

Instituto Nacional de Câncer – INCA
Seção de Neurocirurgia
Curso de aperfeiçoamento nos moldes fellow:
Neurocirurgia em oncologia

Projeto de pesquisa de doutorado referente ao trabalho de
conclusão de curso (TCC)

**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)**

Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto

Orientador:
Dr. Antonio Aversa Dutra do Souto



Faculdade de Ciências Médicas-UERJ

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - PGCM

Av. Prof. Manoel de Abreu 444, 2º andar

Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ 20550-170

Tel: (55-21) 2868-8488

e-mail: pgcm.uerj@gmail.com

PROJETO

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)

NÍVEL

MESTRADO

DOUTORADO

CANDIDATO

Pedro Henrique da Costa Ferreira Pinto

ORIENTADOR(ES)

Prof. Dr. Flavio Nigri e Prof. Dr. Egas Caparelli Moniz de Aragão Dáquer

LOCAL ONDE O PROJETO SERÁ DESENVOLVIDO

Hospital Universitário Pedro Ernesto e Instituto Nacional de Câncer

RESUMO 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. Após o procedimento cirúrgico os déficits neurológicos podem piorar e aumentar 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) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA), com tumores cerebrais adjacentes a área motora primária, submetidos ao mapeamento cortical pré e pós-operatório, através do nTMS em comparação com pacientes operados sem o mapeamento cortical.

JUSTIFICATIVA E FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O principal objetivo da neurocirurgia oncológica é a máxima ressecção cirúrgica possível associada a preservação neurológica funcional.¹ 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 gliomas e metástases cerebrais.^{2,3}

Atualmente, diversos dispositivos tecnológicos auxiliam o neurocirurgião com impacto direto no aumento da ressecção de diversos tipos de tumores cerebrais. Alguns exemplos são a microcirurgia associada a neuronavegação, uso do ácido 5-aminolevulínico (5-ALA), biópsia de congelação dos limites da área de ressecção, aspirador ultrassônico, entre outros.⁴ A estimulação cortical direta com o mapeamento e monitorização eletrofisiológica permanece como a técnica padrão ouro para a preservação da função neurológica funcional, porém devido ao alto custo e necessidade de equipe especializada no momento da cirurgia, o método dificilmente está disponível nos hospitais públicos.⁵

Com a evolução tecnológica, surgiram novos métodos de mapeamento cortical cerebral pré-operatório não invasivos como a ressonância magnética funcional, a magnetoencefalografia e a espectroscopia no infravermelho próximo, do inglês *near-infrared spectroscopy* (NIRS). A ressonância magnética funcional possui uma boa correlação em relação ao mapeamento cortical direto, porém é inferior em relação aos outros métodos, pois leva em consideração o fluxo sanguíneo cerebral e não a eletrofisiologia cerebral.⁶ A utilização da magnetoencefalografia e do NIRS na prática clínica ainda é restrita a poucos centros de pesquisa.⁷

Desde os bem sucedidos experimentos com humanos de Barker et al,⁸ a estimulação magnética transcraniana tem sido amplamente utilizada na prática médica. 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.^{9,10,11} Durante a estimulação, uma bobina magnética

induz um campo magnético transitório que penetra no crânio e induz uma campo elétrico no parênquima cerebral. Essa corrente é capaz de modular as atividades neuronais e localizar áreas cerebrais com significativa importância motora.¹²

Pacientes com tumores cerebrais tem uma alta incidência de comprometimento neurológico. Após o procedimento cirúrgico os déficits neurológicos podem se agravar, elevando a demanda por serviços de reabilitação, além de piorar a qualidade de vida.¹³ Os tumores adjacentes a área motora primária (giro pré-central), frequentemente cursam com hemiparesia ou hemiplegia.¹⁴ Esses déficits podem ser temporários ou permanentes, não havendo na literatura algum método estabelecido para prever o prognóstico desses pacientes. Ou seja, o prognóstico é incerto após a cirurgia, causando insegurança ao paciente e ao neurocirurgião.

Neste projeto, objetivamos estudar o prognóstico da função motora dos pacientes da unidade de neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e na seção de neurocirurgia do Instituto Nacional de Câncer (INCA), com tumores cerebrais adjacentes a área motora submetidos ao mapeamento cortical pré e pós-operatório com o nTMS em comparação com pacientes operados sem o mapeamento cortical (procedimento padrão dos serviços) e registrar as propriedades eletrofisiológicas pré e pós-operatórias das regiões corticais adjacentes a área motora primária através do nTMS para correlacionar tais dados com o prognóstico motor pós-operatório.

