HENRY KOITI SATO

AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM TUMORES GLIAIS SUBMETIDOS À CIRURGIA EM ÁREA MOTORA E MOTORA SUPLEMENTAR MONITORADA COM A ESTIMULAÇÃO CORTICAL INTRA-OPERATÓRIA

CURITIBA

2009

HENRY KOITI SATO

AVALIAÇÃO DA EVOLUÇÃO CLÍNICA DOS PACIENTES COM TUMORES GLIAIS SUBMETIDOS À CIRURGIA EM ÁREA MOTORA E MOTORA SUPLEMENTAR MONITORADA COM A ESTIMULAÇÃO CORTICAL INTRA-OPERATÓRIA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica da Pontifícia Universidade Católica do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de mestre.

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Ramina

CURITIBA

2009

Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica

ATA DA SESSÃO DE EXAME DE DISSERTAÇÃO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA AO NÍVEL DE MESTRADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

ATA DE DISSERTAÇÃO Nº 54

Aos dezessete dias do mês de dezembro de 2009, realizou-se a sessão de defesa de dissertação **"AVALIAÇÃO CLÍNICA PRÉ E PÓS-OPERATÓRIA DOS PACIENTES COM TUMORES GLIAIS EM ÁREA MOTORA E MOTORA SUPLEMENTAR MONITORIZADA COM A ESTIMULAÇÃO CORTICAL INTRA-OPERATÓRIA"** Área de Concentração: Aplicação de Recursos Tecnológicos em Cirurgia, apresentada por **Henry Koiti Sato** sob orientação do **Prof Dr. Ricardo Ramina.** Requisito para obtenção do título de mestre.

A Banca Examinadora foi composta pelos seguintes professores:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman	
Prof. Dr. Luiz Roberto Aguiar	
Prof. Dr. Paulo Henrique Aguiar	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Prof. Dr. Paulo Roberto Slud Brofman Avaliação: Aprovado

Prof. Dr. Luiz Roberto Aguiar Avaliação: APROVADO

Prof. Dr. Paulo Henrique Aguiar Avaliação: Aprovado

Parecer Final: APROVADO

Observações da Banca Examinadora:

Prof. Dr. Luiz Carlos Von Bahten
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Rua Imaculada Conceição, 1155 - Prado Velho - CEP 80215-901 - Caixa Postal 17.315 - CEP 80242-980
Tel./Fax: (41) 3271-1428 - E-mail: mestrado.cirurgia@pucpr.br - www.pucpr.br - Curitiba - Paraná - Brasil

Aos meus pais que são um exemplo de amor e dedicação.

A minha querida esposa, Melissa que sempre esteve ao meu lado e me incentivou.

Ao meu irmão que é meu exemplo de força e perseverança.

AGRADECIMENTOS

Agradeço meu orientador Dr Ricardo Ramina pelos seus ensinamentos e por todo seu incentivo.

Ao Dr Maurício Coelho Neto, Dr Erasmo Barros da Silva Jr e Dr Ronaldo Pereira Vosgerau que me ajudaram a viabilizar esta pesquisa.

À Prof.ª Márcia Olandoski, pela ajuda imprescindível na realização do estudo estatístico.

A Clara Hitomi Yamada, pelo apoio na realização deste projeto.

