exemplo: nos 7 pacientes que o cirurgião 4 HUPE realizou seu planejamento pré-operatório e pós-operatório, houve modificação de todas as 8 variáveis em pelo menos 1 caso (ver Tabela 4).

Fonte: O autor, 2019.

5.1.3 Análise inter-examinador

Na análise inter-examinador, comparamos o planejamento pré-operatório sem a EMTn

de um cirurgião versus o planejamento com o mapeamento motor de um outro cirurgião. As comparações foram realizadas utilizando todos os 14 pacientes. Os cirurgiões se alternaram nas avaliações (Quadro 4). Esse modelo foi utilizado para as variáveis localização anatômica, proximidade com a área eloquente sensitiva ou motora, indicação de cirurgia, tipo de incisão, abordagem óssea, local de início da dissecção ou corticectomia microcirúrgica, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção. Conseguimos fazer 4 comparações: cirurgião 1x2, 1x4, 2x3, 3x4.

Quadro 4 – Desenho do estudo inter-examinador

Paciente	**Cirurgião 1 INCA**	**Cirurgião 2 HUPE**	**Cirurgião 3 INCA**	**Cirurgião 4 HUPE**
1	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
2	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
3	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
4	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
5	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
6	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
7	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
8	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
9	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
10	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
11	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
12	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn
13	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn
14	EMTn	Sem-com EMTn	EMTn	Sem-com EMTn

Legenda: Em destaque (vermelho) estão as avaliações que foram utilizadas para comparar, por exemplo, o planejamento do cirurgião 1 x cirurgião 2. Todos os 14 pacientes foram utilizados. Neste quadro, podemos ver que as avaliações foram alternadas. Foram comparados os cirurgiões 1x2, 1x4, 2x3 e 3x4.

Fonte: O autor, 2019.

Em relação ao cirurgião 1 do INCA versus o cirurgião 2 do HUPE obtivemos discordância estatisticamente significativa em três variáveis: início da dissecção ou corticectomia, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção. Para essas variáveis foi encontrada uma taxa de 43% de concordância e valor p de 0,008 (Tabela 5).

Tabela 5 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 1 e 2

Variável	Igual	Diferente	Igual (%)	valor p
Localização anatômica	12	2	86	p=0,500
Proximidade com a área eloquente	12	2	86	p=0,500
Indicação de cirurgia	13	1	93	p=1,00
Tipo de incisão	11	3	79	p=0,250
Tipo de abordagem óssea	12	2	86	p=0,500
Local do início dissecção ou corticectomia	6	8	43	**p=0,008**
debulking x dissecção	6	8	43	**p=0,008**
grau de ressecção	6	8	43	**p=0,008**

Nota: Número de respostas iguais ou diferentes entre os cirurgiões para uma determinada variável. Foi feita uma análise com cálculo do valor p. Em negrito estão destacados os valores p que foram estatisticamente significativos (p<0,005).
Fonte: O autor, 2019.

Quando comparamos o cirurgião 1 do INCA com o cirurgião 4 do HUPE, quatro variáveis foram estatisticamente discordantes: o tipo de incisão, início da dissecção ou corticectomia, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção. Encontramos uma taxa de concordância de 43%, 43%, 57% e 36% e valor p de 0,008, 0,008, 0,031 e 0,004 respectivamente (Tabela 6).

Tabela 6 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 1 e 4

Variável	Igual	Diferente	Igual (%)	valor p
Localização anatômica	12	2	86	p=0,500
Proximidade com a área eloquente	12	2	86	p=0,500
Indicação de cirurgia	11	3	79	p=0,250
Tipo de incisão	6	8	43	**p=0,008**
Tipo de abordagem óssea	11	3	79	p=0,250
Local do início dissecção ou corticectomia	6	8	43	**p=0,008**
debulking x dissecção	8	6	57	**p=0,031**
grau de ressecção	5	9	36	**p=0,004**

Nota: Número de respostas iguais ou diferentes entre os cirurgiões para uma determinada variável. Foi feita uma análise com cálculo do valor p. Em negrito estão destacados os valores p que foram estatisticamente significativos (p<0,005).
Fonte: O autor, 2019.

Entre o cirurgião 2 do HUPE e o cirurgião 3 do INCA foram encontradas 3 variáveis estatisticamente discordantes, como o início da dissecção ou corticectomia, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção. A taxa de concordância para essas variáveis foi de 43% com um valor p de 0,008 (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 2 e 3

Variável	Igual	Diferente	Igual (%)	valor p
Localização anatômica	11	3	79	p=0,250
Proximidade com a área eloquente	9	5	64	p=0,063
Indicação de cirurgia	13	1	93	p=1,00
Tipo de incisão	10	4	71	p=0,125
Tipo de abordagem óssea	12	2	86	p=0,500
Local do início dissecção ou corticectomia	6	8	43	**p=0,008**
debulking x dissecção	6	8	43	**p=0,008**
grau de ressecção	6	8	43	**p=0,008**

Nota: Número de respostas iguais ou diferentes entre os cirurgiões para uma determinada variável. Foi feita uma análise com cálculo do valor p. Em negrito estão destacados os valores p que foram estatisticamente significativos (p<0,005).
Fonte: O autor, 2019.

Entre o cirurgião 3 do INCA e o cirurgião 4 do HUPE foram encontradas discordâncias nas variáveis: tipo de incisão, início da dissecção ou corticectomia, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção. As taxas de concordância encontradas foram 50%, 57%, 57% e 29% e valor p de 0,016, 0,031, 0,031 e 0,002 respectivamente (Tabela 8).

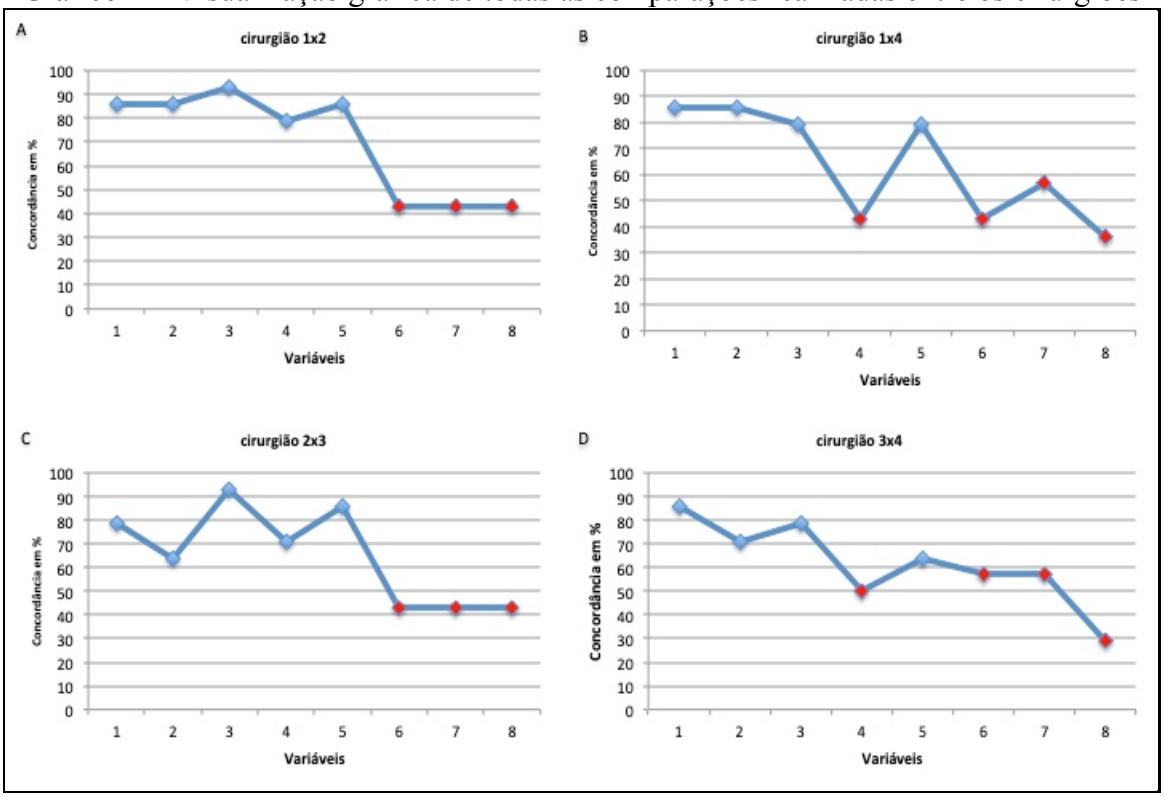
Tabela 8 – Comparação de respostas entre os cirurgiões 3 e 4

Variável	Igual	Diferente	Igual (%)	valor p
Localização anatômica	12	2	86	p=0,500
Proximidade com a área eloquente	10	4	71	p=0,125
Indicação de cirurgia	11	3	79	p=0,250
Tipo de incisão	7	7	50	**p=0,016**
Tipo de abordagem óssea	9	5	64	p=0,063
Local do início dissecção ou corticectomia	8	6	57	**p=0,031**
debulking x dissecção	8	6	57	**p=0,031**
grau de ressecção	4	10	29	**p=0,002**

Nota: Número de respostas iguais ou diferentes entre os cirurgiões para uma determinada variável. Foi feita uma análise com cálculo do valor p. Em negrito estão destacados os valores p que foram estatisticamente significativos ($p<0,005$).
Fonte: O autor, 2019.

Para a visualização do resultado final, foi montada uma figura com um conjunto de gráficos, demonstrando que o início da dissecção ou corticectomia, *debulking* ou dissecção e grau de ressecção foram diferentes em todas as comparações realizadas. O tipo de incisão também foi estatisticamente divergente entre os cirurgiões 1x4 e 3x4. As variáveis foram colocadas no eixo x dos gráficos, pois seguiram uma ordem temporal no planejamento, ou seja, desde a localização passando pelo acesso cirúrgico e posteriormente a estratégia de resseção tumoral microciúrgica (Gráfico 2A-D).

Gráfico 2 – Visualização gráfica de todas as comparações realizadas entre os cirurgiões

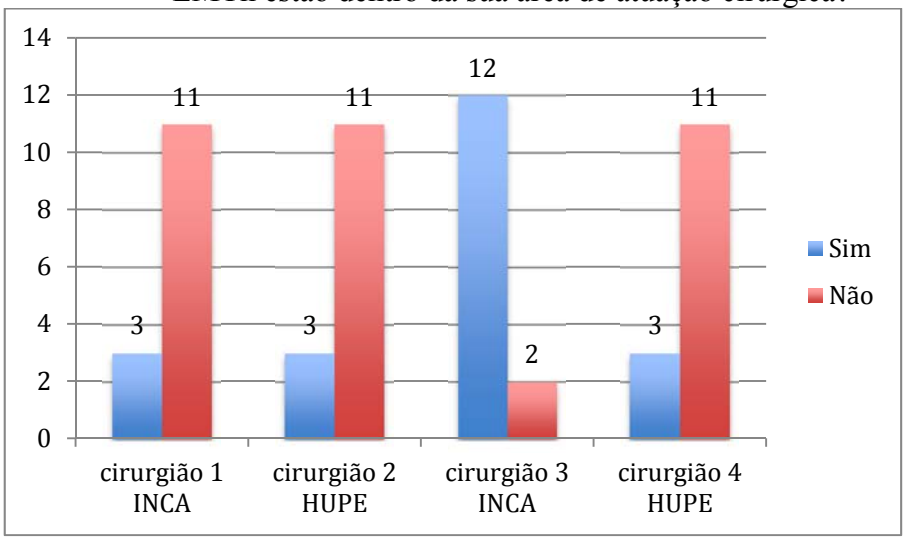


Legenda: A: gráfico comparativo entre os cirurgiões 1 e 2. B: gráfico comparativo entre os cirurgiões e e 4 com 4 variáveis discordantes. C: gráfico comparativo entre os cirurgiões 2 e 3 com 3 variáveis discordantes. D: gráfico comparativo entre os cirurgiões 3 e 4 com 4 variáveis discordantes. Pontos em vermelho foram as variáveis estatisticamente significativas com $p<0,05$. Variáveis: 1- localização anatômica, 2- proximidade com a área eloquente sensitiva ou motora, 3- indicação de cirurgia, 4- tipo de incisão, 5- abordagem óssea, 6- local de início da dissecção ou corticectomia, 7- *debulking* ou dissecção e 8- grau de ressecção.

Fonte: O autor, 2019.

Algumas perguntas do questionário só puderam ser respondidas após a realização do planejamento com a EMTn. Logo, para essas questões, não foram utilizados os questionários de planejamento sem a EMTn. As respostas sobre os pontos do mapeamento dentro da área de atuação cirúrgica, modificação e influência da EMTn no planejamento e segurança em realizar o seu planejamento com a informação obtida com a EMTn foram comparadas entre todos os avaliadores. Todos os 14 pacientes foram utilizados. Sobre a pergunta os pontos da EMTn estão dentro da sua área de atuação cirúrgica, o cirurgião 1, 2 e 4 responderam sim em 3 casos e não em 11 casos. O cirurgião 3 respondeu sim em 12 casos e não em 2 casos (Gráfico 3).

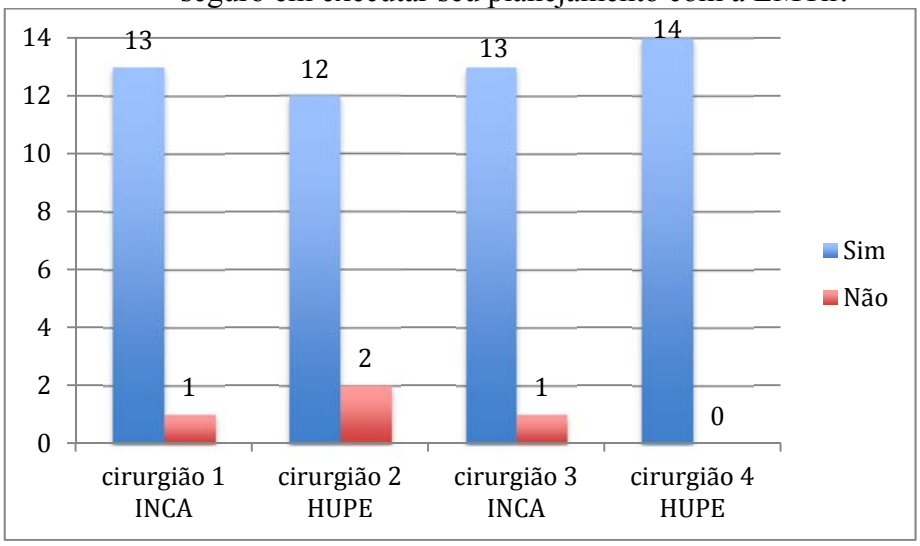
Gráfico 3 - Comparação de respostas para a pergunta: os pontos da EMTn estão dentro da sua área de atuação cirúrgica?



Nota: Respostas dos 4 cirurgiões avaliadores em relação a pergunta: os pontos da EMTn estão dentro da sua área de atuação cirúrgica? Os cirurgiões 1, 2 e 4 responderam não na maioria dos pacientes. O cirurgião 3 respondeu sim na maioria dos pacientes. Todos os 14 pacientes foram avaliados.
Fonte: O autor, 2019.

Sobre a pergunta se sentiu mais seguro em executar o planejamento com a EMTn, o cirurgião 1 e 3 responderam sim em 13 casos e não em 1 caso. O cirurgião 2 respondeu sim em 12 casos e não em 2 casos. O cirurgião 4 respondeu sim em todos os 14 pacientes avaliados (Gráfico 4). Quando perguntados se a EMTn modificou o planejamento pré-operatório, o cirurgião 1 respondeu que sim em 2 casos e não em 12 casos. O cirurgião 2 respondeu sim em 1 caso e não em 13 casos. O cirurgião 3 respondeu sim em 3 casos e não em 11 casos. O cirurgião 4 respondeu sim em 4 casos e não em 10 casos (Gráfico 5).