O estudo conta com a colaboração do Laboratório de Estimulação Elétrica do Sistema Nervoso (LabEEL) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) liderado pelo Prof. Dr. Egas Caparelli.

Objetivos

OBJETIVO GERAL:

Estudar os pacientes da Unidade de Neurocirurgia do HUPE e da seção de neurocirurgia do INCA, com tumores cerebrais adjacentes a área motora submetidos ao mapeamento cortical pré e pós-operatório com o nTMS em comparação com pacientes operados sem o mapeamento cortical.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1) REGISTRAR AS PROPRIEDADES ELETROFISIOLÓGICAS PRÉ E PÓS-OPERATORIAS DAS REGIÕES CORTICAIS ADJACENTES A ÁREA MOTORA PRIMÁRIA ATRAVÉS DO nTMS E CORRELACIONAR TAIS DADOS COM O PROGNÓSTICO MOTOR PÓS-OPERATÓRIO.
- 2) COMPARAR A FUNCIONALIDADE MOTORA PÓS-OPERATÓRIA RESULTANTE, NOS PACIENTES SUBMETIDOS AO MAPEAMENTO CORTICAL COM O nTMS, EM COMPARAÇÃO COM OS PACIENTES SUBMETIDOS A RESSECÇÃO CIRÚRGICA SEM O MAPEAMENTO.
- 3) IDENTIFICAR EVENTUAIS MUDANÇAS NA ESTRATÉGIA CIRÚRGICA EM DECORRÊNCIA DO BENEFÍCIO DO MAPEAMENTO CORTICAL COM O nTMS

DESENHO EXPERIMENTAL

HIPÓTESES

1) Os pacientes com tumores cerebrais próximos à área motora submetidos ao mapeamento cortical com nTMS pré e pós-operatório podem apresentar alterações na excitabilidade cortical capazes de predizer o prognóstico motor após o procedimento neurocirúrgico.

2) Os pacientes com tumores cerebrais localizados perto da área motora submetidos ao mapeamento cortical com nTMS pré-operatório podem se beneficiar de área de ressecção tumoral mais precisa que pacientes sem o mapeamento, e portanto, apresentarem melhor prognóstico motor.

3) O mapeamento cortical com nTMS pode alterar o planejamento pré-operatório dos pacientes com tumores cerebrais localizados perto da área motora.

MÉTODOS

- **DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de um estudo de intervenção, com alocação aleatória, dos pacientes com tumores cerebrais localizados perto da área motora submetidos ao mapeamento pré e pós-operatório com o nTMS e dos pacientes sem o mapeamento com o n TMS.

- **CRITÉRIOS DE INCLUSÃO**

Paciente a partir de 12 anos de idade, com um tumor cerebral em região adjacente a área motora primária cerebral, e indicação de abordagem neurocirúrgica sem contraindicações previstas nos critérios de exclusão.

- **CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Paciente com implante de dispositivo eletrônico e/ou metálico ferromagnético como marca-passo cardíaco e implante coclear. Pacientes com crises epilépticas múltiplas e refratárias ao controle farmacológico. Pacientes com sinais de mielopatia. Pacientes submetidos a nTMS que não apresentem potencial evocado motor na área de interesse, pois não seria possível realizar o mapeamento. Pacientes sem condições clínicas para abordagem neurocirúrgica também serão excluídos do estudo.

- **METODOLOGIA DA ANÁLISE DE DADOS**

Serão recrutados, de forma contínua, 30 pacientes com tumores cerebrais localizados perto da área motora atendidos na unidade docente assistencial (UDA) da neurocirurgia do HUPE-UERJ e da seção de neurocirurgia do INCA. Todos realizarão ressonância magnética (RM) com o protocolo de neuronavegação (sequências isotrópicas de 1 mm de espessura incluindo toda a cabeça) em serviços de radiologia referenciados da rede pública.

Não há possibilidade de se submeter todos os pacientes com indicação de cirurgia intracraniana ao procedimento experimental, face a limitação física do protocolo, além dos critérios de exclusão. Os pacientes que eventualmente não puderem ser submetidos ao procedimento experimental com nTMS, assim sendo submetidos aos procedimentos regulares do Serviço de Neurocirurgia (sem nTMS), integrarão um segundo grupo que será estudado quanto aos desfechos funcionais motores e cirúrgicos, da mesma forma que o grupo submetido ao nTMS.