Agradeço a todos os membros da equipe da neurologia clínica e cirúrgica do Instituto de Neurologia de Curitiba que propiciaram as condições necessárias para realização deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS VI
LISTA DE QUADROS VII
LISTA DE FIGURAS VIII
RESUMO X
ABSTRACT XI
1 INTRODUÇÃO 01
1.1 OBJETIVO 03
2 LITERATURA 04
2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO LOBO CENTRAL 04
2.2 ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR 09
2.3 NEOPLASIAS INTRACRANIANAS 10
2.3.1 Astrocitoma difuso 13
2.3.2 Astrocitoma anaplásico 13
2.3.3 Glioblastoma 14
2.3.4 Oligodendroglioma 15
2.3.5 Oligodendroglioma anaplásico 16
2.4 MAPEAMENTO DO CÓRTEX MOTOR 16
2.4.1 História da estimulação elétrica cortical 16
2.4.2 Mapeamento com estimulação direta no córtex cerebral motor 20
2.4.3 Aspectos técnicos da estimulação 20
3 MÉTODOS 23
3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO 23
3.2 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA 24
3.3 PROCEDIMENTO INTRA-OPERATÓRIO 27
3.3.1 Anestesia 27
3.3.2 Marcação esterotáxica e neuronavegação 27
3.3.3 Posição do paciente para a cirurgia 28
3.3.4 Craniotomia 28
3.3.5 Estimulação cortical 28
3.3.6 Microcirurgia 32
3.4 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA 33

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA 36
4 RESULTADOS 37
4.1 AVALIAÇÃO DO DÉFICIT NEUROLÓGICO 37
4.2 COMPARAÇÕES ENTRE O TEMPO CIRURGICO E DÉFICIT CLÍNICO 38
4.2.1 Avaliação clínica conforme classificação em quatro grupos 38
4.2.2 Avaliação clinica em dois subgrupos 40
4.3 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O GRAU DE MALIGNIDADE E O DÉFICIT NEUROLÓGICO 42
4.4 AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DO DÉFICIT NEUROLÓGICO 43
5 DISCUSSÃO 45
5.1 PERFIL DOS PACIENTES 45
5.2 AVALIAÇÃO DO GLIOMA 45
5.3 AVALIAÇÃO DA MONITORAÇÃO CEREBRAL 46
5.4 EVOLUÇÃO DO DÉFICIT NEUROLÓGICO 46
6 CONCLUSÃO 50
7 REFERÊNCIAS 51
8 ANEXOS 60

LISTA DE TABELA

Tabela 1 – Avaliação do déficit neurológico no pré-operatório..... 38

Tabela 2 – Avaliação do déficit neurológico no pós-operatório imediato..... 38

Tabela 3 – Avaliação do déficit neurológico após três meses da cirurgia..... 38

Tabela 4 – Comparação do déficit neurológico no pré-operatório e pós-operatório imediato..... 39

Tabela 5 – Comparação do déficit neurológico no pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia..... 40

Tabela 6 – Comparação do déficit neurológico no pré-operatório e após três meses da cirurgia..... 40

Tabela 7 – Comparação do déficit neurológico agrupado no pré-operatório e pós-operatório imediato..... 41

Tabela 8 – Comparação do déficit neurológico agrupado no pós-imediato e pós três meses..... 42

Tabela 9 – Comparação do déficit neurológico agrupado no pré-operatório e pós três meses..... 42

Tabela 10 – Número de casos e percentagem de déficit neurológico agrupado no pré-operatório dos tumores classificados em alto e baixo grau..... 43

Tabela 11 – Número de casos e percentagem de déficit neurológico agrupado no pós-operatório imediato em tumores de alto e baixo grau..... 44

Tabela 12 – Número de casos e percentagem de déficit neurológico agrupado após três meses da cirurgia em tumores de alto e baixo grau..... 44