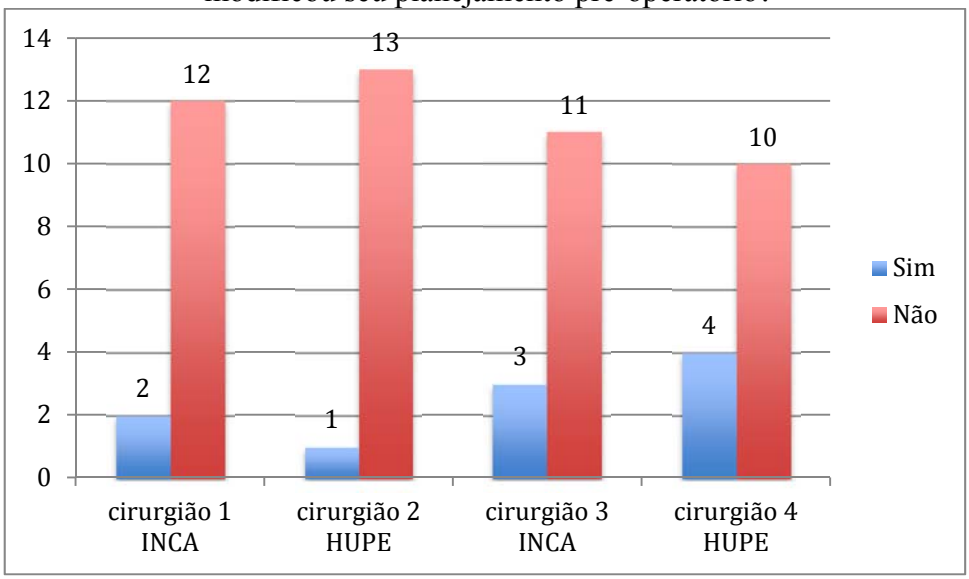
Gráfico 4 - Comparação de respostas para a pergunta: se sentiu mais seguro em executar seu planejamento com a EMTn?



Nota: Respostas dos 4 cirurgiões avaliadores em relação a pergunta: se sentiu mais seguro em executar seu planejamento com a EMTn? Todos os cirurgiões responderam que sim na maioria dos casos. Todos os 14 pacientes foram avaliados.

Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 5 - Comparação de respostas para a pergunta: a EMTn modificou seu planejamento pré-operatório?



Nota: Respostas dos 4 cirurgiões avaliadores em relação a pergunta: a EMTn modificou seu planejamento pré-operatório? Todos os cirurgiões responderam que não na maioria dos casos. Todos os 14 pacientes foram avaliados.

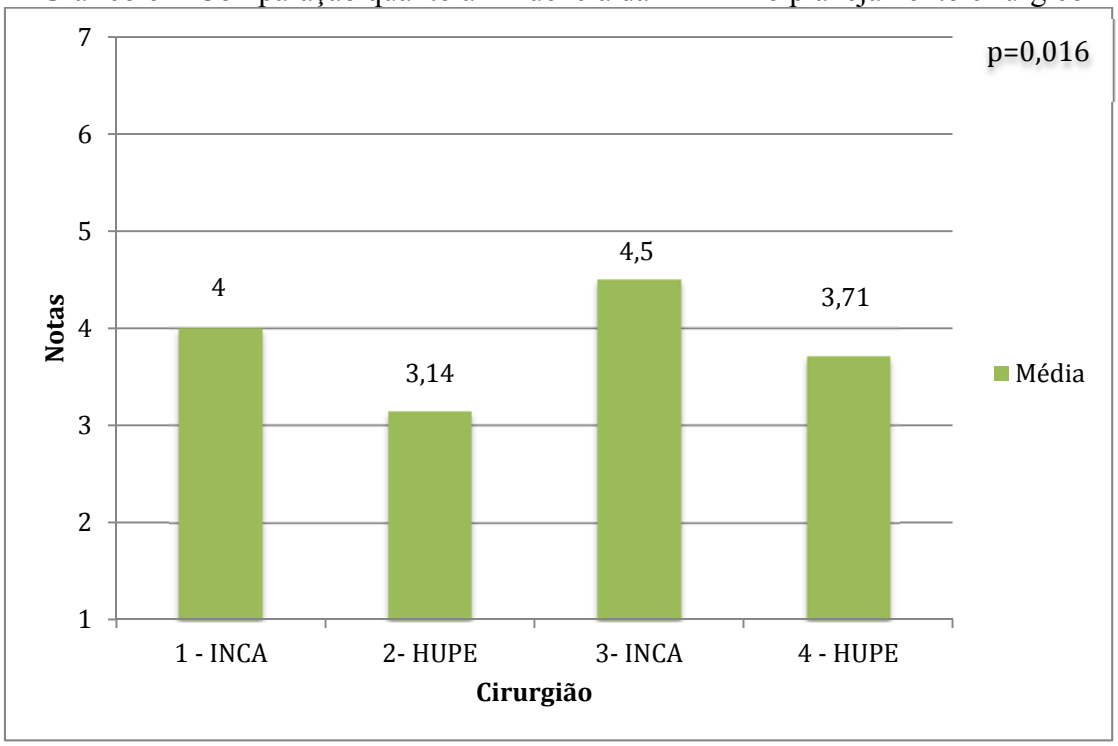
Fonte: O autor, 2019.

Para a avalição da influência da EMTn no planejamento pré-operatório, fizemos uma estratificação da resposta em 7 pontos. Utilizamos o mesmo conceito de Picht et al.(16) em um grande estudo avaliando o papel da EMTn no planejamento cirúrgico. Os pontos de influência em ordem decrescente de importância e suas notas foram: 7- mudou a indicação de cirurgia, 6- mudou o grau de ressecção, 5- modificou a abordagem pré-operatória (como incisão, craniotomia e dissecção), 4- ficou mais atento às áreas de risco, 3- adicionou conhecimento mas não foi utilizado, 2- somente confirmou a anatomia esperada e 1- não adicionou informações úteis. As médias das avaliações dos cirurgiões 1, 2, 3 e 4 foram 4, 3,14, 4,5 e 3,71 respectivamente. As médias finais foram inseridas em um gráfico comparativo (Gráfico 6).

Quando agrupados em conjunto, os cirurgiões foram estatisticamente discordantes com um valor p de 0,016. Na análise comparativa em pares não houve diferença estatisticamente significativa entre os cirurgiões 1x3, 1x4, 2x4 e 3x4, com um valor p de 0,053, 0,555, 0,427 e 0,120 respectivamente. Houve uma diferença entre os cirurgiões 1x2 e 2x3 com um valor p de 0,014 e 0,016 respectivamente.

Não foram utilizadas para a comparação intra ou inter-examinador as perguntas quanto ao tamanho em 3 dimensões, tamanho subjetivo da lesão (grande, médio e pequeno), aspecto da lesão, grau de infiltração, vascularização, provável tipo histológico e agressividade do tumor. Acreditamos que as medidas de tais variáveis não se modificariam sem ou com o mapeamento pré-operatório.

Gráfico 6 - Comparação quanto a influência da EMTn no planejamento cirúrgico



Nota: Gráfico demonstrando a média das avaliações dos quatro neurocirurgiões quanto a influência da EMT no planejamento. O resultado do valor p<0,005 revela que houve diferença estatitisticamente significativa entre os avaliadores.

Fonte: O autor, 2019.

5.2 **Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório**

5.2.1 Características gerais dos pacientes

Dos 14 pacientes submetidos ao mapeamento motor no pré-operatório, 11 foram submetidos ao procedimento cirúrgico. Os pacientes 1 e 3 não foram submetidos à sessões pós-operatórias com a EMTn, porém seguiram o acompanhamento neurocirúrgico ambulatorial regular e na paciente 5 o risco cirúrgico foi considerado proibitivo devido uma restrição significativa em sua capacidade pulmonar. Do total de pacientes, 9 puderam ser acompanhados e estudados quanto ao prognóstico motor (Quadro 5). A média de idade foi de 61,7 anos variando de 52 a 72 anos. Cinco pacientes eram do gênero feminino e 4 do gênero masculino. Em relação ao hospital, 4 pacientes eram do HUPE e 5 do INCA. As lesões

estavam localizadas no lobo parietal em 4 casos, lobo frontal em 4 casos e região frontoparietal em 1 caso. Os pacientes 7, 11 e 12 já possuíam diagnóstico histopatológico devido à cirurgia prévia. Ao todo foram 4 casos de glioblastoma, 2 casos de metástase pulmonar, 2 meningiomas (1 meningotelial e 1 atípico) e 1 caso que apresentava um oligodendroglioma (grau II OMS) e mudou para oligodendroglioma anaplásico (grau III OMS) no novo laudo após a cirurgia (Gráfico 7). Em relação ao grau de ressecção durante os procedimentos, foram 6 casos de ressecção total sem margem (sem lesão tumoral captante de contraste na RM pós-operatória), 1 caso subtotal (< 10 ml de volume de lesão residual), 1 caso parcial (> 10 ml de volume de lesão residual) e 1 caso de biópsia (Gráfico 8). A classificação utilizada para estratificar o grau de resscecção foi baseada no trabalho de Frey e colaboradores.(101)

A maioria dos pacientes estava com a força no membro superior preservada, grau 5 MRC. Em apenas 1 paciente foi verificada força grau 2. Durante o estudo, perdemos o seguimento da paciente 13. Após a consulta pós-operatória de 1 semana, a paciente não foi mais localizada e não compareceu às consultas agendadas.

Todos os dados coletados em relação aos estudos eletrofisiológicos realizados foram colocados em uma tabela geral (Tabela 9).

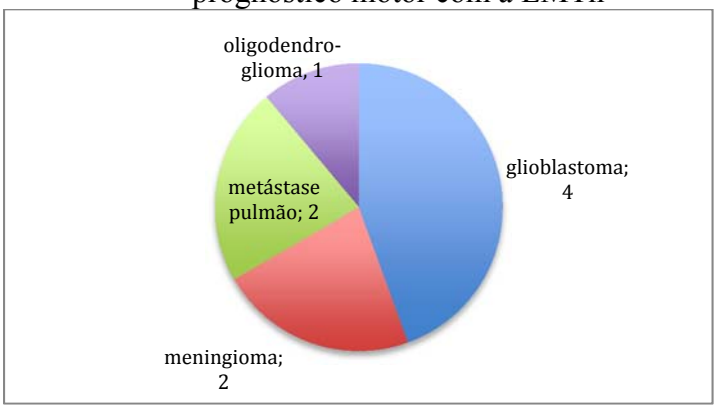
Quadro 5 – Características gerais dos pacientes submetidos a avaliação motora pós-operatória

n	***Idade (anos)***	***Gênero***	***Hospital***	***Local da lesão***	***Diagnóstico***	***Re-operação***	***Grau de ressecção***
6	67	F	HUPE	Parietal E	meningioma meningotelial	não	total sem margem
7	68	F	INCA	Frontal D	oligodendroglioma anaplásico	sim	parcial
8	54	F	INCA	Frontal E	metástase pulmão	não	total sem margem
9	68	M	HUPE	Frontal E	metástase pulmão	não	total sem margem
10	52	M	HUPE	Frontal E	glioblastoma	não	total sem margem
11	55	M	INCA	Parietal D	meningioma atípico	sim	subtotal
12	62	F	INCA	Frontoparietal D	glioblastoma	sim	total sem margem
13	57	F	HUPE	Parietal D	glioblastoma	não	Biópsia
14	72	M	INCA	Parietal D	glioblastoma	não	total sem margem

Nota: Em todos os pacientes acima foram realizadas 3 sessões de EMTn: a) pré-operatório, b) 1 semana de pós-operatório e c) 3 semanas de pós-operatório. O objetivo foi avaliar a evolução motora desses pacientes. Abreviaturas – n: número do paciente, F: feminino, M: masculino, E: esquerdo e D: direito

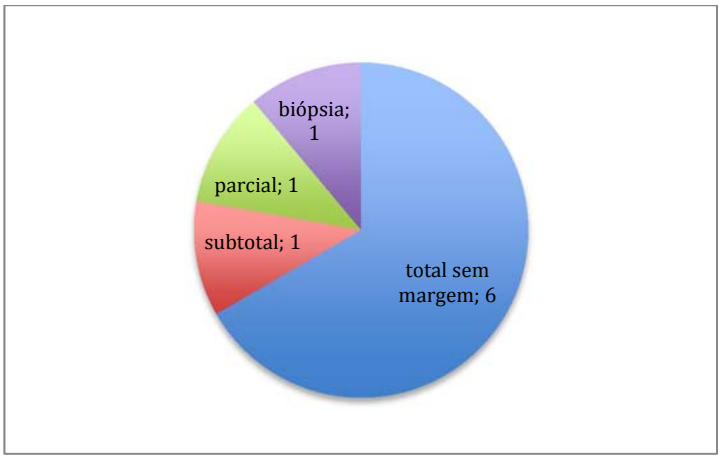
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 7 – Tipos histológicos encontrados dos 9 pacientes submetidos a avaliação do prognóstico motor com a EMTn



Nota: Distribuição do resultado anátomo-patológico entre os pacientes avaliados quanto o prognóstico motor. O tipo histológico mais encontrado foi o glioblastoma. A avaliação do prognóstico motor foi realizada em 9 pacientes.
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 8 – Grau de ressecção tumoral nos pacientes estudados dos 9 pacientes submetidos a avaliação do prognóstico motor com a EMTn



Nota: Distribuição do grau de ressecção tumoral entre os pacientes estudados quanto ao prognóstico motor com a EMTn. Foi realizada a avaliação do prognóstico motor em 9 pacientes.
Fonte: O autor, 2019.

Tabela 9 – Resumo dos dados eletrofisiológicos coletados

n	*Id*	*S*	*HO*	*Local da lesão*	*Diagnóstico*	*Tipo de ressecção*	*Hs-t (mm)*	*Força pré (kgf)*	*Força 1sem (kgf)*	*Força 3sem (kgf)*	*MRC pré*	*MRC 1sem*	*MRC 3sem*	*LMR pré*	*LMR 1sem*	*LMR 3sem*
6	67	F	H	parietal E	meningioma meningotelial	total sem margem	17,5	22,13	15,46	12,35	5	5	5	77	75	95
7	68	F	I	frontal D	oligodendroglioma anaplásico	parcial	15,7	14,1	11,65	12,35	5	4	4	**122**	**98**	**79**
8	54	F	I	frontal E	metástase pulmão	total sem margem	1,3	17,3	16,15	16,7	5	4	5	75	**122**	**122**
9	68	M	H	frontal E	metástase pulmão	total sem margem	9,2	22,05	30,3	30,5	5	5	5	69	100	**113**
10	52	M	H	frontal E	glioblastoma	total sem margem	27,4	26,3	5,65	6,15	5	3	4	58	**122**	100
11	55	M	I	parietal D	meningioma atípico	subtotal	5,1	2	4,6	10,2	2	3	4	**110**	**110**	**110**
12	62	F	I	Fronto-parietal D	glioblastoma	total sem margem	25,7	12,35	9,9	11,45	5	4	4	57	57	53
13	57	F	H	parietal D	glioblastoma	biópsia	46,7	24,3	21,3	X	5	5	X	69	61	X
14	72	M	H	parietal D	glioblastoma	total sem margem	5,9	25,75	0	0	5	0	0	82	0	0

Nota: Todos os 9 pacientes submetidos a EMTn no pré e pós-operatório. Abreviaturas – n: número do paciente, id: idade, S: gênero, HO: hospital, Hs-t: distância *hotspot*-tumor, pré: pré-operatório, sem: semana, MRC: Medical Research Concil, LMR: limiar motor de repouso, F: feminino, M: masculino, H: Hospital Universitário Pedro Ernesto, I: Instituto Nacional de Câncer, E: esquerdo, D: direito, negrito: casos em que só foi possível mensurar o limiar motor ativo – os valores foram ajustados para o LMR considerando que o LMA é igual 0,82% do LMR segundo Ngomo et. al(90), X: paciente perdeu seguimento.

Fonte: O autor, 2019.

5.2.2 Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório

As variáveis encontradas e de interesse desse estudo foram: força pós-operatória e a distância *hotspot*-tumor calculada na 1ª e 3ª semanas de pré-operatório. No cálculo da força usamos como referência a relação entre a força pós-operatória e força pré-operatória em porcentagem (Tabela 10). Essa técnica foi necessária para permitir a comparação entre os pacientes. A distância *hotspot*-tumor foi calculada com o auxílio do software Brainsight e os resultados estão na Tabela 9. A média das distâncias foi de 17,2mm (variando de 1,3 a 46,7mm). Para a avaliação fizemos um gráfico de dispersão acompanhado de uma linha de tendência. Na primeira semana de pós-operatório houve uma tendência de queda da força quanto maior a distância *hotspot*-tumor. O valor de r foi -0,400 e o valor p igual a 0,286 (Gráfico 9). Na terceira semana de pós-operatório também houve uma tendência de queda da força quanto maior a distância *hotspot*-tumor. O valor de r foi 0,476 e o valor p igual a 0,233 (Gráfico 10).

Para analisar o efeito entre a força e a distância *hotspot*-tumor, foram divididos 2 grupos de pacientes: o primeiro com uma distância menor que 10mm e o segundo com uma distância maior que 10mm. As médias das forças na 1ª semana/força pré-operatória encontradas nos grupos com distância menor e maior que 10mm foram de 115% e 68,4% respectivamente. O valor p entre os grupos foi de 0,286 (Gráfico 11). As médias das forças na 3ª semana/força pré-operatória encontradas nos grupos com distância menor e maior que 10mm foram de 186,5% e 65% respectivamente (Gráfico 12). Para as análises entre os dois grupos na 3ª semana de pós-operatório, tivemos que excluir a paciente 13 devido a perda de seguimento.