Os dois grupos serão submetidos a intervenção neurocirúrgica. As equipes cirúrgicas envolvidas no projeto contarão com a participação do autor. Durante a cirurgia será usado o neuronavegador craniano (procedimento cirúrgico padrão) com Z-Touch^R e Softtouch^R da Brainlab (Munique-Alemanha).

→ Metodologia mapeamento - nTMS

O mapeamento pré e pós-operatório será realizado com o nTMS empregando bobina em forma de “8” de 70 mm de diâmetro conectado a estimulador de TMS (Magstim BiStim - UK). Um sistema de neuronavegação (Brainsight Rogue Resolutions -UK) será empregado para co-registrar os acidentes anatômicos cranianos com as imagens da RM alimentadas no sistema . Dessa forma, será possível determinar com precisão a região cerebral onde serão aplicados os pulsos de TMS.

Serão realizados 4 estudos de mapeamento com o nTMS: 1 antes da cirurgia, e outros 3 no pós-operatório: 1 semana, 3 semanas e 3 meses . Apenas 1 médico especialista em eletrofisiologia e chefe do LabEEL-UERJ fará o exame. O registro eletromiográfico será realizado colocando um eletrodo de superfície no músculo abdutor breve do polegar (APB) como o alvo principal do Potencial evocado motor (em inglês *motor evoked potencial* – MEP). De acordo com a localização tumoral outros grupos musculares poderão ser analisados, como o bíceps braquial, tibial anterior, orbicular do olho e o dimídio contralateral sem alterações. Digno de nota que o registro do APB é de maior relevância, face a dimensão da projeção da mão no córtex motor primário.

Estando o paciente em repouso e posição confortável com os braços e cabeça apoiados, e com plug descartável de ouvido, a bobina será posicionada na região craniana

sobre o córtex motor primário, rodada 45 graus em relação à linha média em uma posição aproximadamente perpendicular ao sulco central (regra dos 45 graus).

O limiar motor de repouso (em inglês *resting motor threshold* – RMT) será determinado aplicando uma estimulação na região da proeminência do giro pré-central, representando a mão. O RMT é definido como a mínima estimulação capaz de elicitar MEPs em 5 de 10 tentativas com uma amplitude pico a pico de 50 mV.

Se não for possível registrar MEPs em condições de repouso, pacientes serão instruídos a abduzir ligeiramente o polegar para facilitar as respostas motoras. Esse é o conceito do limiar motor ativo (em inglês *active motor threshold* – AMT) que representa em média 82% do RMT. Se mesmo nessas condições não forem evidenciados MEPs a resposta ao ACP é considerada negativa.

Após a determinação do RMT ou AMT, o mapeamento cortical será realizado através de pulsos de TMS unitários, com frequência aproximada de 0,25 Hz com intensidade equivalente a 110% do RMT, ou 100-110% AMT. Para avaliar os limites das respostas motoras positivas, são avaliados 30 a 60 locais. Qualquer MEP com amplitude > 50 mV é considerado positivo e visualizado posteriormente no mapa cartográfico. A região que for estimulada e produzir o maior MEP é definida como um “ponto quente” ou do inglês *hotspot*.

➔ Análise de resultados

Os pacientes submetidos ao procedimento neurocirúrgico serão avaliados quanto a função motora no pré-operatório e no pós-operatório imediato (1 dia), 1 semana, 3 semanas e 3 meses após a ressecção. A função motora será avaliada através do exame neurológico de diversos grupos musculares dos membros superiores e inferiores utilizando a escala de força muscular do Medical research council (0-5), exame com o dinamômetro para força manual (T.K.K.5401, Takei Scientific Instrument Co.) e através do desempenho do paciente nas escalas de Wolf e Fugl-Meyer.

A análise estatística será realizada através da comparação de grupos entre a diferença dos escores obtidos nos testes de desempenho motor entre os dois grupos de

pacientes. O efeito da distância entre a lesão e a excitabilidade cortical revelada através do nTMS será estudado através de regressão linear entre as variáveis.

- **RISCOS E BENEFÍCIOS PARA OS SUJEITOS DA PESQUISA**

O mapeamento motor cortical com pulso único através do nTMS é um método não invasivo e seguro, não havendo risco relatado para pacientes neurocirúrgicos. A administração de pulsos unitários para avaliação motora é bem tolerada pelos pacientes.