Tabela 13 – Evolução individualizada dos casos 45

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento de neoplasia cerebral..... 11
Quadro 2 – Tumores do sistema nervoso central conforme classificação da OMS pela histologia e localização..... 12
Quadro 3 – Grau de malignidade conforme classificação da OMS..... 12
Quadro 4 – Escala de força muscular segundo Medical Research Council..... 24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Imagem axial de ressonância magnética de crânio ponderado em T1 demonstrando o lobo central (em azul o giro pré-central e em amarelo o giro pós-central)..... 4
Figura 2 – Imagem tridimensional por RM demonstrando a visão superior do encéfalo. Em verde, a área motora primária; em amarelo tumor cerebral e em lilás, o seio sagital superior..... 5
Figura 3 – Imagem tridimensional por RM demonstrando a visão lateral do encéfalo. Em verde, a área motora primária; em amarelo, tumor cerebral e em lilás, o seio sagital superior..... 6
Figura 4 – As camadas corticais conforme as preparações de Golgi, Nissl e Mielina (da esquerda para direita): I – molecular, II – granular externa, III – piramidal externa, IV – granular interna, V – piramidal interna, VI – polimorfa..... 8
Figura 5 – Imagem axial de ressonância magnética de crânio ponderada em T2 demonstrando em verde o sulco central, em vermelho a área motora suplementar do membro inferior, em azul do membro superior e em amarelo da face..... 10
Figura 6 – Representação da área sensitiva à esquerda e motora a direita segundo homunculo de Penfield..... 19
Figura 7 – Sala de comando do aparelho de ressonância magnética do Centro Diagnóstico por Imagem no Instituto de Neurologia de Curitiba..... 26
Figura 8 – Imagem axial e sagital ponderada em T1 com contraste demonstrando tumor na região da área motora suplementar..... 27
Figura 9 – Imagem coronal ponderada em FLAIR sem contraste demonstrando tumor na região da área motora suplementar..... 27
Figura 10 – Neuroestimulador cortical..... 30
Figura 11 – Eletrodo bipolar..... 30
Figura 12 – Estimulação cortical com eletrodo bipolar e marcação das áreas responsivas com papel estéril..... 31
Figura 13 – Avaliação do movimento do membro inferior durante a estimulação cortical..... 32
Figura 14 – Avaliação do movimento do membro superior durante a estimulação cortical..... 32
Figura 15 – Aspecto final da microcirurgia e ressecção total da lesão..... 33
Figura 16 – Peça cirúrgica contendo área cortical não positiva e o tumor adjacente..... 34
Figura 17 – Avaliação dos pacientes portadores de gliomas no pré-operatório e pós-operatório..... 36

ABREVIATURAS

AMS – Área motora suplementar

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FLAIR – *Fluid aquisicion inversion recovery*

Hz – Hertz

mA – Miliamperes

MCI – Monitorização cortical intraoperatória

msec – Milisegundos

OMS – Organização mundial de saúde

PET – Tomografia por emissão de pósitrons

RM – Ressonância magnética

RMf – Ressonância magnética funcional

TC – Tomografia computadorizada

RESUMO

Introdução: as lesões no tecido cerebral normal durante a ressecção cirúrgica de tumores gliais são sempre temerosas pela baixa recuperação neurológica, principalmente quanto existe destruição permantente do tecido cerebral. Este fator torna-se ainda mais importante quando a cirurgia é na área motora. No entanto, a remoção completa do tumor é um fator importante no prognóstico evolutivo da doença. **Objetivo:** avaliar o risco de seqüela após a cirurgia de tumores gliais na área motora e motora suplementar com monitoração cortical intraoperatória através do exame clínico da força muscular no pré-operatório, pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia. **Métodos:** estudaram-se 25 pacientes com tumores gliais na área motora e motora suplementar sem alteração da força muscular ou disfunção neurológica leve. A idade média dos pacientes foi 44,5 anos com predomínio do sexo masculino (68%). Não houve predomínio do tipo histológico, sendo 52% dos tumores de alto grau e 48% de baixo grau. A maioria dos tumores localizava-se na área motora suplementar esquerda (64%). Todos os pacientes realizaram uma avaliação pré-operatória com ressonância magnética e quantificação da força muscular. O cirurgião realizou a ressecção do tumor com auxílio da monitoração cortical intraoperatória. Após a cirurgia foi realizada uma nova avaliação clínica e de imagem no pós-operatório imediato e após três meses. **Resultados:** na avaliação da ressecção observou-se que a remoção do tumor foi total em 96% dos pacientes. Comparando-se os 25 pacientes no pré-operatório sem déficits neurológicos e déficit leve com a avaliação após três meses da cirurgia verifica-se que nenhum paciente ficou com sequela grave e 6 pacientes apresentaram déficit moderado. Dois pacientes que se encontravam com leve alteração de força muscular no pré-operatório evoluíram com melhora do quadro neurológico no pós-operatório em três meses. Houve diferença significativa na ocorrência de déficit grave entre o pré-operatório comparado ao pós-operatório imediato e entre o pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia. Não houve diferença significativa entre o pré-operatório e três meses da cirurgia na ocorrência de déficit grave. A malignidade do tumor não influenciou na evolução pós-operatória. **Conclusão:** a cirurgia de tumores gliais na área motora e motora suplementar com a monitoração cortical intraoperatória é um procedimento seguro e sem riscos de seqüelas graves após três meses da cirurgia.