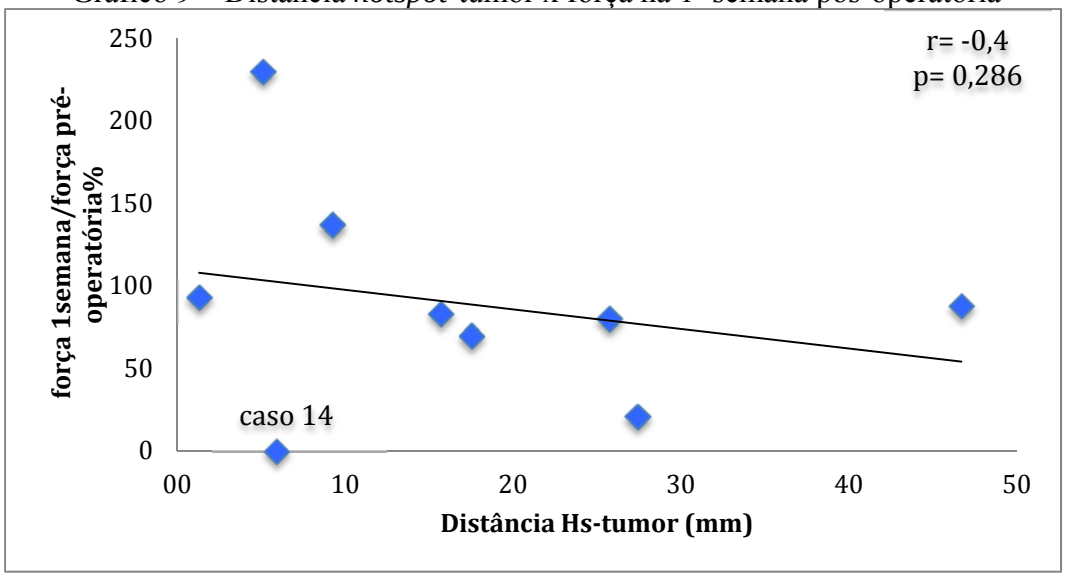
Tabela 10 – Evolução da força muscular na mão contralateral a lesão

n	***pré-op/ pré-op (%)***	***pós-op 1 sem/ pré-op (%)***	***pós-op 3 sem/ pré-op (%)***
6	100	70	56
7	100	83	88
8	100	93	97
9	100	137	139
10	100	21	23
11	100	230	510
12	100	80	93
13	100	88	X
14	100	0	0

Nota: Tabela demonstrando a evolução da força nos pacientes avaliados em 3 momentos: pré-operatório, 1 semana de pós-operatório e 3 semanas de pós-operatório. Foi utilizada como base para o cálculo, a força em determinado momento da avaliação dividida sobre a força apresentada no pré-operatório. Abreviaturas – n: número do paciente, pré-op: pré-operatório, pós-op: pós-operatório, sem: semana X: paciente perdeu o seguimento.

Fonte: O autor, 2019.

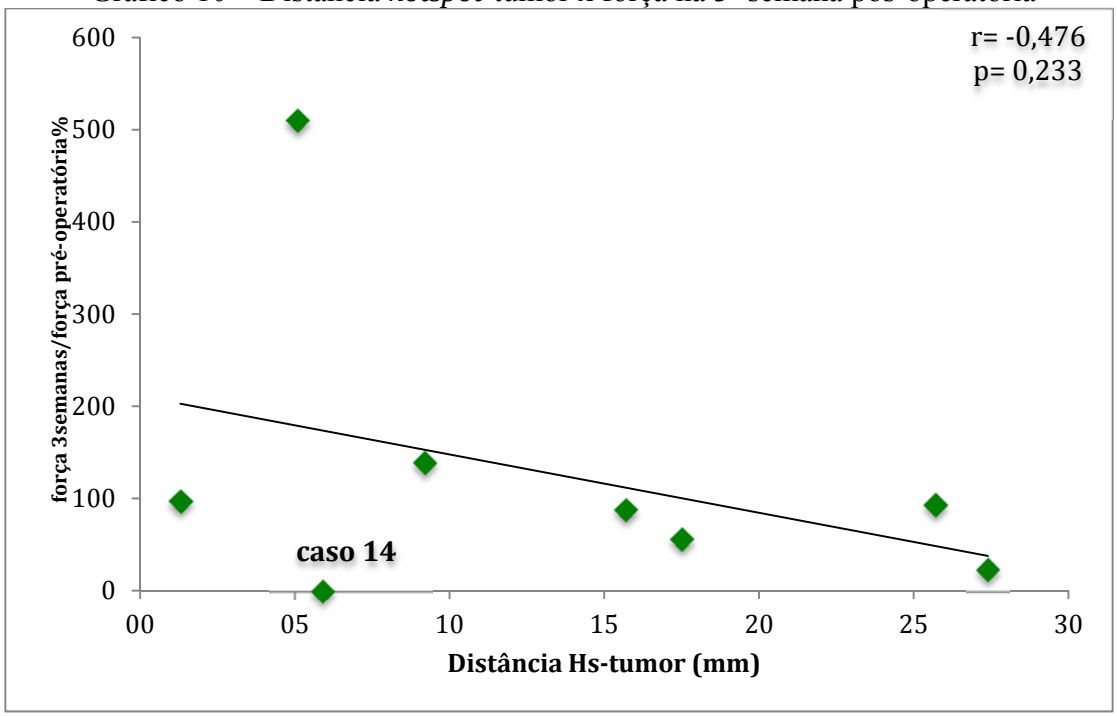
Gráfico 9 – Distância *hotspot*-tumor x força na 1ª semana pós-operatória



Nota: O gráfico de dispersão demonstrou que houve uma tendência de redução da força na 1ª semana de pós-operatório quanto maior a distância entre o *hotspot* e o tumor Abreviaturas – hs: *hotspot*.

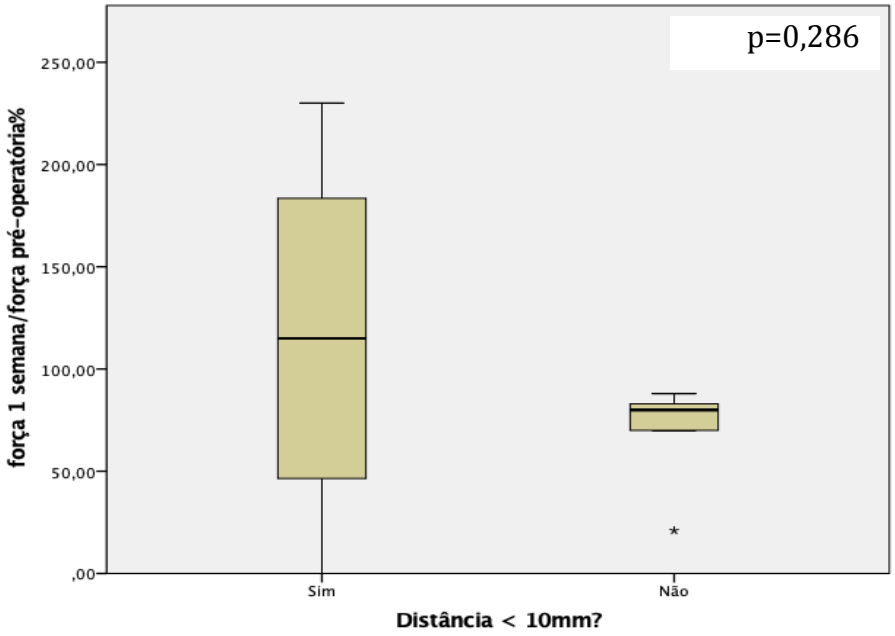
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 10 – Distância *hotspot*-tumor x força na 3ª semana pós-operatória



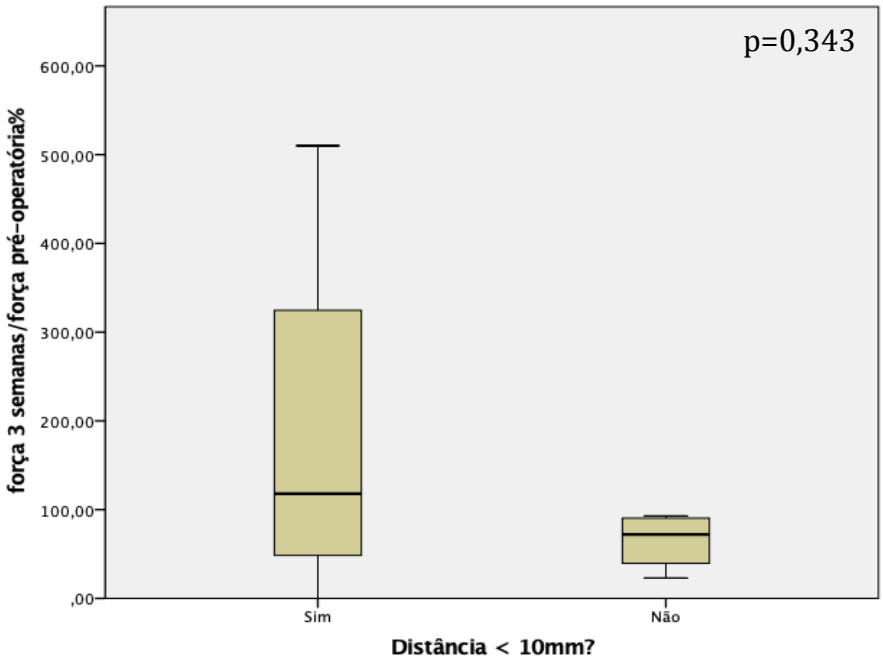
Nota: O gráfico de dispersão demonstrou que houve uma tendência de redução da força na 3ª semana de pós-operatório quanto maior a distância entre o *hotspot* e o tumor Abreviaturas – hs: *hotspot*.
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 11 – Distância *hotspot*-tumor x força entre os grupos na 1ª semana pós- operatória



Nota: Foram divididos 2 grupos. O primeiro com menos de 10mm de distância h*otspot*-tumor e o segundo com mais de 10mm de distância. A média da força na 1ª semana de pós-operatório/força pré-operatória no grupo com distância h*otspot*-tumor menor que 10mm foi maior do que no grupo com distância h*otspot*-tumor maior que 10mm. Asterisco: paciente 10.
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 12 – Distância *hotspot*-tumor x força entre os grupos na 3ª semana pós- operatória



Nota: Foram divididos 2 grupos. O primeiro com menos de 10mm de distância h*otspot*-tumor e o segundo com mais de 10mm de distância. A média da força na 3ª semana de pós-operatório/força pré-operatória no grupo com distância h*otspot*-tumor menor que 10mm foi maior do que no grupo com distância h*otspot*-tumor maior que 10mm.
Fonte: O autor, 2019.

5.3 **Análise da relação entre o PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**

5.3.1 Características gerais dos pacientes

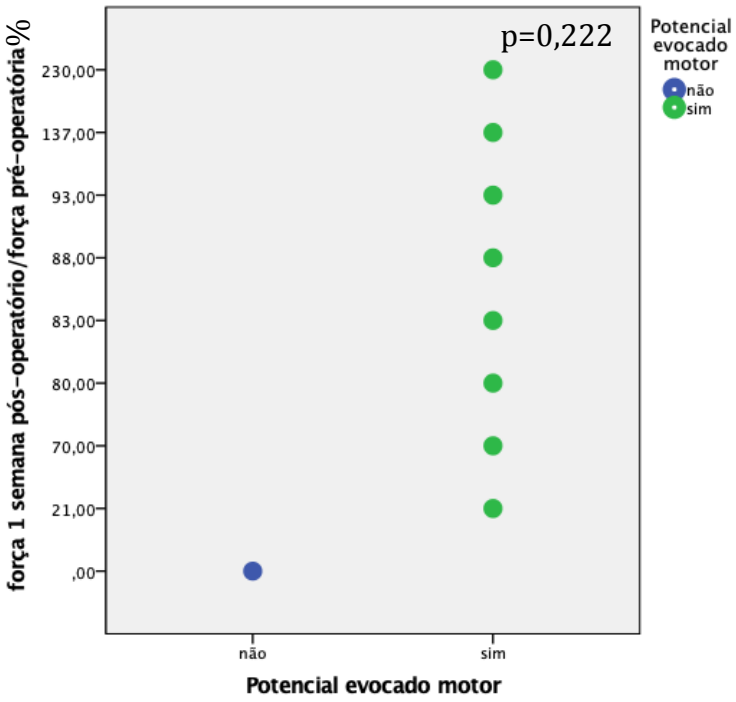
Os pacientes utilizados para esse estudo foram os mesmos utilizados na análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório. Para detalhes ver item 5.2.1.

5.3.2 Análise do PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor

Fizemos uma comparação entre 2 grupos de pacientes quanto à força no pós-operatório: o primeiro, com a presença de PEM e, portanto LMR, o segundo, dos indivíduos que não apresentavam PEM. Digno de nota, não foi possível calcular o LMR ou LMA no paciente 14 (não apresentou qualquer potencial evocado motor acima de 50 microvolts em estado de repouso ou com contração muscular) no exame pós-operatório. Para visualização, os resultados da 1ª e 3ª semana de pós-operatório foram expostos em gráficos de pontos, em inglês *dotplot.* O valor p entre os grupos na 1ª e 3ª foi de 0,222 e 0,250 respectivamente (Gráficos 13 e 14).

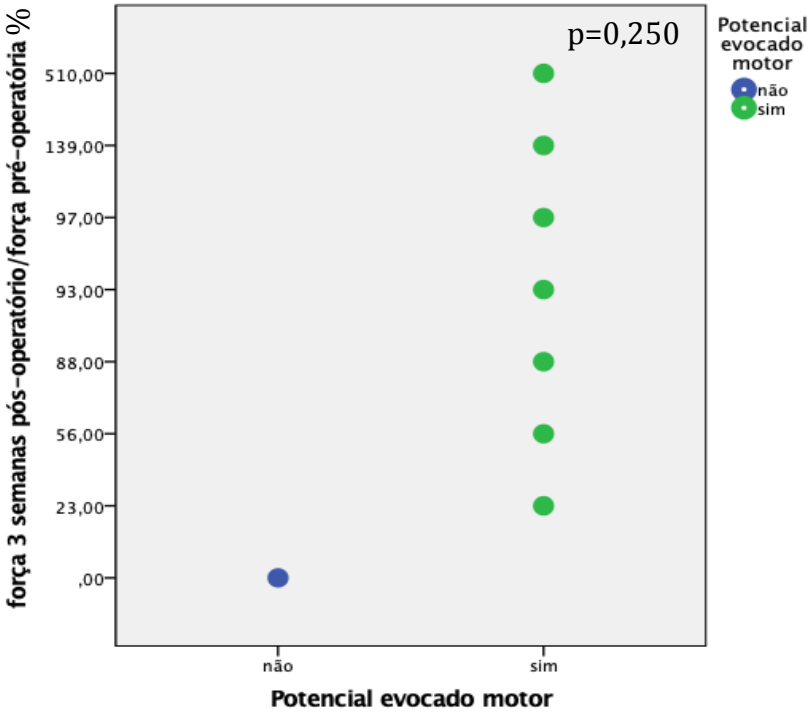
Analisamos também a relação entre o LMR e a força no pós-operatório. Como na maioria dos pacientes foi possível calcular o LMR através dos PEMs no pós-operatório, utilizamos essa medida como referência. Porém em alguns pacientes só conseguimos medir o LMA. Nesses casos, optamos por converter o LMA em LMR para efeito de comparação. Segundo Ngomo et al,(90) o LMA é em média 82% do LMR, portanto, dividimos o valor do LMA por 0,82 e encontramos o valor ajustado do LMR. Os resultados do LMR no pré e pós-operatório estão expressos na Tabela 9. Foram considerados os LMRs no hemisfério afetado. Para a avaliação geral fizemos um gráfico de dispersão acompanhado de uma linha de tendência. Na primeira semana de pós-operatório houve uma tendência de aumento da força quanto maior o LMR. O valor de r foi 0,444 e o valor p igual a 0,232 (Gráfico 15). O valor r representa o coeficiente do teste e mostra uma relação positiva entre LMR e força, porém o valor p não foi estatisticamente significativo. Na terceira semana de pós-operatório também houve uma tendência de aumento da força quanto maior o LMR. O valor de r foi 0,667 e o valor p igual a 0,071 (Gráfico 16). Para as análises que incluíram o período de 3 semanas de pós-operatório, tivemos que excluir a paciente 13, pois não houve seguimento em sua avaliação nesse período. Importante relatar que o valor absoluto do LMR não pode ser comparado entre pacientes devido as condições intrínsecas (limiar cerebral individual) e extrínsecas (como por exemplo o tipo e dose de medicações anti-epilépticas utilizadas). O gráfico de dispersão tem portanto um objetivo ilustrativo. O valor do LMR deve ser considerado qualitativo na comparação entre pacientes, ou seja, presença ou não do potencial.