O mapeamento é realizado em vários centros internacionais de neurocirurgia oncológica, com o objetivo de melhorar a programação cirúrgica, evitar danos neurológicos e avaliar o prognóstico pós-operatório. Esses benefícios justificam o uso da técnica amplamente estudada nos dias de hoje.

- **CRONOGRAMA**

- 1) Primeira fase (RECRUTAMENTO: duração contínua até o atingir o número de 30 pacientes; previsão de 1 ano à partir do início do trabalho para o término) -** recrutamento dos pacientes com lesão expansivas tumorais adjacentes a área motora em pré-operatório neurocirúrgico que preenchem os critérios de inclusão. Dentro dessa fase os pacientes serão aleatoriamente encaminhados ao mapeamento pré e pós-operatório com o nTMS e os que não serão submetidos ao mapeamento. Realização de RM com protocolo de neuronavegação pré-operatório.
- 2) Segunda fase (MAPEAMENTO: dependente da primeira fase; previsão de 1,5 anos à partir do início do trabalho para o término) –** realização do mapeamento pré-operatório com nTMS nos pacientes escolhidos aleatoriamente
- 3) Terceira fase (NEUROCIRURGIA: dependente da primeira e segunda fases; previsão 2 anos à partir do início do trabalho para o término) –** ressecção neurocirúrgica das lesões localizadas adjacentes ao giro pré-central (área motora primária) com o auxílio ou não do mapeamento pré-operatório com nTMS.

4) Quarta fase (análise dos RESULTADOS cirúrgicos: dependente da primeira, segunda e terceira fases; previsão de 2,5 anos à partir do início do trabalho para o término) – avaliação eletrofisiológica dos pacientes que foram submetidos ao mapeamento com o nMTS em 1 semana, 3 semanas e 3 meses após a cirurgia. Avaliação com testes clínicos de todos os pacientes submetidos a ressecção neurocirúrgica tumoral.

- **ORÇAMENTO**

Serão utilizados parte dos recursos destinados a unidade de neurocirurgia do Hospital Universitário Pedro Ernesto e da seção de neurocirurgia do INCA, que dispõe de estrutura pessoal (equipe neurocirúrgica) e equipamentos neurocirúrgicos sem adição de outros custos já previstos pelo serviço. O estudo conta com a colaboração do LabEEL-UERJ.

RESULTADOS PRELIMINARES

Não existem resultados preliminares até o momento.

CONSIDERAÇÕES SOBRE OS ASPECTOS ÉTICOS

O uso do nTMS é amplamente utilizado em grandes centros de referência em neurocirurgia oncológica e centros de pesquisa internacionais.¹¹ O método é aprovado pelo órgão de Administração de Comidas e Remédios (em inglês *Food and Drug Administration* – FDA) dos Estados Unidos da América (EUA).⁹ Múltiplos trabalhos demonstram a eficácia e segurança no método e evidências em modificar a estratégia cirúrgica e aumentar a área de ressecção tumoral.^{11,13,14} Em coortes dos EUA e Alemanha, nenhuma crise epilética foi deflagrada com a utilização do nTMS.¹¹ Considerando ser uma modalidade de mapeamento não invasivo, o seu uso pode ser aplicado em pacientes desse estudo sem qualquer tipo de prejuízo funcional ou oncológico, desde que não possuam crises epiléticas refratárias ao tratamento medicamentoso.^{11,15}

Devido as limitações econômicas e burocráticas do nosso sistema público e privado de saúde, existe uma importante restrição quanto ao uso de novos métodos auxiliares para a ressecção tumoral. Atualmente somente a UERJ dispõe de um nTMS, e portanto, a ausência do mapeamento cortical pré, per e pós-operatório é a rotina de grande parte dos centros de referência em neurocirurgia. Dentro desse contexto, faz mister enfatizar que não haverá qualquer tipo de prejuízo aos pacientes que não forem submetidos ao procedimento de mapeamento com o nTMS.

As equipes cirúrgicas envolvidas no projeto contarão com a participação do autor, que possui capacitação técnica para a realização de todos os procedimentos cirúrgicos a serem realizados. O autor também se comprometerá em fornecer todas as informações pertinentes aos pacientes participantes do estudo. Será necessário o preenchimento do Termo de consentimento livre e informado como critério obrigatório para a inclusão dos pacientes. O trabalho também será submetido a aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa do HUPE-UERJ e do INCA. Todos os envolvidos na tese não possuem conflito de interesses com nenhuma das empresas fornecedoras de material.