DESCRITORES: monitorização cortical intraoperatória, estimulação cortical, monitorização cerebral, córtex motor.

ABSTRACT

Introduction: lesions in the normal brain tissue during surgical resection of a tumor tend to be hazardous due to low neurological recovery, particulary when there is permanent brain damage. This factor becomes more important when surgery is performed in the motor area of the brain. However, the total removal of tumor is an important evolution and prognostic factor of this disease. **Objective:** to evaluate the risk of sequelae following surgical removal of glial tumors in the motor and supplementary motor area, with intraoperative cortical monitoring by clinical examination of muscular strength in the pre-surgical and immediate post surgical periods and three months after surgery. **Methods:** the study examinate 25 patients with glial tumors in the motor and supplementary motor area without alteration of muscular strength or mild dysfunction were examined. The patients had an average age of 44.5 years with male predominance (68%). The histological type was homogeneous, with 52% of high-grade tumors and 48% of low-grade tumors. Most tumors were located in the left supplementary motor area (64%). All patients underwent preoperative magnetic resonance and quantification of muscular strength. The surgeon performed tumor resection based on intraoperative cortical monitoring. Clinical examination and imaging of patients were performed again in the immediate post surgical period and three months after surgery. **Results:** Gross total resection was obtained in 96% of the patients. Comparison of the evaluation of the 25 patients with mild or no preoperative dysfunctions in the pre-surgical period with the evaluation performed three months after surgery showed that no patient had severe deficit and 6 patients had moderate deficit. Two patients with mild preoperative deficit showed improvement in their neurological status three months after surgery. A significant difference was found in the occurrence of severe deficit between the preoperative period and the immediate postoperative period, and between the immediate postoperative period and three months after surgery. No significant difference was found between the preoperative and postoperative three month periods concerning the occurrence of severe deficit. Tumor malignancy was not found to correlate with postoperative evolution. **Conclusion:** the surgical removal of glial tumors in the motor and supplementary motor area with intraoperative cortical monitoring is a safe procedure not associated with a risk of severe sequelae three months after surgery.

DESCRITORS: Intraoperative cortical monitoring, cortical stimulation, brain monitoring, motor cortex.

1 INTRODUÇÃO

A taxa de incidência estimada nos Estados Unidos para tumores primários cerebrais é de 18,16 por 100.000 habitantes, sendo que os tumores gliais constituem 33% de todos os casos relatados. No ano de 2008 foram diagnosticados 21,810 novos casos de tumor cerebral nos Estados Unidos, com 13,070 mortes relacionadas a esta doença [1, 2].

No Brasil existem poucos registros estatísticos sobre os tumores cerebrais, no entanto no período de 1979 a 1999 observou-se um aumento na variação percentual estimada tanto em homens como em mulheres. Os tumores cerebrais são a décima segunda causa de maior mortalidade, ficando à frente dos tumores linfáticos e vesícula biliar [3].

Os tumores cerebrais podem ser classificados conforme seu padrão histológico em: tumores do tecido neuroepitelial, tumores dos nervos cranianos, tumores da meninge, neoplasia hematopoiéticas, tumores de células germinativas, tumores da região selar e tumores metastáticos. Existe ainda a classificação quanto à malignidade em quatro tipos: grau I, grau II, grau III e grau IV [4].