Gráfico 13 – Presença do potencial evocado motor x força na 1ª semana pós-operatória



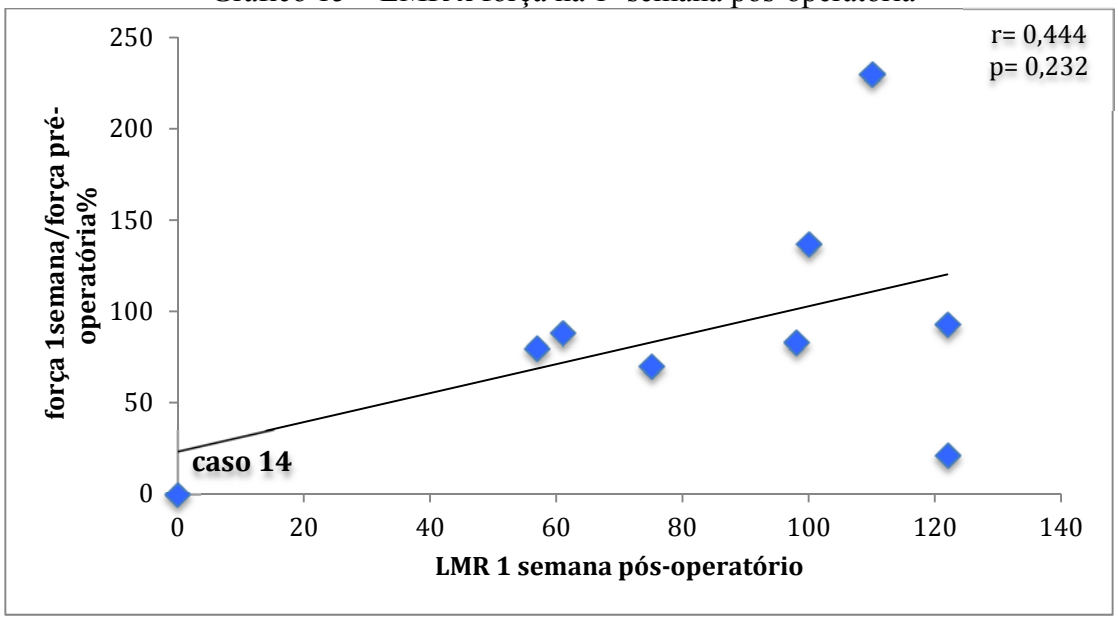
Nota: Gráfico tipo *dotplot* demonstrando a ausência de força na 1ª semana pós-operatória no paciente 14 que não apresentou potencial evocado motor com a EMTn.
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 14 – Presença do potencial evocado motor x força na 3ª semana pós-operatória



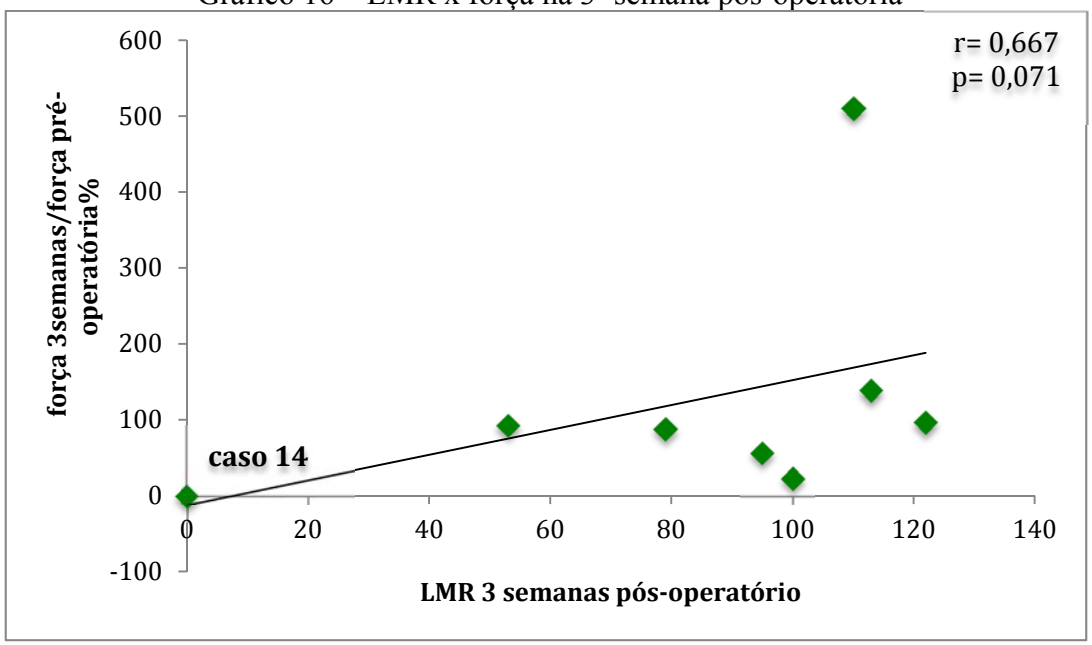
Nota: Gráfico tipo *dotplot* demonstrando a ausência de força na 3ª semana pós-operatória no paciente 14 que não apresentou potencial evocado motor com a EMTn.
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 15 – LMR x força na 1ª semana pós-operatória



Nota: Gráfico de dispersão demonstrando maior força na 1ª semana de pós-operatório nos indivíduos com maior LMR. Abreviaturas – LMR: limiar motor de repouso.
Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 16 – LMR x força na 3ª semana pós-operatória



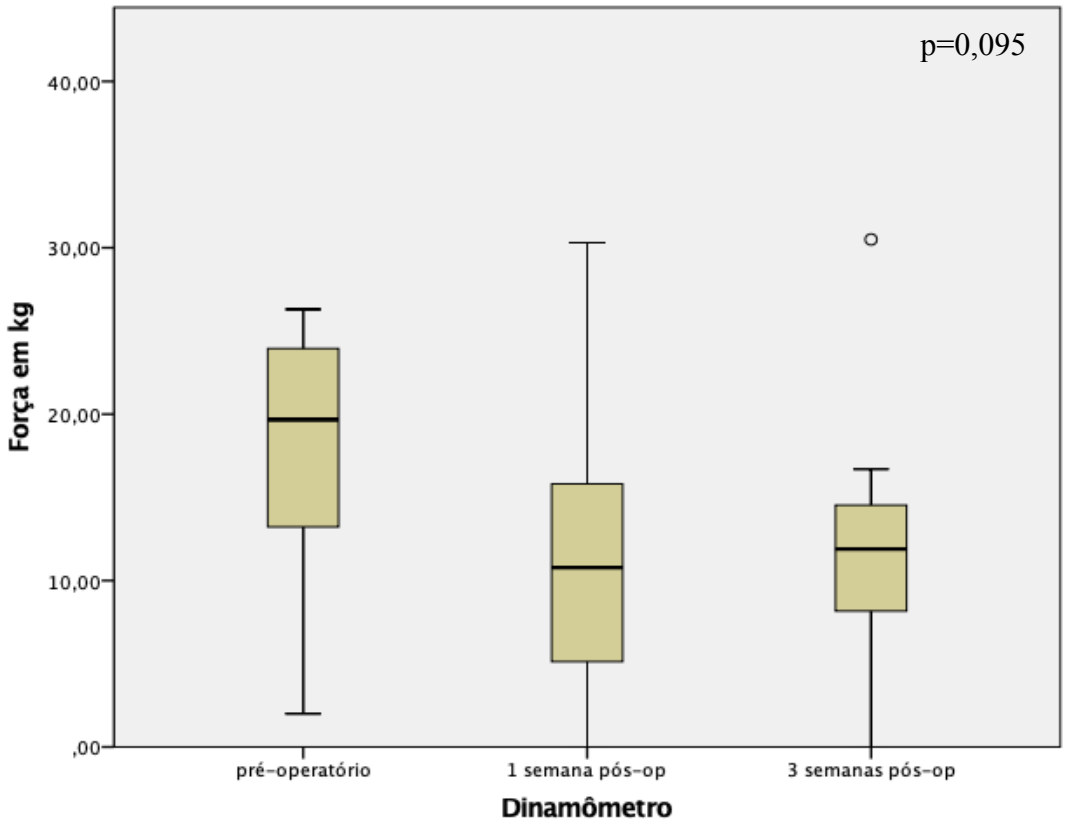
Nota: Gráfico de dispersão demonstrando maior força na 3ª semana de pós-operatório nos indivíduos com maior LMR. Abreviaturas – LMR: limiar motor de repouso.
Fonte: O autor, 2019.

5.4 **Outras variáveis eletrofisiológicas medidas**

5.4.1 Força ao longo do tempo

Para avaliação da força ao longo do tempo, separamos os pacientes em 3 momentos. Foram avaliados 3 momentos: pacientes no pré-operatório, pacientes na 1ª semana de pós-operatório e pacientes na 3ª semana de pós-operatório. As médias das forças encontradas no pré-operatório, 1 semana e 3 semanas de pós-operatório foram de 17,75kgf, 11,71kgf e 12,46kgf respectivamente. Utilizamos a força no membro superior contralateral ao tumor como parâmetro. O resultado final foi colocado em um gráfico *boxplot* com um valor p de 0,095 (Gráfico 17). Para as análises que incluíram o período de 3 semanas de pós-operatório, a paciente 13 foi excluída, pois não houve seguimento em sua avaliação nesse período.

Gráfico 17 – Medida global da força ao longo do tempo

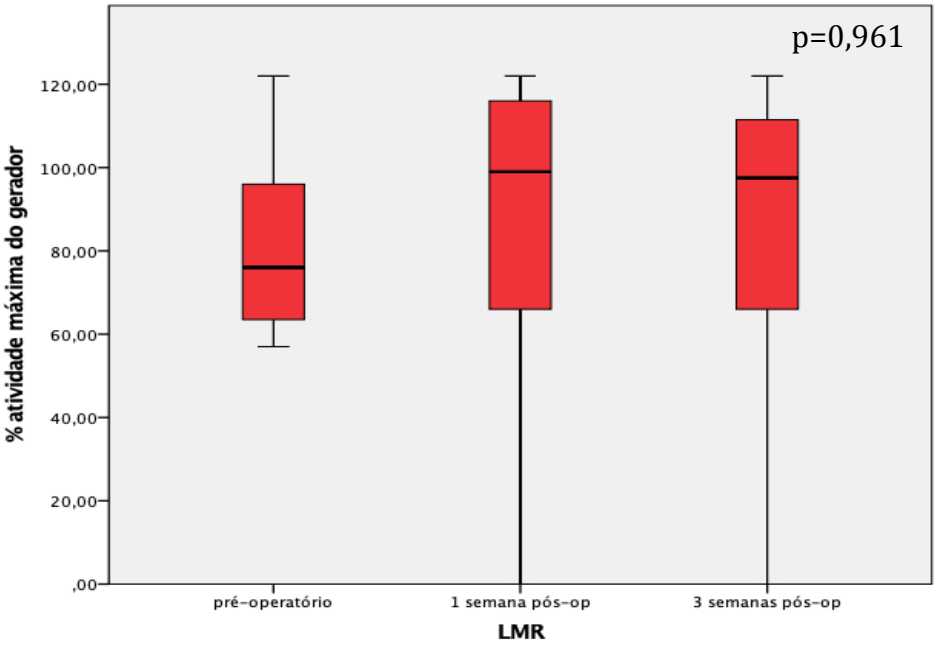


Nota: Os pacientes foram avaliados ao longo do tempo quanto a força. A média da força no pré-operatório foi maior do que na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório. Abreviatura - Pós-op: pós-operatório.
Fonte: O autor, 2019.

5.4.2 LMR no hemisfério afetado ao longo do tempo

Para a análise do LMR do PID ao longo tempo, a amostra foi uniformizada. Como em alguns pacientes só possível medir o LMA, foi necessário converter o LMA em LMR para efeito de comparação. Segundo Ngomo et al,(90) o LMA é em média 82% do LMR, portanto, nesse estudo dividimos o valor do LMA por 0,82 e encontramos o valor do LMR. As médias do LMR, no hemisfério afetado, dos pacientes no pré-operatório, 1ª semana e 3ª semana de pós-operatório foram 81,25%, 85,5% e 84% respectivamente. Para visualização, foi realizado um gráfico do tipo *boxplot* com um valor p de 0,961 (Gráfico 18). Para as análises que incluíram o período de 3 semanas de pós-operatório, a paciente 13 foi excluída, pois não houve seguimento em sua avaliação nesse período.

Gráfico 18– LMR no hemisfério cerebral afetado ao longo do tempo



Nota: Análise do LMR no hemisfério cerebral afetado dos pacientes em 3 momentos distintos. Abreviaturas – LMR: limiar motor de repouso, Pós-op: pós-operatório.
Fonte: O autor, 2019.

5.4.3 LMR hemisfério não afetado ao longo do tempo

Os valores de todos os pacientes para o LMR do PID nos hemisférios não afetados (HNA) foram colocados na Tabela 11. Na avaliação do LMR nos HNA, foi encontrado um valor médio para os pacientes no pré-operatório, 1ª semana e 3ª semana de pós-operatório de 86,12%, 89,88% e 83,5% respectivamente. Para visualização, foi utilizado um gráfico *boxplot* com um valor p de 0,417 (Gráfico 19). Para as análises que incluíram o período de 3 semanas de pós-operatório, a paciente 13 foi excluída, pois não houve seguimento em sua avaliação nesse período.

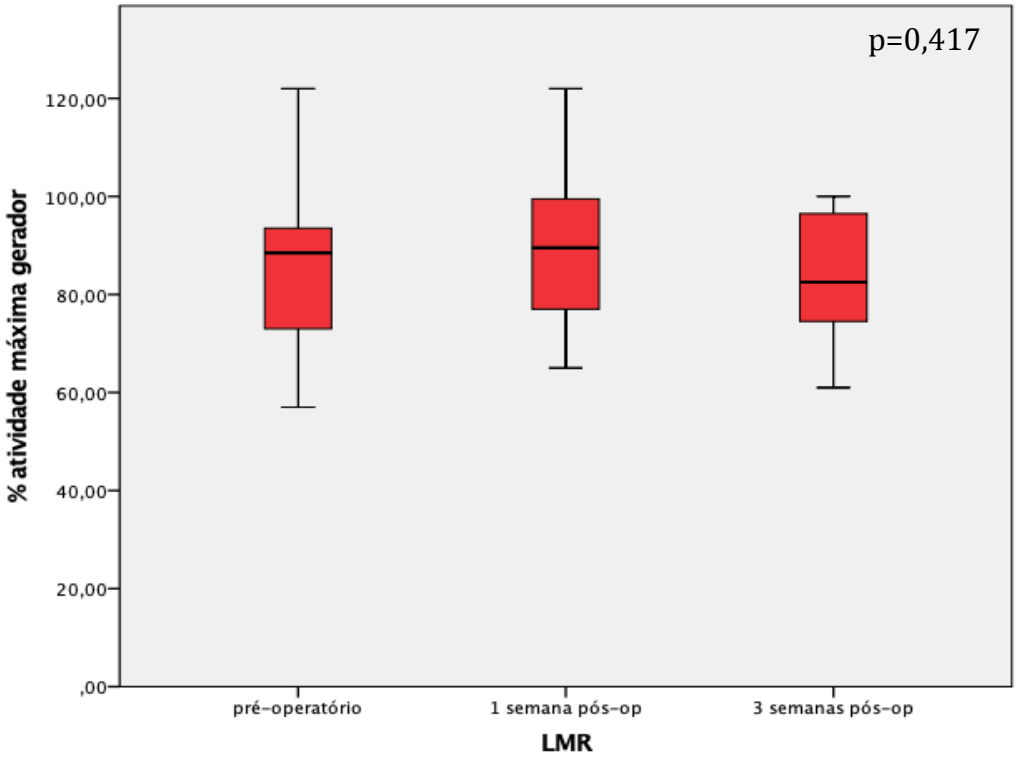
Tabela 11 – Resultado do LMR do PID no hemisfério cerebral não tumoral

n	***LMR pré-operatório***	***LMR 1 semana***	***LMR 3 semanas***
6	88	100	85
7	**122**	**85**	**73**
8	63	**122**	100
9	89	86	95
10	92	93	80
11	83	69	76
12	57	65	61
13	65	76	X
14	95	99	98

Nota: Os pacientes foram avaliados ao longo do tempo quanto ao LMR no hemisfério não afetado. Abreviaturas – n: número do paciente, LMR: limiar motor em repouso, X: paciente perdeu o seguimento. Em negrito os valores ajustados do limiar motor ativo para o limiar motor em repouso

Fonte: O autor, 2019.