Por fim, se as observações iniciais apontarem algum tipo de favorecimento ou prejuízo inequívoco a um determinado grupo de pacientes, poderá haver interrupção do presente estudo.

AVALIAÇÃO DAS DIFICULDADES OPERACIONAIS OU EXPERIMENTAIS

Algumas dificuldades operacionais são evidenciadas, pois trata-se de um estudo dependente de recursos humano e material de alta tecnologia, que são indispensáveis para a sua realização. A saber:

1) Disponibilidade de RM com protocolo de neuronavegação. Existe a possibilidade de encaminhar os pacientes para diversas unidades referenciadas no SUS como o RIO IMAGEM e a colaboração de serviços de referência em tratamento neurocirúrgico oncológico como o Instituto Nacional de Câncer (INCA).

2) Disponibilidade de leitos de terapia intensiva no contexto HUPE e INCA. A carência de leitos em terapia intensiva é uma realidade de vários hospitais na cidade e estado do Rio de Janeiro.

3) Ausência de mapeamento e monitoramento eletrofisiológico intra-operatório. Devido ao alto custo e necessidade de equipe especializada, o método dificilmente está disponível nos hospitais públicos.

REFERÊNCIAS

- 1- Sanai N, Berger MS: Glioma extent of resection and its impact on patient outcome. **Neurosurgery** **62**: 753–764, 264–266, 2008
- 2- Kuhnt D, Becker A, Ganslandt O, Bauer M, Buchfelder M, Nimsky C: Correlation of the extent of tumor volume resection and patient survival in surgery of glioblastoma multiforme with high-field intraoperative MRI guidance. **Neuro Oncol** **13**: 1339–1348, 2011
- 3- Japan Neurosurgical Society: Report of Brain Tumor Registry of Japan (1984–2000). **Neurol Med Chir (Tokyo)** **49 Suppl**: PS1–PS96, 2009
- 4- Muragaki Y, Iseki H, Maruyama T, Tanaka M, Shinohara C, Suzuki T, et al: Information-guided surgical management of gliomas using low-field-strength intraoperative MRI. **Acta Neurochir Suppl** **109**: 67–72, 2011
- 5- Picht T, Schmidt S, Brandt S, et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. **Neurosurgery** **69(3)**: 581–588, 2011
- 6- Lucas CW, Tursunova I, Neuschmelting V, Nettekoven C, Oros-Peusquens AM, Stoffels G, Faymonville AM, Jon SN, Langen KJ, Lockau H, Goldbrunner R, Grefkes C: Functional MRI vs. navigated TMS to optimize M1 seed volume delineation for DTI tractography. A prospective study in patients with brain tumours adjacent to the corticospinal tract. **Neuroimage: Clinical** **13**: 297-309, 2017
- 7- Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajah SS: Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial stimulation, and direct cortical stimulation. **J Neurosurg** **117(2)**: 354-362, 2012
- 8- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. **Lancet** **I**: 1106-1107, 1985
- 9- Boroojerdi B, Foltys H, Krings T, Spetzger U, Thron A, Töpper R: Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. **Clin Neurophysiol** **110**: 699–704, 1999
- 10- Coburger J, Karhu J, Bittl M, Hopf NJ: First preoperative functional mapping via navigated transcranial magnetic stimulation in a 3-year-old boy. **J Neurosurg Pediatr** **9**: 660–664, 2012
- 11- Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, Shin Y, Kulchytska N, Meyer B, Berger MS, Nagarajan SS, Krieg SM: Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients.

Clin Neurophysiol 127: 1895–1900, 2016

12- Sollmann N, Meyer B, Krieg SM: Implementing Functional Preoperative Mapping in the Clinical Routine of a Neurosurgical Department: Technical Note. **World Neurosurg 103:** 94-105, 2017

13- Vargo M: Brain tumor rehabilitation. **Am J Phys Med Rehabil 90 (5 Suppl 1):** S50–S62, 2011

14- Duffau H, Capelle L, Denvil D, Sichez N, Gatignol P, Lopes M, et al: Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. **J Neurol Neurosurg Psychiatry 74:** 901–907, 2003

15- 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. **J Neurosurg 116:** 994–1001, 2012