A ressecção neurocirúrgica destas lesões sempre foi um grande desafio para o cirurgião, visto a morbidade do procedimento. Quando a lesão encontra-se em áreas eloquentes a preocupação aumenta, levando-se em conta o risco significativo de sequelas neurológicas graves [5, 6].

Apesar do risco cirúrgico, a remoção total é um fator importante no prognóstico para a maioria dos tumores cerebrais [7, 8]. Nos tumores gliais de alto e baixo grau, a presença de resíduo tumoral identificado na RM pós-operatória é um fator prognostico importante para recorrência e malignização [9].

Diversas técnicas foram desenvolvidas para a monitoração e identificação de áreas cerebrais importantes como o córtex motor. O diagnóstico por imagem com tomografia computadorizada (TC) [10, 11] e ressonância magnética (RM) [12] permite uma precisa localização dos tumores cerebrais, possibilitando um melhor planejamento cirúrgico e avaliação dos riscos de sequela neurológica motora. No entanto, quando existe grande crescimento tumoral, muitas vezes a área motora

sofre distorção, modificando a anatomia convencional e a impossibilitando uma avaliação fidedigna [13]. Além disto, a localização precisa da função neurológica pode variar significativamente entre indivíduos normais [9, 14].

Visto a necessidade de melhor avaliação funcional da área motora, surgiram novas tecnologias como a ressonância magnética funcional (RMf) [15, 16] e a tomografia por emissão de pósitrons (PET) [17, 18], que permitem correlacionar os achados anatômicos com o funcionamento das áreas eloquentes. A utilização do PET em tumores cerebrais demonstra as modificações do metabolismo do córtex cerebral motor e o deslocamento da área, seja pelo tumor ou mesmo por edema [17].

A monitoração cortical intraoperatória (MCI) de áreas eloquentes como a área da linguagem e motora, vem sendo descrita na literatura já algum tempo como opção de mapeamento funcional seguro em cirurgias onde há risco de lesão em áreas cerebrais importantes [19, 20]. A MCI tem a vantagem de ser realizado durante o ato intraoperatório, facilitando a identificação de áreas funcionais importantes, com ou sem a presença de neoplasia [21].

Apesar da MCI ser considerada por muitos o padrão ouro de monitoração funcional [22], observa-se que alguns pacientes podem evoluir com sequelas neurológicas pós-operatórias [23].

Desta forma, ainda não existe um método que ofereça segurança absoluta para guiar a cirurgia de tumores em áreas eloquentes, justificando a necessidade do aprofundamento no conhecimento das técnicas de mapeamento cerebral associados aos tumores cerebrais, com a intenção de conseguir a ressecção total sem o surgimento de sequelas neurológicas graves.

1.1 OBJETIVO

Avaliar a evolução clínica de pacientes com tumores gliais localizados na área motora e motora suplementar submetida à cirurgia com auxilio da monitoração cortical, utilizando como parâmetros o exame clínico neurológico pré-operatório, pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia.

2 LITERATURA

2.1 ANATOMIA E FISIOLOGIA DO LOBO CENTRAL

O lobo central corresponde a uma área eloquente cerebral limitada anteriormente pelo sulco pré-central e posteriormente pelo sulco pós-central. O sulco central, que separa os giros pré-central e pós-central, é uma das referências anatômicas mais importantes no sistema nervoso central (figura 1) [24, 25]. O giro pré-central (área motora primária) e o giro pós-central (área sensitiva primária) encontram-se dispostos na superfície súpero-lateral e o giro paracentral, na superfície medial. Encontram-se no lobo central cinco sulcos: pré-central, central, pós-central, paracentral e o sulco do cíngulo [26].