Gráfico 19 – LMR no hemisfério cerebral não afetado ao longo do tempo



Nota: Os pacientes foram avaliados ao longo do tempo quanto ao LMR no hemisfério não afetado. Não foi possível identificar uma diferença estatisticamente significativa Abreviaturas – LMR: limiar motor de repouso, Pós-op: pós-operatório.

Fonte: O autor, 2019.

6 **DISCUSSÃO**

6.1 **Análise do mapeamento pré-operatório no processo de decisão do neurocirurgião**

6.1.1 Análise intra-examinador

Na análise intra-examinador pudemos observar que houve discordâncias nas avaliações dos cirurgiões 2, 3 e 4. Algumas mudanças no entendimento de onde a lesão se situava, no caso do cirurgião 3 e 4, e a relação da lesão com a área eloquente, no caso do cirurgião 2 e 3 foram evidenciadas. Poderíamos questionar se esses conhecimentos anatômicos adicionais poderiam de fato beneficiar o cirurgião antes da cirurgia ou se seriam apenas benefícios subjetivos. Entretanto, pudemos observar mudanças mais profundas como por onde iniciar a dissecção e se vai realizar *debulking* ou dissecção, no comportamento do cirurgião 3 e cirurgião 4. O cirurgião 4 ainda apresentou discordância quanto ao tipo de incisão, grau de ressecção e até mesmo a mudança na indicação de cirurgia. Todas essas variáveis modificadas parecem objetivamente auxiliar o neurocirurgião e impactar positivamente no planejamento pré-operatório.

Algumas limitações para essas análises foram encontradas. Primeiramente, devido ao desenho do estudo, não pudemos avaliar todos os 14 pacientes e tivemos que dividir a nossa amostra na análise intra-examinador. Foram apenas 7 pacientes avaliados por cada cirurgião. Por esse motivo, não conseguimos atingir significância estatística para nenhuma variável estudada. Um exemplo foi a variável grau de ressecção do cirurgião 4. Apesar de haver 3 casos discordantes em 7, com uma taxa de discordância de 43%, o valor p foi de 0,125. Talvez, se todos os cirurgiões tivessem avaliado os 14 pacientes, haveria mais discordâncias a serem computadas e analisadas.

Um segundo problema encontrado foi que os cirurgiões 1 e 3 do INCA avaliaram os pacientes ímpares e os cirurgiões 2 e 4 do HUPE avaliaram os pacientes pares, impedindo uma comparação pareada entre eles. Um último problema que poderia existir, seria uma tendência dos cirurgiões mudarem as respostas no segundo questionário, referente ao planejamento com a EMTn. Eles poderiam se sentir pressionados a mudar seu planejamento

sabendo que lhes foram fornecidas informações adicionais. Optamos por chamar esse fenômeno de “efeito 2º questionário”.

6.1.2 Análise inter-examinador

A análise inter-observador foi dividida. Para 8 variáveis, comparamos os avaliadores sem e com a EMTn. Esse resultado foi interessante, pois conseguimos verificar que todos os cirurgiões comparados apresentaram pelo menos 3 questões discordantes com significância estatística. No caso das comparações entre os cirurgiões 1x4 e 3x4 foram 4 questões discordantes que atingiram um $p<0,05$. As variáveis discordantes foram: incisão, início da dissecção ou corticectomia, se realizava dissecção ou *debulking* e o grau de ressecção. Todas essas variáveis podem realmente impactar no planejamento pré-operatório e no ato cirúrgico. Além disso, parece haver um benefício objetivo com as informações adicionadas com a EMTn.

Diante desses resultados, tentamos entender se a EMTn teve alguma influência nessa mudança significativa no comportamento dos cirurgiões. Acreditamos que o mapeamento foi útil e parece ter modificado o planejamento. Entretanto, quando comparamos dois cirurgiões, não podemos esquecer que eles podem ter critérios e estratégias diferentes independentes do conhecimento adicionado com a EMTn. Esse julgamento crítico não pode ser ignorado e pode ter influenciado nas respostas das questões. Esse fenômeno foi chamado de “efeito cirurgião”. Uma forma de melhorar a análise em estudos futuros é aumentar o número de cirurgiões avaliadores, pois a probabilidade de todos eles estarem mudando a sua estratégia pré-operatória devido a apenas preferências pessoais é menor. No nosso estudo inter-avaliador, uma das nossas principais preocupações foi evitar o “efeito o 2º questionário”. Por esse motivo não foi feita uma comparação entre os cirurgiões 1x3 e 2x4.

Para as 4 variáveis relativas ao mapeamento motor, encontramos uma discordância no que se refere à presença de pontos marcados pela EMTn na área de atuação cirúrgica. O cirurgião 3 respondeu que havia pontos marcados em 12 pacientes contra apenas 3 pacientes para os cirurgiões 1, 2 e 4. Provavelmente, houve um fator de confusão quanto ao entendimento da pergunta. Talvez, tenha faltado uma definição precisa sobre em que consistia a área de atuação cirúrgica. Todos os cirurgiões responderam que se sentiram mais seguros em executar o planejamento com a EMTn em pelo menos 12 de 14 pacientes apresentados.

Isso reforça que o mapeamento é uma importante ferramenta e deve ser utilizado. Pode ser que essa segurança se reflita em maiores taxas de ressecção, como relatou Krieg et al.(28) Porém ainda precisamos de mais estudos para validar essa hipótese.

Uma outra pergunta feita foi se o mapeamento modificou o seu planejamento cirúrgico. Todos os cirurgiões responderam que não em pelo menos 10 de 14 pacientes estudados. Como era uma pergunta muito ampla e de pouco significado prático, resolvemos avaliar também a influência do mapeamento no planejamento cirúrgico. As perguntas foram pontuadas de 1 a 7 em ordem decrescente de importância. A menor média foi de 3,14 do cirurgião 2. 3 pontos significava que adicionou conhecimento, mas não foi utilizado. Os outros 3 cirurgiões tiveram médias próximas de 4 pontos, que significava que ficou preocupado com as áreas de risco apresentadas. Surpreendemo-nos com o resultado, pois percebemos que a EMTn adicionou conhecimento e foi útil na grande maioria dos casos. Para todas essas variáveis relativas ao EMTn, tivemos como limitações o efeito cirurgião em todos os casos, e o efeito 2º questionário na metade dos casos.

Nesse estudo tentamos identificar o efeito do mapeamento com a EMTn no planejamento pré-operatório. No maior estudo sobre o assunto, Picht et al.,(16) utilizaram uma opinião de consenso do grupo de neurocirurgiões para o planejamento de cada um dos 73 pacientes avaliados. Não houve um planejamento realizado sem os dados da EMTn. O diferencial em nossa série foi o planejamento individualizado de cada neurocirurgião e posterior comparação intra-avaliador e inter-avaliador. Para isso utilizamos os questionários como instrumentos de pesquisa e com validade de face. Na elaboração do questionário, houve a participação de 3 neurocirurgiões e 1 especialista em eletrofisiologia e chefe do LabEEL. Sua validade foi medida pelo consenso da equipe do estudo. Talvez, em estudos futuros, poderíamos submeter o questionário utilizado a mais estudos de validade e confiabilidade.

No per-operatório, os cirurgiões informalmente citaram que o mapeamento com a EMTn adicionou informações quanto a anatomia funcional da área motora da mão contralateral a lesão. Isso propiciou uma maior confiança e segurança durante o procedimento. Como não foi um dos objetivos do trabalho, essas informações não foram registradas em um banco de dados. Picht et al.(16) também comentaram as vantagens do mapeamento motor no aconselhamento de pacientes no pré-operatório.

Um outro ponto interessante foi a viabilidade de realizar o mapeamento pré-operatório com a TC de crânio como exame de referência. O aparelho de RM estava em manutenção e precisávamos com urgência, realizar a biópsia no paciente 3. Apesar de constar como uma opção no manual do fabricante do sistema de navegação da EMTn, não haviámos encontrado

um relato de utilização desse exame radiológico em pacientes submetidos a EMTn. O caso foi aceito para a publicação (ANEXO B).

6.2 **Análise da relação entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral no desfecho motor pós-operatório**

Quando avaliamos a relação da força muscular com a distância, diferentemente de autores como Takakura et al,(20) nessa série de pacientes, os resultados demonstraram que quanto maior a distância menor foi a força muscular no pós-operatório da 1ª e 3ª semana. Esse resultado, ainda que discordante de outros autores, deve ser visto com cautela, pois não houve significância estatística. Alguns fatores importantes que poderiam justificar o resultado são fatores cirúrgicos, como menor taxa de ressecção e maior cuidado na manipulação cerebral intraoperatória nos pacientes do grupo em que a distância *hotspot*-tumor foi menor. O número de pacientes avaliados também foi pequeno. Esse número de pacientes também pode ter sido um fator que dificultou a análise entre a força muscular e a distância *hotspot*-tumor. Talvez, com um maior número de pacientes, poderíamos ter obtido um resultado que invertesse a relação encontrada, confirmando os achados prévios da literatura.

Os resultados da relação entre a força muscular e a presença do potencial evocado motor na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório corroboraram os estudos e Takakura(20) e Seidel.(19) Esses dois estudos foram realizados com 14 e 13 pacientes respectivamente. Todos os casos estudados por eles foram de gliomas. Nessa série, incluímos 9 pacientes: 4 gliomas, 2 meningiomas e 2 metástases. Vimos que, quanto maior foi o potencial, maior a força.

6.3 **Análise do PEM por EMTn realizado no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**

A ausência de PEM significou ausência de força muscular no membro superior. Nossos resultados adicionam dados à literatura sugerindo que a presença do PEM pode ser um fator prognóstico da função motora no pós-operatório. Como incluímos outros tipos

histopatológicos além de gliomas, abrimos um caminho para mais estudos específicos sobre o comportamento eletrofisiológico da atividade motora em cada tipo específico de tumor. Ressaltamos que o paciente com pior prognóstico motor, evoluindo em 48 horas de pós-operatório para paralisia em membro superior à esquerda, não apresentou potencial evocado motor em 100% da atividade máxima do gerador. O paciente 14 possuía CMAP, indicando que sua alteração foi a nível cortical. A causa não foi conhecida, porém, presume-se que tenha sido um infarto venoso devido à piora significativa da função motora apenas 48 horas após a cirurgia. Não foi realizada a RM de crânio que poderia nos fornecer mais dados para a investigação.

6.4 **Considerações conjuntas da análise entre a distância do *hotspot* pré-operatório e a lesão tumoral e da análise do PEM por EMTn no pós-operatório como ferramenta de prognóstico motor**

As correlações das medidas de força com a distância *hotspot*-tumor medida no pré-operatório e da força com a presença de PEM medida no pós-operatório visam responder uma pergunta chave dos pacientes com lesões cerebrais adjacentes à área motora e que serão submetidos ao tratamento neurocirúrgico: “Ficarei com alguma sequela após a cirurgia?”.

Atualmente, essa pergunta não tem uma resposta embasada em escores objetivos. Para a correlação entre distância *hotspot*-tumor e a força pós-operatória, sua utilidade estaria em informar ainda no pré-operatório, a chance do paciente evoluir com alguma lesão motora. Porém, pode ser difícil chegar a uma conclusão sobre o prognóstico motor, pois o fator per-operatório pode ser decisivo no desfecho do caso. Se ocorrer qualquer interferência cirúrgica, como lesão ao tecido neural, coagulação de veias de drenagem ou até mesmo um maior grau de ressecção tumoral, pode haver um prejuízo à função motora independente da distância entre o *hotspot* e a lesão.

Quando avaliamos a presença do PEM no pós-operatório, independente de ter havido ou não uma complicação cirúrgica grave, se houver uma resposta eletrofisiológica positiva, podemos inferir que o prognóstico motor será melhor e responder com maior objetividade à pergunta do paciente. Entretanto, essa avaliação só poderá ser realizada no pós-operatório.

Dessa forma, podemos supor que essas duas medidas são importantes e complementares na avaliação do prognóstico motor. A principal limitação do estudo foi o

número reduzido de pacientes. Nessa série, a análise foi baseada em testes estatísticos não paramétricos. É fundamental que o tema seja cada vez mais estudado e aguardamos mais trabalhos da comunidade científica para a comparação de resultados.

Outro tópico importante para se destacar, foi a realização bem sucedida da medida do LMA utilizando o dinamômetro no auxílio a contração muscular sustentada na paciente 7. O dispositivo permitiu um apoio e contra resistência para a contração da mão. Além disso, o médico que realizou a EMTn (Prof. Dr. Egas Moniz) e a paciente puderam visualizar mais facilmente o valor da contração que estava sendo realizada. A visualização foi feita olhando o valor em quilos na tela do dinamômetro. Se o valor estivesse abaixo do calculado, pedíamos para a paciente aumentar a contração. Se o valor estivesse acima do calculado, pedíamos para a paciente diminuir a força realizada. Nesse caso, pudemos contornar o problema de acompanhar a linha de base da EMG que apresentava muitos artefatos. Esse caso foi submetido a publicação devido à falta de dados precisos e padronizados sobre como medir o LMA, além da falta de um instrumento de apoio que facilite a contração sustentada (ANEXO C).

6.5 **Outras variáveis eletrofisiológicas medidas**

A evolução da força ao longo do tempo seguiu o padrão esperado. Avaliando a média das forças do dinamômetro entre os pacientes, pudemos perceber que na primeira semana de pós-operatório, houve uma redução de 17,75kgf para 11,71kgf. Na terceira semana, houve um incremento da média para 12,46kgf. Talvez, se o tempo de acompanhamento fosse maior, haveria um aumento mais significativo da força para níveis próximos dos valores pré-operatórios.

Quanto à evolução do LMR no hemisfério com o tumor cerebral no pré-operatório, a média foi de 81,25%. Observamos um aumento para 85,5% e 84% na 1ª e 3ª semana de pós-operatório, porém sem significância estatística. Um possível fator causal poderia ser o aumento das doses de medicações antiepilépticas com a intenção de prevenir crises, porém nenhum paciente aumentou a dose dessas medicações.

Como previsto, o PEM no hemisfério não afetado sofreu pouca mudança com médias de 86,12%, 89,88% e 83,5% no pré-operatório, 1ª semana e 3ª semana de pós-operatório

respectivamente. O valor p foi de 0,417. A principal hipótese é de não ter havido mudanças, pois, não houve manipulação cirúrgica ou contato com o tumor nessa região.

CONCLUSÃO

O planejamento pré-operatório dos neurocirurgiões que tiveram acesso ao mapeamento motor com a EMTn foi diferente dos neurocirurgiões sem esses dados. O planejamento pré-operatório da maioria dos neurocirurgiões se modificou de alguma forma após o conhecimento do mapeamento da área motora com a EMTn.

Nesse estudo, quanto menor foi a distância entre o *hotspot* e o tumor, maior foi a força encontrada na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório. A presença de PEMs do PID na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório se correlacionou com um melhor prognóstico motor no membro superior contralateral. A ausência de PEM na 1ª e 3ª semanas de pós-operatório significou a ausência completa de movimentos e portanto, um pior prognóstico motor no pós-operatório.

A EMTn foi útil como ferramenta pré e pós-operatória no tratamento neurocirúrgico de pacientes com tumores cerebrais adjacentes à área motora, especialmente, no planejamento pré-operatório e na avaliação do prognóstico motor. A informação na literatura sobre a avaliação do prognóstico motor neurocirúrgico através da EMTn é escassa, sendo necessária sua validação através de mais estudos acerca desse tema.

REFERÊNCIAS

1. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet. 1985 May 11;1(8437):1106–7.

2. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Panizza M, Nilsson J, Roth BJ, Hallett M. Optimal focal transcranial magnetic activation of the human motor cortex: effects of coil orientation, shape of the induced current pulse, and stimulus intensity. J Clin Neurophysiol. 1992 Jan;9(1):132–6.

3. Krings T, Buchbinder BR, Butler WE, Chiappa KH, Jiang HJ, Cosgrove GR, et al. Functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation: complementary approaches in the evaluation of cortical motor function. Neurology. 1997 May;48(5):1406–16.

4. Krings T, Chiappa KH, Foltys H, Reinges MH, Cosgrove GR, Thron A. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. Neurosurg Rev. 2001 Dec;24(4):171–9.