O sulco central que é contínuo na maioria dos casos, penetra no giro paracentral superiormente ao cruzar a borda-súpero medial, e inferiormente não atinge a fissura silviana. Este sulco pode ser encontrado a uma distancia de 5 cm da sutura coronária na linha média. A distância entre a sutura coronária e o nasion, que é uma estrutura importante para a neuronavegação, é de 12 cm [27].

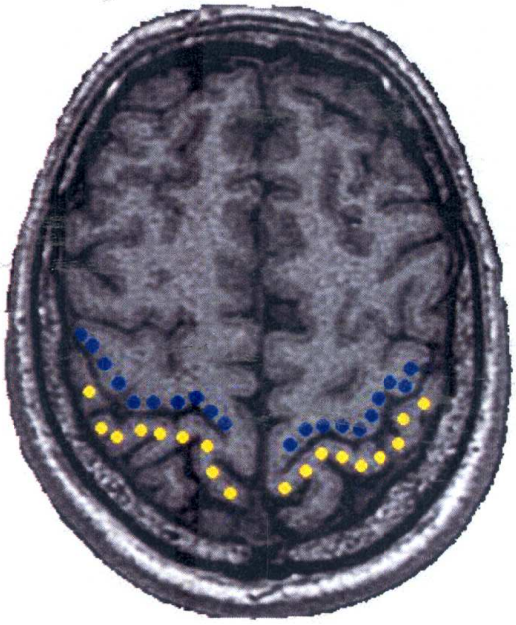


Figura 1 – Imagem axial de ressonância magnética de crânio ponderado em T1, demonstrando o lobo central (em azul o giro pré-central e em amarelo o giro pós-central)

O giro pré-central é uma das maiores circunvoluções do córtex cerebral, medindo aproximadamente 9 a 15 mm de largura e 10 a 12 cm de comprimento [28]. Ele se dispõe de maneira perpendicular e obliquamente iniciando-se pela fissura silviana. A distância do giro pré-central apartir do Bregma, é cerca de 30 mm ântero-posterior [29].

O córtex motor primário ocupa a maior parte do giro pré-central e possui sua maior superfície na região dorso medial do hemisfério cerebral (figura 2 e 3). A área motora se distribui através do giro pré-central próximo ao sulco central, estando em boa parte escondido da superfície externa, formando a margem posterior do giro pré-central [30, 31]. A organização topográfica do córtex motor não é tão precisa quanto à das áreas sensitivas.