5. Krings T, Foltys H, Reinges MH, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for presurgical planning--correlation with functional MRI. Minim Invasive Neurosurg. 2001 Dec;44(4):234–9.

6. Levy WJ, Amassian VE, Schmid UD, Jungreis C. Mapping of motor cortex gyral sites non-invasively by transcranial magnetic stimulation in normal subjects and patients. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl. 1991;43:51–75.

7. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neurology. 1991 May;41(5):697–702.

8. Dell'Osso B, D'Urso N, Castellano F, Ciabatti M, Altamura AC. Long-Term Efficacy After Acute Augmentative Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Bipolar Depression: A 1-Year Follow-Up Study. The Journal of ECT. 2011 Jun;27(2):141–4.

9. Guo Q, Li C, Wang J. Updated Review on the Clinical Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatric Disorders. Neuroscience Bulletin. 2017 Dec;33(6):747–56.

10. Habib S, Hamid U, Jamil A, Zainab AZ, Yousuf T, Habib S, et al. Transcranial Magnetic Stimulation as a Therapeutic Option for Neurologic and Psychiatric Illnesses. Cureus [Internet]. 2018 Oct 16 [cited 2019 Jun 28]; Available from: https://www.cureus.com/articles/14561-transcranial-magnetic-stimulation-as-a-therapeutic-option-for-neurologic-and-psychiatric-illnesses

11. Herwig U, Schönfeldt-Lecuona C, Wunderlich AP, von Tiesenhausen C, Thielscher A, Walter H, et al. The navigation of transcranial magnetic stimulation. Psychiatry Research: Neuroimaging. 2001 Nov;108(2):123–31.

12. Lawson McLean A, Frank S, Zafar N, Waschke A, Kalff R, Reichart R. Time course of the response to navigated repetitive transcranial magnetic stimulation at 10 Hz in chronic neuropathic pain. Neurological Research. 2018 Jul 3;40(7):566–74.

13. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain. 1994 Aug;117 (Pt 4):847–58.

14. Krieg SM, Lioumis P, Mäkelä JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. Acta Neurochirurgica. 2017 Jul;159(7):1187–95.

15. Paiva W, Okada, Soares, Cabrera, Teixeira. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2012 May;8:197-201.

16. Picht T, Schulz J, Hanna M, Schmidt S, Suess O, Vajkoczy P. Assessment of the Influence of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgical Planning for Tumors in or Near the Motor Cortex: Neurosurgery. 2012 May;70(5):1248–57.

17. Takahashi S, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors. Neurosurgical Focus. 2013 Apr;34(4):E3.

18. Krieg SM, Sollmann N, Obermueller T, Sabih J, Bulubas L, Negwer C, et al. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation. BMC Cancer [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Jun 28];15(1). Available from: http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-015-1258-1

19. Seidel K, Häni L, Lutz K, Zbinden C, Redmann A, Consuegra A, et al. Postoperative navigated transcranial magnetic stimulation to predict motor recovery after surgery of tumors in motor eloquent areas. Clinical Neurophysiology. 2019 Jun;130(6):952–9.

20. Takakura T, Muragaki Y, Tamura M, Maruyama T, Nitta M, Niki C, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for glioma removal: prognostic value in motor function recovery from postsurgical neurological deficits. Journal of Neurosurgery. 2017 Oct;127(4):877–91.

21. Raffa G, Scibilia A, Conti A, Ricciardo G, Rizzo V, Morelli A, et al. The role of navigated transcranial magnetic stimulation for surgery of motor-eloquent brain tumors: a systematic review and meta-analysis. Clinical Neurology and Neurosurgery. 2019 May;180:7–17.

22. Kronenburg A, van Doormaal T, van Eijsden P, van der Zwan A, Leijten F, Han KS. Surgery for a giant arteriovenous malformation without motor deterioration: preoperative transcranial magnetic stimulation in a non-cooperative patient. Journal of Neurosurgery: Pediatrics. 2014 Jul;14(1):38–42.

23. Silva Paiva W, Marcolin MA, Bor-Seng-Shu E, Gadelha Figueiredo E, Jacobsen Teixeira M, Fonoff E. Navigated transcranial magnetic stimulation in preoperative planning for the treatment of motor area cavernous angiomas. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2013 Dec;9:1885-1888.

24. Araújo HA, Iglesio RF, Correia GS de C, Fernandes DTRM, Galhardoni R, Teixeira MJ, et al. Estimulação magnética transcraniana e aplicabilidade clínica: perspectivas na conduta terapêutica neuropsiquiátrica. Revista de Medicina. 2011 Mar 1;90(1):3.

25. Conway N, Wildschuetz N, Moser T, Bulubas L, Sollmann N, Tanigawa N, et al. Cortical plasticity of motor-eloquent areas measured by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with glioma. Journal of Neurosurgery. 2017 Nov;127(5):981–91.

26. Forster M-T, Hattingen E, Senft C, Gasser T, Seifert V, Szelényi A. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation and Functional Magnetic Resonance Imaging: Advanced Adjuncts in Preoperative Planning for Central Region Tumors: Neurosurgery. 2011 May;68(5):1317–25.

27. Hendrix P, Senger S, Griessenauer CJ, Simgen A, Schwerdtfeger K, Oertel J. Preoperative navigated transcranial magnetic stimulation in patients with motor eloquent lesions with emphasis on metastasis: Preoperative Navigated Transcranial Magnetic Stimulation. Clinical Anatomy. 2016 Oct;29(7):925–31.

28. Krieg SM, Picht T, Sollmann N, Bährend I, Ringel F, Nagarajan SS, et al. Resection of Motor Eloquent Metastases Aided by Preoperative nTMS-Based Motor Maps—Comparison of Two Observational Cohorts. Frontiers in Oncology [Internet]. 2016 Dec 21 [cited 2019 Jun 28];6. Available from: http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fonc.2016.00261/full

29. Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. Operative Neurosurgery. 2009 Dec;65:(6 Suppl):93–8; discussion 98-9.

30. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. Neuron. 2007 Jul;55(2):187–99.

31. Müller K, Hömberg V, Lenard H-G. Magnetic stimulation of motor cortex and nerve roots in children. Maturation of cortico-motoneuronal projections. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section. 1991 Feb;81(1):63–70.

32. Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, Shin Y, Kulchytska N, Meyer B, et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. Clinical Neurophysiology. 2016 Mar;127(3):1895–900.

33. Vidal-Dourado M, Conforto AB, Caboclo LOSF, Scaff M, Guilhoto LM de FF, Yacubian EMT. Magnetic Fields in Noninvasive Brain Stimulation. The Neuroscientist. 2014 Apr;20(2):112–21.

34. Mottelay PF. On the loadstone and magnetic bodies, and on the great magnet the earth; a new physiology, demonstrated with many arguments and experiments— translation of Gilbert W, De Magnete, Magneticisque Corporibus, et de Magno Magnete Tellure. New York, NY; 1893. 491 p.

35. Arnold B, Potamian B. The letter of Petrus Peregrinus on the magnet, AD: 1269. New York, NY: McGraw; 1904. 78 p.

36. Romagnosi D. Ristretto de' Foglietti Universal. Gazetta di Trento. 1802 Aug 3.

37. Althaus J. A treatise on medical electricity, theoretical and practical; and its use in the treatment of paralysis, neuralgia and other diseases. Philadelphia, PA: Lindsay & Blakiston; 1860. 354 p.

38. Ampère AM. Mémoire présenté à l'Académie royale des sciences, le 2 octobre 1820 où se trouve compris le résumé de ce qui avait été lu à la même Académie les 18 et 25 septembre 1820, sur les effets des courants électriques. Suite du mémoire sur l'action mutuelle entre deux courants électriques, un courant électrique et un aimant ou le globe terrestre, et entre deux aimants. Annales de chimie et de physique. 1820;15:59–74, 170–218.

39. Ampère AM. Théorie des Phénomènes Électro- Dynamiques Uniquement Déduite de l'Éxperience (1883). 12th edition. Paris, France: Hermann Librarie; 1826. 170 p.

40. Haüy A. Traité Élémentaire De Physique. Paris, France: Libraire Pour Les Sciences, Huzard-Courcier; 1821. 144 p.

41. Faraday M. Experimental researches in electricity. Trans R Soc Lond. 1832;122:125–62.

42. Kaempffert W. Joseph Henry: His Life and Work, by Thomas Coulson [book review]. Am Hist Rev. 1950;56:134–5.

43. Lenz HE. Ueber die Bestimmung der Richtung durch elektodyanamische Vertheilung erregten galvanischen Ströme. Ann Phys Chem. 1834;31:483–94.

44. Ampère AM. Exposé des nouvelles découvertes sur l'electricité et le magnetisme. Paris, France: Méquignon- Marvis; 1822. 92 p.

45. Barral M. Oeuvres completes de François Arago. Paris, France: Baudry éditeur. Vol. 4. Paris, France: Baudry éditeur; 1854. 423 p.

46. Sturgeon W. Improved electro-magnetic apparatus. Trans Soc Arts. 1825;43:37–41.

47. Henry J. On some modifications of the electro-magnetic apparatus (1827). Transactions of Albany Institute. Albany, NY: Websters & Skinners; 1830. 25 p.

48. Henry J. On the application of the principle of the gal- vanic multiplier to electro-magnetic apparatus, and also to the development of great magnetic power in soft iron, with a small galvanic element (1828). Am J Sci Arts. 1831;19:400–8.

49. Pixii H. Nouveaux appareils électro-magné- tiques: pour lesquels l'Académie royale des sciences, décerné un prix à M. Pixii (Hippolyte). Paris, France: impr. de Bachelier; 1832.

50. Kellaway P. The part played by the electric fish in the early history of bioelectricity and electrotherapy. The William Osler Medal essay. Bull Hist Med. 1946;20:112–37.

51. Aldini G. Essai théorique et expérimental sur le galvanisme, avec une série d'expériences faites devant des commissaires de l'Institut national de France, et en divers amphithéâtres anatomiques de Londres. Paris, France. Fournier Fils; 1804.

52. Bartholow R. Experimental investigations into the functions of the human brain. Am J Med Sci. 1874;67:305–13.

53. Bartholow R. Experiments on the functions of the human brain (letter to editor). Br Med J. 1874;1:727.

54. Sciamanna E. Fenomeni prodotti dall'applicazione della corrente elettrica sulla dura madre e modificazione del polso cerebrale. Ricerche sperimentali sull'uomo, Atti della R. Accademia dei Lincei. Accademia dei Lincei Memorie della Classe di scienze Fisiche, Matematiche e Naturali. 1882;13:25–34.

55. Contreras N, Crocco M. Historia y recepción del redescu- brimiento (1985) de la proeza médica de Alberto Alberti (1883), luego Primario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Electroneurobiología. 2005;13:3–12.

56. Shepley H, McGregor J. The clinical applications of elec- trically induced convulsions. Proc R Soc Med. 1940;33:267–74.

57. Gualtierotti T, Paterson AS. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex. J Physiol. 1954;125:278–91.

58. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and the functional anatomy of the human brain. Oxford, England: Little, Brown & Co.; 1954.

59. Brindley G, Lewin W. The sensations produced by electrical stimulation of the visual cortex. J Physiol. 1968;196:479–93.

60. Holdefer R, Sadleir R, Russell M. Predicted current den- sities in the brain during transcranial electrical stimulation. Clin Neurophysiol. 2006;117:1388–97.

61. Merton P, Morton H. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature. 1980;285:227.

62. d'Arsonval J. Action physiologique de courants alternatifs á grande fréquence. Arch Physiol Norm et Pathol. 1893;5:401–8, 780–90.

63. Barker A. Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks. PhD thesis. University of Sheffield, UK; 1976. 60 p.

64. Barker A, Brown B, Freeston I. Determination of the distribution of conduction velocities in human nerve trunks. IEEE Trans Biomed Eng. 1979;26:76–81.

65. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Clin Neurophysiol. 2012 May;123(5):858–82.

66. Conforto AB, Marie SKN, Cohen LG, Scaff M. Estimulação Magnética Transcraniana. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(1): 146-52.

67. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. Biol Psychiatry. 2000 Dec 15;48(12):1133–41.

68. Nieminen JO, Koponen LM, Ilmoniemi RJ. Experimental Characterization of the Electric Field Distribution Induced by TMS Devices. Brain Stimulation. 2015 May;8(3):582–9.

69. Rotem A, Neef A, Neef NE, Agudelo-Toro A, Rakhmilevitch D, Paulus W, et al. Solving the Orientation Specific Constraints in Transcranial Magnetic Stimulation by Rotating Fields. Chambers C, editor. PLoS ONE. 2014 Feb 5;9(2):e86794.

70. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A Coil Design for Transcranial Magnetic Stimulation of Deep Brain Regions. Journal of Clinical Neurophysiology. 2002 Aug 1;19(4):361–70.

71. Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. Brain Stimulation. 2013 Jan;6(1):1–13.

72. Davila-Pérez P, Jannati A, Fried PJ, Cudeiro Mazaira J, Pascual-Leone A. The Effects of Waveform and Current Direction on the Efficacy and Test–Retest Reliability of Transcranial Magnetic Stimulation. Neuroscience. 2018 Nov;393:97–109.

73. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. Clinical Neurophysiology. 2001 Feb;112(2):250–8.

74. Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Insola A, Pilato F, Saturno E, et al. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. Experimental Brain Research. 2001 Nov 1;141(1):121–7.

75. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Device and Foundational Techniques. In: Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A, editors. Transcranial Magnetic Stimulation [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2019 Jun 28]. p. 3–13. Available from: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0879-0_1

76. Cadwell J. Principles of magnetoelectric stimulation. In: Chokroverty S, editor. Magnetic stimulation in clinical neurophysiology. Boston, MA: Butterworths; 1990. 28 p.

77. Mills KR, Nithi KA. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. Muscle Nerve. 1997 May;20(5):570–6.

78. Rossini PM, Desiato MT, Caramia MD. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. Brain Res. 1992 Oct 9;593(1):14–9.

79. Triggs WJ, Calvanio R, Macdonell RA, Cros D, Chiappa KH. Physiological motor asymmetry in human handedness: evidence from transcranial magnetic stimulation. Brain Res. 1994 Feb 14;636(2):270–6.

80. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. Lancet. 1996 Jul 27;348(9022):233–7.

81. Topka H, Mescheriakov S, Boose A, Kuntz R, Hertrich I, Seydel L, et al. A cerebellar-like terminal and postural tremor induced in normal man by transcranial magnetic stimulation. Brain. 1999 Aug;122 (Pt 8):1551–62.

82. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1992 Oct;85(5):291–301.

83. Kesar TM, Stinear JW, Wolf SL. The use of transcranial magnetic stimulation to evaluate cortical excitability of lower limb musculature: Challenges and opportunities. Restorative Neurology and Neuroscience. 2018 May 14;36(3):333–48.

84. Klooster DCW, de Louw AJA, Aldenkamp AP, Besseling RMH, Mestrom RMC, Carrette S, et al. Technical aspects of neurostimulation: Focus on equipment, electric field modeling, and stimulation protocols. Neurosci Biobehav Rev. 2016 Jun;65:113–41.

85. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol. 2015 Jun;126(6):1071–107.

86. Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, Machii K, Furubayashi T, Mochizuki H, et al. Predominant activation of I1-waves from the leg motor area by transcranial magnetic stimulation. Brain Res. 2000 Mar 17;859(1):137–46.

87. Di Lazzaro V, Rothwell JC. Corticospinal activity evoked and modulated by non-invasive stimulation of the intact human motor cortex. J Physiol (Lond). 2014 Oct 1;592(19):4115–28.

88. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. J Neurosci Methods. 1997 Jun 27;74(2):113–22.

89. Wolf SL, Butler AJ, Campana GI, Parris TA, Struys DM, Weinstein SR, et al. Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. Clin Neurophysiol. 2004 Aug;115(8):1740–7.

90. Ngomo S, Leonard G, Moffet H, Mercier C. Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. Journal of Neuroscience Methods. 2012 Mar;205(1):65–71.

91. Hassanlouei H, Sundberg CW, Smith AE, Kuplic A, Hunter SK. Physical activity modulates corticospinal excitability of the lower limb in young and old adults. Journal of Applied Physiology. 2017 Aug;123(2):364–74.

92. Lebon F, Byblow WD, Collet C, Guillot A, Stinear CM. The modulation of motor cortex excitability during motor imagery depends on imagery quality: Imagery quality and corticomotor excitability. European Journal of Neuroscience. 2012 Jan;35(2):323–31.

93. Rozand V, Senefeld JW, Sundberg CW, Smith AE, Hunter SK. Differential effects of aging and physical activity on corticospinal excitability of upper and lower limb muscles. Journal of Neurophysiology. 2019 Jul;122(1):241–50.

94. Temesi J, Gruet M, Rupp T, Verges S, Millet GY. Resting and active motor thresholds versus stimulus–response curves to determine transcranial magnetic stimulation intensity in quadriceps femoris. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation. 2014;11(1):40.

95. Gerard IJ, Kersten-Oertel M, Petrecca K, Sirhan D, Hall JA, Collins DL. Brain shift in neuronavigation of brain tumors: A review. Medical Image Analysis. 2017 Jan;35:403–20.

96. Julkunen P, Säisänen L, Danner N, Niskanen E, Hukkanen T, Mervaala E, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. NeuroImage. 2009 Feb;44(3):790–5.

97. Zhou L, Guo Z, Xing G, Peng H, Cai M, Chen H, et al. Antidepressant Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Prefrontal Cortex of Parkinson's Disease Patients With Depression: A Meta-Analysis. Frontiers in Psychiatry [Internet]. 2019 Jan 29 [cited 2019 Jun 28];9. Available from: https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyt.2018.00769/full

98. Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. Journal of Neurosurgery. 2012 Aug;117(2):354–62.

99. Krieg SM, Shiban E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. Journal of Neurosurgery. 2012 May;116(5):994–1001.

100. Paggiaro A, Birbaumer N, Cavinato M, Turco C, Formaggio E, Del Felice A, et al. Magnetoencephalography in Stroke Recovery and Rehabilitation. Frontiers in Neurology [Internet]. 2016 Mar 31 [cited 2019 Jun 28];7. Available from: http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fneur.2016.00035/abstract

101. Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rosler J, Niraula B, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. Neuro-Oncology. 2014 Oct 1;16(10):1365–72.

102. Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, et al. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. Neuro-Oncology. 2014 Sep 1;16(9):1274–82.

103. Raffa G, Conti A, Scibilia A, Cardali SM, Esposito F, Angileri FF, et al. The Impact of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking of the Corticospinal Tract Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgery of Motor-Eloquent Brain Lesions. Neurosurgery. 2018 Oct 1;83(4):768–82.

104. Sollmann N, Meyer B, Krieg SM. Implementing Functional Preoperative Mapping in the Clinical Routine of a Neurosurgical Department: Technical Note. World Neurosurgery. 2017 Jul;103:94–105.

105. Epstein CM, Meador KJ, Loring DW, Wright RJ, Weissman JD, Sheppard S, et al. Localization and characterization of speech arrest during transcranial magnetic stimulation. Clinical Neurophysiology. 1999 Jun 1;110(6):1073–9.

106. Michelucci R, Valzania F, Passarelli D, Santangelo M, Rizzi R, Buzzi AM, et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and hemispheric language dominance: usefulness and safety in epilepsy. Neurology. 1994 Sep;44(9):1697–700.

APÊNDICE A – Modelo do termo de consentimento pré-operatório dos pacientes submetidos a estimulação magnética transcraniana navegada no HUPE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo prognóstico da função motora em pacientes com tumores cerebrais submetidos ao mapeamento cortical pré e pós-operatório com a estimulação magnética transcraniana navegada (nTMS)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido(a) ou esta sendo atendido(a) nesta instituição e teve diagnóstico ou suspeita de um tipo de tumor cerebral perto da área motora. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as conseqüências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa se houver alguma dúvida. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O propósito desta pesquisa é utilizar o mapeamento cerebral antes de depois da cirurgia e comparar com o resultado cirúrgico quanto a sequelas motoras. Esta pesquisa poderá ajudar futuramente outros pacientes no planejamento da cirurgia e evitar danos neurológicos.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Será realizado o mapeamento antes e depois da cirurgia no laboratório de estimulação elétrica do sistema nervoso (LabEEL), localizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), endereço Boulevard 28 de setembro, número 77, 4º andar, enfermaria da Neurocirurgia, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ.

O procedimento é realizado através de uma bobina, com um pulso eletromagnético. Um sistema de computador será empregado para registrar os pontos do crânio com as imagens da ressonância. Dessa forma, será possível determinar com precisão a região cerebral onde serão aplicados os pulsos. Através dos pulsos, será realizado o mapeamento cerebral para ser utilizado na cirurgia.

Serão realizados 3 estudos de mapeamento com o nTMS: antes da cirurgia, 1 semana após a cirurgia e 3 semanas após a cirurgia. Apenas 1 médico especialista em eletrofisiologia e chefe do LabEEL-UERJ fará o exame. O registro funcional será realizado colocando um eletrodo de superfície nos músculos da mão. De acordo com a localização do tumor outros grupos musculares poderão ser analisados, como os músculos dos braços, pernas e cabeça. Estando o paciente em repouso e posição confortável com os braços e cabeça apoiados, e com um dispositivo no ouvido, a bobina será posicionada na cabeça.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado(a) por sua participação e esta pesquisa poderá não poderá oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de tumor possam beneficiar outros pacientes.

RISCOS

O mapeamento cortical com o nTMS é um método não invasivo e seguro. Não há relato de risco para os pacientes. A administração dos pulsos para avaliação motora é bem tolerada.

O mapeamento já é realizado em modernos centros internacionais de neurocirurgia oncológica.

CUSTOS

Se você concordar com essa pequisa e com o uso das informações do seu prontuário como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa.

Você e, eventualmente o/a seu/sua acompanhante não serão reembolsados pelas suas despesas com transporte e alimentação para cada dia de consulta da pesquisa, ou seja, todos os seus gastos para estar no centro de pesquisa e se alimentar nos dias das visitas não serão reembolsados.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados sem sua identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Não há risco de danos adicionais com a sua participação nesta pesquisa. O seu tratamento e acompanhamento médico permanecerá inalterado independente de sua participação ou não nesta pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados para a sua pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto no telefone (21) 2868-8427 de 10:00 as 17:00. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPE, que é formado por profissionais de diferentes áreas, e que revisam os projetos de pesquisa que envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/ / Data
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/ / Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/ / Data

APÊNDICE B – Modelo do termo de consentimento pré-operatório dos pacientes submetidos a estimulação magnética transcraniana navegada no INCA

INCA
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Estudo prognóstico da função motora em pacientes com tumores cerebrais submetidos ao mapeamento cortical pré e pós-operatório com a estimulação magnética transcraniana navegada (nTMS)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido(a) ou esta sendo atendido(a) nesta instituição e teve diagnóstico ou suspeita de um tipo de tumor cerebral perto da área motora. Para que você possa decidir se quer participar ou não, precisa conhecer os benefícios, os riscos e as conseqüências pela sua participação.

Este documento é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tem esse nome porque você só deve aceitar participar desta pesquisa depois de ter lido e entendido este documento. Leia as informações com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa se houver alguma dúvida. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com a pessoa responsável por obter este consentimento, para maiores esclarecimentos.

Após receber todas as informações, e todas as dúvidas forem esclarecidas, você poderá fornecer seu consentimento por escrito, caso queira participar.

PROPÓSITO DA PESQUISA

O propósito desta pesquisa é utilizar o mapeamento cerebral antes de depois da cirurgia e comparar com o resultado cirúrgico quanto a sequelas motoras. Esta pesquisa poderá ajudar futuramente outros pacientes no planejamento da cirurgia e evitar danos neurológicos.

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Será realizado o mapeamento antes e depois da cirurgia no laboratório de estimulação elétrica do sistema nervoso (LabEEL), localizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), endereço Boulevard 28 de setembro, número 77, 4º andar, enfermaria da Neurocirurgia, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ.

O procedimento é realizado através de uma bobina, com um pulso eletromagnético. Um sistema de computador será empregado para registrar os pontos do crânio com as imagens da ressonância. Dessa forma, será possível determinar com precisão a região cerebral onde serão aplicados os pulsos. Através dos pulsos, será realizado o mapeamento cerebral para ser utilizado na cirurgia.

Serão realizados 3 estudos de mapeamento com o nTMS: antes da cirurgia, 1 semana após a cirurgia e 3 semanas após a cirurgia. Apenas 1 médico especialista em eletrofisiologia e chefe do LabEEL-UERJ fará o exame. O registro funcional será realizado colocando um eletrodo de superfície nos músculos da mão. De acordo com a localização do tumor outros grupos musculares poderão ser analisados, como os músculos dos braços, pernas e cabeça. Estando o paciente em repouso e posição confortável com os braços e cabeça apoiados, e com um dispositivo no ouvido, a bobina será posicionada na cabeça.

BENEFÍCIOS

Você não será remunerado(a) por sua participação e esta pesquisa poderá não poderá oferecer benefícios diretos a você. Se você concordar com o uso de suas informações e/ou do material do modo descrito acima, é necessário esclarecer que você não terá quaisquer benefícios ou direitos financeiros sobre eventuais resultados decorrentes desta pesquisa.

O benefício principal da sua participação é possibilitar que no futuro, com os resultados alcançados com esta pesquisa, o diagnóstico e o tratamento para esse tipo de tumor possam beneficiar outros pacientes.

RISCOS

O mapeamento cortical com o nTMS é um método não invasivo e seguro. Não há relato de risco para os pacientes. A administração dos pulsos para avaliação motora é bem tolerada.

O mapeamento já é realizado em modernos centros internacionais de neurocirurgia oncológica.

CUSTOS

Se você concordar com essa pesquisa e com o uso das informações do seu prontuário como descrito acima, você não terá quaisquer custos ou despesas (gastos) pela sua participação nessa pesquisa. Você não pagará por qualquer procedimento, medicação em estudo ou teste exigido como parte desta pesquisa.

Você e, eventualmente o/a seu/sua acompanhante não serão reembolsados pelas suas despesas com transporte e alimentação para cada dia de consulta da pesquisa, ou seja, todos os seus gastos para estar no centro de pesquisa e se alimentar nos dias das visitas não serão reembolsados.

CONFIDENCIALIDADE

Se você optar por participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidas de maneira confidencial e sigilosa. Seus dados somente serão utilizados sem sua identificação. Apenas os pesquisadores autorizados terão acesso aos dados individuais, resultados de exames e testes bem como às informações do seu registro médico. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em segredo.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Não há risco de danos adicionais com a sua participação nesta pesquisa. O seu tratamento e acompanhamento médico permanecerá inalterado independente de sua participação ou não nesta pesquisa.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo. Em caso de você decidir interromper sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados para a sua pesquisa será imediatamente interrompida.

ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ter acesso a qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele os discutirá com você. Se você tiver interesse, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela obtenção deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido lhe explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para responder às suas perguntas sempre que tiver novas dúvidas. Você terá garantia de acesso, em qualquer etapa da pesquisa, sobre qualquer esclarecimento de eventuais dúvidas e inclusive para tomar conhecimento dos resultados desta pesquisa. Neste caso, por favor, ligue para o Dr. Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto no telefone (21) 2868-8427 de 10:00 as 17:00. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPE, que é formado por profissionais de diferentes áreas, e que revisam os projetos de pesquisa que

envolvem seres humanos, para garantir os direitos, a segurança e o bem-estar de todos as pessoas que se voluntariam à participar destes.

Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi o propósito da solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim quais são procedimentos a serem realizados, riscos e a garantia de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso aos dados e de esclarecer minhas dúvidas.

Entendo que meu nome não será publicado e toda tentativa será feita para assegurar o meu anonimato. Concordo voluntariamente em participar desta pesquisa e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidade ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido.

Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar nesta pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/ / Data
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/ / Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/ / Data

APÊNDICE C – Modelo do termo de assentimento pré-operatório dos pacientes submetidos a estimulação magnética transcraniana navegada

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

TERMO DE ASSENTIMENTO
(Pacientes entre 12-18 anos)

Estudo prognóstico da função motora em pacientes com tumores cerebrais submetidos ao mapeamento cortical pré e pós-operatório com a estimulação magnética transcraniana navegada (nTMS)

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa porque foi atendido(a) ou esta sendo atendido(a) neste hospital e teve a descoberta de um tipo de tumor no cérebro perto da região que faz os movimentos dos braços e das pernas. Para você decidir se quer participar ou não, precisa conhecer as vantagens, os riscos da sua participação.

Leia o texto com atenção e converse com o pesquisador responsável e com a equipe da pesquisa se houver alguma pergunta. Caso haja alguma palavra ou frase que você não entenda, converse com o pesquisador, para maiores esclarecimentos.

Após receber todas as informações, e todas as perguntas forem esclarecidas, você poderá concordar por escrito, caso queira participar.

MOTIVO DA PESQUISA

O motivo desta pesquisa é utilizar o mapeamento cerebral para verificar se uma possível perda de força depois da cirurgia irá melhorar. Esta pesquisa poderá ajudar no futuro outros doentes no planejamento da cirurgia e evitar danos neurológicos.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

PROCEDIMENTOS DA PESQUISA

Será realizado o mapeamento antes e depois da cirurgia no laboratório de estimulação elétrica do sistema nervoso (LabEEL), localizado no Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), endereço Boulevard 28 de setembro, número 77, 4º andar, enfermaria da Neurocirurgia, Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ.

O procedimento é realizado através de um aparelho moderno que envia pulsos elétricos para a cabeça sem causar dor. Através dos pulsos, será realizado o mapeamento cerebral para ser utilizado na cirurgia e depois dela.

Serão realizados 3 estudos de mapeamento com o nTMS: antes da cirurgia, 1 semana após a cirurgia e 3 semanas após a cirurgia. Apenas o médico chefe do LabEEL-UERJ fará o exame. O registro será realizado colocando um adesivo indolor na mão. Poderão ser colocados adesivos em outros locais como braços, pernas e cabeça.

VANTAGENS

Você não ganhará dinheiro com a sua participação, e esta pesquisa poderá não oferecer vantagens diretas a você. A vantagem principal da sua participação é deixar que no futuro, com os resultados dessa pesquisa, o tratamento com esse material ajude outros doentes com o mesmo problema que o seu.

RISCOS

O mapeamento cortical é um método seguro. Não há relato de risco para os doentes. Os pulsos para avaliação da força não causa dor. O mapeamento já é realizado em modernos hospitais ao redor do mundo.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

CONFIDENCIALIDADE

Se você escolher participar desta pesquisa, as informações sobre a sua saúde e seus dados pessoais serão mantidos em segredo. Seus dados somente serão utilizados sem sua identificação.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

A sua participação é voluntária e a recusa em participar não terá quaisquer penalidades ou perda de vantagens aos quais você tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá não participar a qualquer momento. Em caso de você decidir parar sua participação na pesquisa, a equipe de pesquisadores deve ser comunicada e a coleta de dados para a sua pesquisa será imediatamente interrompida. O seu tratamento e acompanhamento médico ficará igual independente de sua participação ou não nesta pesquisa.

ACESSO AO RESULTADOS DE EXAMES

Você pode ver qualquer resultado relacionado à esta pesquisa. Estes resultados serão enviados ao seu médico e ele falará com você. Se você tiver vontade, você poderá receber uma cópia dos mesmos.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

A pessoa responsável pela pesquisa explicou claramente todas essas informações e ficou disponível para responder às suas perguntas sempre que quiser. Para qualquer outra pergunta, por favor, ligue para o Dr. Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto no telefone (21) 2868-8427 de 10:00 as 17:00. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do HUPE, que é formado por profissionais de diferentes áreas. Este termo está sendo elaborado em duas vias, sendo que uma via ficará com você e outra será arquivada com os pesquisadores responsáveis.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

CONSENTIMENTO

Li as informações acima e entendi a solicitação de permissão para o uso das informações contidas no meu registro médico. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Ficaram claros para mim o que será realizado, os riscos. Ficou claro também que a minha participação é livre de despesas e que tenho garantia de ver toda a pesquisa.

Entendo que meu nome não será mostrado para os outros. Concordo em participar desta pesquisa e poderei retirar a minha permissão a qualquer momento, sem perda de qualquer vantagem.

Eu concordo em participar da pesquisa.

Nome e Assinatura do participante	/ / Data
Nome e Assinatura do Responsável Legal/Testemunha Imparcial (quando pertinente)	/ / Data

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes desta pesquisa ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo mesmo. Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Assentimento deste paciente para a participação desta pesquisa.

Nome e Assinatura do Responsável pela obtenção do Termo	/ / Data

Rubrica do participante ou representante legal

Rubrica do investigador responsável

APÊNDICE D – Modelo da ficha de avaliação pré-operatória sem o mapeamento motor com a EMTn: formulário 1

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PGCM
Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Estudo do planejamento pré-operatório dos pacientes com tumores cerebrais submetidos ao mapeamento cortical com a estimulação magnética transcraniana navegada (EMTn)

Ficha de estratégia pré-operatória sem mapeamento com EMTn

Nome do avaliador:

Idade do avaliador: Data de início da atividade neurocirúrgica:

Identificação do paciente:

Idade: Sexo: Registro:

Quadro clínico resumido:

RM crânio com as características da lesão (T1 sem contraste, FLAIR, T2, T2* e T1 com contraste neuronavegação)

1) Localização anatômica: _____
2) Você entende que a lesão esta mais próxima a área motora, sensitiva ou ambas?_____
3) Tamanho 3 dimensões (mm):
   Ântero-posterior:_____;Látero-lateral:_____;Superior-inferior:_____
4) Você considera a lesão pequena, média ou grande (nota 0-10)?_____
5) Aspecto da lesão (sólido, cístico ou sólido-cístico; calcificação)
   _____
6) Infiltrativa x possui plano (0 sem plano; 10 com plano)?
   _____
7) O que você espera da vascularização: pouco, intermediária ou muito (nota 0-10)?
   _____
8) Provável tipo histológico:
   _____
9) Você acha o tumor agressivo? ( ) SIM ( )NÃO

Planejamento pré-operatório sem o mapeamento com EMTn

Detalhamento da técnica cirúrgica, incluindo:

a) Você indicaria uma abordagem neurocirúrgica?

( ) SIM ( ) NÃO

Se NÃO, por que? _____

b) Sítio da abordagem inicial

-local e tipo da incisão cutânea, tipo acesso ósseo: craniotomia, craniectomia ou trepanação?

_____

-local do início da dissecção tumoral ou corticectomia

_____

c) Metodologia da exérese tumoral

( )*Debulking*

( )dissecção periférica inicial

d)Grau de ressecção

-Ressecção total com margem, total sem margem, subtotal (<10ml de tumor residual), parcial (>10ml de tumor residual) ou biópsia

_____

e) Tempo estimado de microcirurgia - tempo principal?

_____

APÊNDICE E – Modelo da ficha de avaliação pré-operatória após o mapeamento motor com a EMTn: formulário 2

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PGCM
Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Estudo do planejamento pré-operatório dos pacientes com tumores cerebrais submetidos ao mapeamento cortical com a estimulação magnética transcraniana navegada (EMTn)

Ficha de estratégia pré-operatória após mapeamento EMTn

Nome do avaliador:

Idade do avaliador: Data de início da atividade neurocirúrgica:

Identificação do paciente:

Idade: Sexo: Registro:

Quadro clínico resumido:

RM crânio com as características da lesão (T1 sem contraste, FLAIR, T2, T2* e T1 com contraste neuronavegação) + mapeamento cerebral com o EMTn

- mapa com pontos coloridos e esparsos (> 50 μV)
- mapa reconstruído brainsurface com pontos de estímulo (> 50 μV)
- imagem de RM exportada para navegação
- marcação do hotspot FDI

1) Localização anatômica da lesão:
   _____

2) Você entende que a lesão esta mais próxima a área motora, sensitiva ou ambas?_____

Planejamento pré-operatório com o mapeamento com EMTn

Detalhamento da técnica cirúrgica, incluindo:

a) Você indicaria uma abordagem neurocirúrgica?

( ) SIM ( ) NÃO

Se NÃO, por que? _____

b) Sítio da abordagem inicial

-local e tipo da incisão cutânea, tipo acesso ósseo: craniotomia, craniectomia ou trepanação?

_____

-local do início da dissecção tumoral ou corticectomia

_____

c) Metodologia da exérese tumoral

( )*Debulking*

( )dissecção periférica inicial

d) Grau de ressecção

-Ressecção total com margem, total sem margem, subtotal (<10ml de tumor residual), parcial (>10ml de tumor residual) ou biópsia

_____

e) Tempo estimado de microcirurgia - tempo principal?

_____

f) Os pontos que evocam atividade muscular marcados pelo EMTn estão dentro da sua área de atuação cirúrgica? ( ) SIM ( ) NÃO

g) Você se sentiu mais seguro em executar seu planejamento com a informação obtida com o EMTn? ( ) SIM ( ) NÃO

h) Você acha que modificou seu planejamento pré-operatório após o mapeamento cerebral? ( ) SIM ( ) NÃO

i) Influência do EMTn no seu planejamento pré-operatório:

( ) Mudou a indicação da cirurgia - 7
( ) Mudou a extensão da exérese - 6
( ) Modificou a abordagem pré-operatória (incisão, craniotomia, dissecção) - 5
( ) Ficou mais atento às áreas de risco - 4
( ) Adicionou conhecimento mas não foi utilizado - 3
( ) Somente confirmou a anatomia esperada - 2
( ) Não adicionou informações úteis - 1

APÊNDICE F – Modelo da ficha de avaliação pré-operatória com na RM de crânio completa e o mapeamento motor com a EMTn – formulário 3

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas – PGCM
Instituto Nacional de Câncer (INCA)

Estudo do planejamento pré-operatório dos pacientes com tumores cerebrais submetidos ao mapeamento cortical com a estimulação magnética transcraniana navegada (EMTn)

Ficha de estratégia pré-operatória RM + mapeamento EMTn

Nome do avaliador:

Idade do avaliador: Data de início da atividade neurocirúrgica:

Identificação do paciente:

Idade: Sexo: Registro:

Quadro clínico resumido:

RM crânio com as características da lesão (T1 sem contraste, FLAIR, T2, T2* e T1 com contraste neuronavegação) + mapeamento cerebral com o EMTn

1) Localização anatômica: _____
2) Você entende que a lesão esta mais próxima a área motora, sensitiva ou ambas?_____
3) Tamanho 3 dimensões (mm):
   Ântero-posterior:_____;Látero-lateral:_____;Superior-inferior:_____
4) Você considera a lesão pequena, média ou grande (nota 0-10)?_____
5) Aspecto da lesão (sólido, cístico ou sólido-cístico; calcificação)
   _____
6) Infiltrativa x possui plano (0 sem plano; 10 com plano)?
   _____
7) O que você espera da vascularização: pouco, intermediária ou muito (nota 0-10)?
   _____
8) Provável tipo histológico:
   _____
9) Você acha o tumor agressivo? ( ) SIM ( ) NÃO

Planejamento pré-operatório com o mapeamento com EMTn

Detalhamento da técnica cirúrgica, incluindo:

a) Você indicaria uma abordagem neurocirúrgica?

( ) SIM ( ) NÃO

Se NÃO, por que? _____

b) Sítio da abordagem inicial

-local e tipo da incisão cutânea, tipo acesso ósseo: craniotomia, craniectomia ou trepanação?

_____

-local do início da dissecção tumoral ou corticectomia

_____

c) Metodologia da exérese tumoral

( )*Debulking*

( )dissecção periférica inicial

d) Grau de ressecção

-Ressecção total com margem, total sem margem, subtotal (<10ml de tumor residual), parcial (>10ml de tumor residual) ou biópsia

_____

e) Tempo estimado de microcirurgia - tempo principal?

_____

f) Os pontos que evocam atividade muscular marcados pelo EMTn estão dentro da sua área de atuação cirúrgica? ( ) SIM ( ) NÃO

g) Você se sentiu mais seguro em executar seu planejamento com a informação obtida com o EMTn? ( ) SIM ( ) NÃO

h) Você acha que modificou seu planejamento pré-operatório após o mapeamento cerebral? ( ) SIM ( ) NÃO

i) Influência do EMTn no seu planejamento pré-operatório:

( ) Mudou a indicação da cirurgia - 7
( ) Mudou a extensão da exérese - 6
( ) Modificou a abordagem pré-operatória (incisão, craniotomia, dissecção) - 5
( ) Ficou mais atento às áreas de risco - 4
( ) Adicionou conhecimento mas não foi utilizado - 3
( ) Somente confirmou a anatomia esperada - 2
( ) Não adicionou informações úteis - 1

ANEXO A – Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa

UERJ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Mapeamento cortical pré e pós-operatório com estimulação magnética transcraniana neuronavegado (nTMS) em pacientes com tumores cerebrais

Pesquisador: Egas M. Caparelli Dáquer

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 84884218.0.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.581.129

Apresentação do Projeto:

O principal objetivo da neurocirurgia oncológica é a máxima ressecção cirúrgica possível associada a preservação neurológica funcional.

Atualmente, diversos dispositivos tecnológicos auxiliam o neurocirurgião com impacto direto no aumento da ressecção de diversos tipos de tumores

cerebrais. O mapeamento cerebral pré-operatório da área motora com a estimulação magnética transcraniana navegada, do inglês "navigated

transcranial magnetic stimulation" (nTMS), é considerado seguro, eficaz e possui uma boa correlação com o método de mapeamento

eletrofisiológico intra-operatório. Pacientes com tumores cerebrais tem uma alta incidência de comprometimento neurológico, e após o procedimento

cirúrgico, os déficits neurológicos podem se agravar, elevando a demanda por serviços de reabilitação, além de piorar a qualidade de vida. Esses

déficits podem ser temporários ou permanentes e não há na literatura um método estabelecido para prever o prognóstico desses pacientes. Ou seja,

o prognóstico é incerto após a cirurgia, causando insegurança ao paciente e ao neurocirurgião. Este projeto objetiva estudar o prognóstico da função

motora dos pacientes da unidade de neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), com tumores cerebrais adjacentes a área motora

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto pode ser realizado da forma como está apresentado. Diante do exposto e à luz da Resolução CNS nº466/2012, o projeto pode ser enquadrado na categoria – APROVADO.

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente, o CEP recomenda ao Pesquisador: Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e no termo de consentimento livre e esclarecido, para análise das mudanças; Informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa; O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que encaminhe relatórios parciais de andamento a cada 06 (seis) Meses da pesquisa e ao término, encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto; Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1041320.pdf	09/01/2018 17:25:20		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPedroHenrique.doc	09/01/2018 16:56:43	Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLEHUPE.doc	09/01/2018 16:55:05	Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	VinculoHUPENC.pdf	09/01/2018 16:53:42	Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto	Aceito
Folha de Rosto	Folhaderosto.pdf	09/01/2018 16:50:51	Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UERJ - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO/ UNIVERSIDADE DO

Continuação do Parecer: 2.581.129

RIO DE JANEIRO, 04 de Abril de 2018

Assinado por:
DENIZAR VIANNA ARAÚJO
(Coordenador)

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **E-mail:** cep.hupe.interno@gmail.com

ANEXO B – Aceite do artigo artigo científico *"Computed tomography-guided navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative brain motor mapping in brain lesion resection: A case report"*

ScientificScholar®
Knowledge is power
Publisher of Scientific Journals

www.surgicalneurologyint.com

Surgical Neurology International
Editor-in-Chief: Nancy E. Epstein, MD, NYU Winthrop Hospital, Mineola, NY, USA.
SNI: Neurosurgical Developments on the Horizon **Editor**
Michel Kliot, MD
UCSF Medical CenterSan Francisco, CA 94143, USA

SNI
Open Access

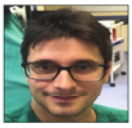
Case Report

Computed tomography-guided navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative brain motor mapping in brain lesion resection: A case report

Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto[1], Flavio Nigri[1,2], Egas Moniz Caparelli-Dáquer[2,3], Jucilana dos Santos Viana[1]

[1]Department of Surgical Specialties, [3]Nervous System Electric Stimulation Laboratory (LabEEL), Neurosurgery Teaching and Assistance Unit, Pedro Ernesto University Hospital, [2]Department of Physiological Sciences, Roberto Alcântara Gomes Biology Institute, Rio de Janeiro State University, Rio de Janeiro, RJ, Brazil.

E-mail: *Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto - pedrohcfp@gmail.com; Flavio Nigri - flavionigri@gmail.com; Egas Moniz Caparelli-Daquer - egas.caparelli@gmail.com; Jucilana dos Santos Viana - jucilanaviana@gmail.com



***Corresponding author:**
Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto,
Blv 28 de Setembro 77,
Sala 442, Rio de Janeiro,
20.551-030 RJ, Brazil.

pedrohcfp@gmail.com

Received : 28 March 19
Accepted : 03 May 19
Published :

DOI
***

Quick Response Code:

ABSTRACT

Background: Navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) is a well establish a noninvasive method for preoperative brain motor mapping. We commonly use magnetic resonance imaging (MRI) to supply the nTMS system. In some cases, MRI is not possible or available, and the use of computed tomography (CT) is necessary. We present the first report describing the association of CT and nTMS motor mapping for brain lesion resection.

Clinical Presentation: CT imaging of a 59-year-old man suffering from acquired immune deficiency syndrome for 17 years, presenting with seizure and right hemiparesis, revealed a small single hypodense ring-enhancing lesion in the left central sulci suggesting cerebral toxoplasmosis. After 3 weeks of neurotoxoplasmosis treatment, due to four consecutive tonic-clonic seizures, a new CT scan was performed and showed no lesion changes. MRI was in maintenance at that time. Infectious diseases department suggested a brain lesion biopsy. Due to lesion's location, we decided to perform a presurgical nTMS motor mapping. After a small craniotomy, we could precisely locate and safely totally remove the lesion. The pathology report revealed a high suspicious toxoplasmosis pattern. The patient was discharged after 2 days and continued toxoplasmosis treatment. After 6 months follow-up, he showed no signs of any procedure-related deficits or radiological recurrence.

Conclusion: We report the feasibility and applicability of nTMS motor mapping using CT scan as an image source. It gives neurosurgeons another possibility to perform motor mapping for brain lesion removal, especially when MRI is not available or feasible.

Keywords: Brain biopsy, Brain lesion, Brain tumor, Computed tomography, Motor mapping, Navigated transcranial magnetic stimulation

INTRODUCTION

The imaging modality of choice in patients with brain lesions is magnetic resonance imaging (MRI).[15] Besides primary information on the size and localization of the tumor, especially MRI provides additional information about secondary phenomena such as mass effect, edema, hemorrhage, necrosis, and signs of increased intracranial pressure and with high tissue

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-Share Alike 4.0 License, which allows others to remix, tweak, and build upon the work non-commercially, as long as the author is credited and the new creations are licensed under the identical terms.
©2019 Published by Scientific Scholar on behalf of Surgical Neurology International

ANEXO C – Submissão do artigo artigo científico *" Measurement of active motor threshold using a dynamometer during navigated transcranial magnetic stimulation in a postoperative brain tumor patient: technical note*

Gmail Pedro Henrique Da Costa Ferreira Pinto <pedrohcfp@gmail.com>

RECEIPT ACKNOWLEDGMENT

1 mensagem

World Neurosurgery <eesserver@eesmail.elsevier.com> 23 de junho de 2019 21:04
Responder a: World Neurosurgery <WNEU@elsevier.com>
Para: pedrohcfp@gmail.com, pedrinhupp@hotmail.com

*** Automated email sent by the system ***

Dear Pedro,

Your submission entitled "Measurement of active motor threshold using a dynamometer during navigated transcranial magnetic stimulation in a postoperative brain tumor patient: technical note" has been received by World Neurosurgery.

You may check on the progress of your paper by logging in, as an author, to the Elsevier Editorial System. The URL is https://ees.elsevier.com/worldneurosurgery/.

Your username is: pedrohcfp@gmail.com
If you need to retrieve password details,
please go to: http://ees.elsevier.com/worldneurosurgery/automail_query.asp

You'll receive your official manuscript number by email shortly. Please use this manuscript number in all future correspondence regarding this manuscript.

Sincerely,

Edward C. Benzel, M.D.
Editor-in-Chief
World Neurosurgery

ANEXO D – Parecer da revisora da tese de doutorado

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

FORMULÁRIO: PARECER DE DISSERTAÇÃO/ TESE

Título: Estimulação magnética transcraniana navegada em pacientes com tumores cerebrais adjacentes a área motora: planejamento pré-operatório e avaliação do prognóstico motor

Aluno (a): Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto

Orientadores: Prof. Dr. Flávio Nigri
Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão-Dáquer

Por ocasião da emissão do parecer, deverão ser observados os seguintes aspectos:

a) Importância da tese e sua contribuição à área de conhecimento;

b) Avaliação do texto apresentado;
   b.1) Atualização do problema abordado;
   b.2) Metodologia empregada;
   b.3) Importância dos resultados obtidos;
   b.4) Pertinência da discussão realizada;
   b.5) Bibliografia utilizada;
   b.6) Adequação do resumo;
   b.7) Sugestões (quando couber);

c) Recomendação final da dissertação/ tese:

☐ Pode ser a mesma apresentada e defendida sem modificações;

☒ Apresentação e defesa devem ser antecedidas de pequenas modificações no texto, não havendo necessidade de nova avaliação;

☐ Modificações substanciais e/ou experimentos adicionais são necessários, após o que uma nova avaliação deverá ser feita;

☐ Deve ser rejeitada.

Revisor : Ana Heloisa de Medeiros

Data: 01/07/2019.

Assinatura: _____