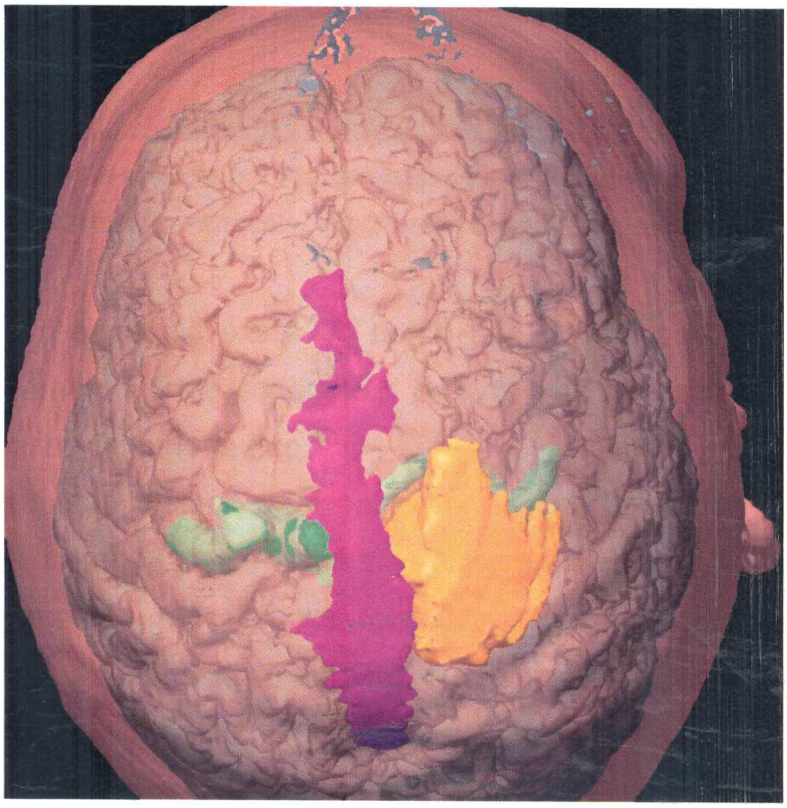


Figura 2 – Imagem tridimensional por RM demonstrando a visão superior do encéfalo. Em verde, a área motora primária; em amarelo tumor cerebral e em lilás, o seio sagital superior

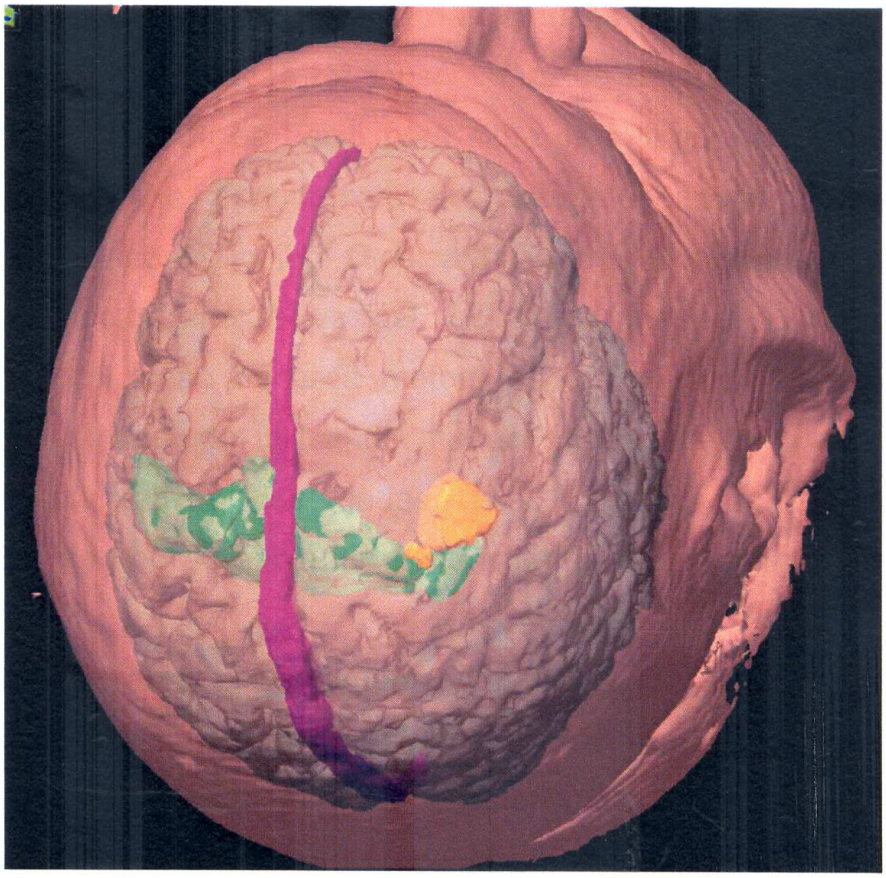


Figura 3 – Imagem tridimensional por RM demonstrando a visão lateral do encéfalo. Em verde, a área motora primária; em amarelo, tumor cerebral e em lilás, o seio sagital superior

Uma representação exata do corpo não existe, pois os neurônios corticais formam agrupamentos que se dirigem para a medula espinhal motora e inervam diversos músculos de uma região [31].

A estimulação elétrica da área motora primária produz movimentos do lado contralateral do corpo. Estes movimentos podem ser contrações isoladas, bem como movimentos específicos de grupos musculares gerando movimento em flexão ou extensão. Deve-se ressaltar, no entanto, que a resposta produzida pela estimulação cortical não gera movimentos complexos e voluntários [32].

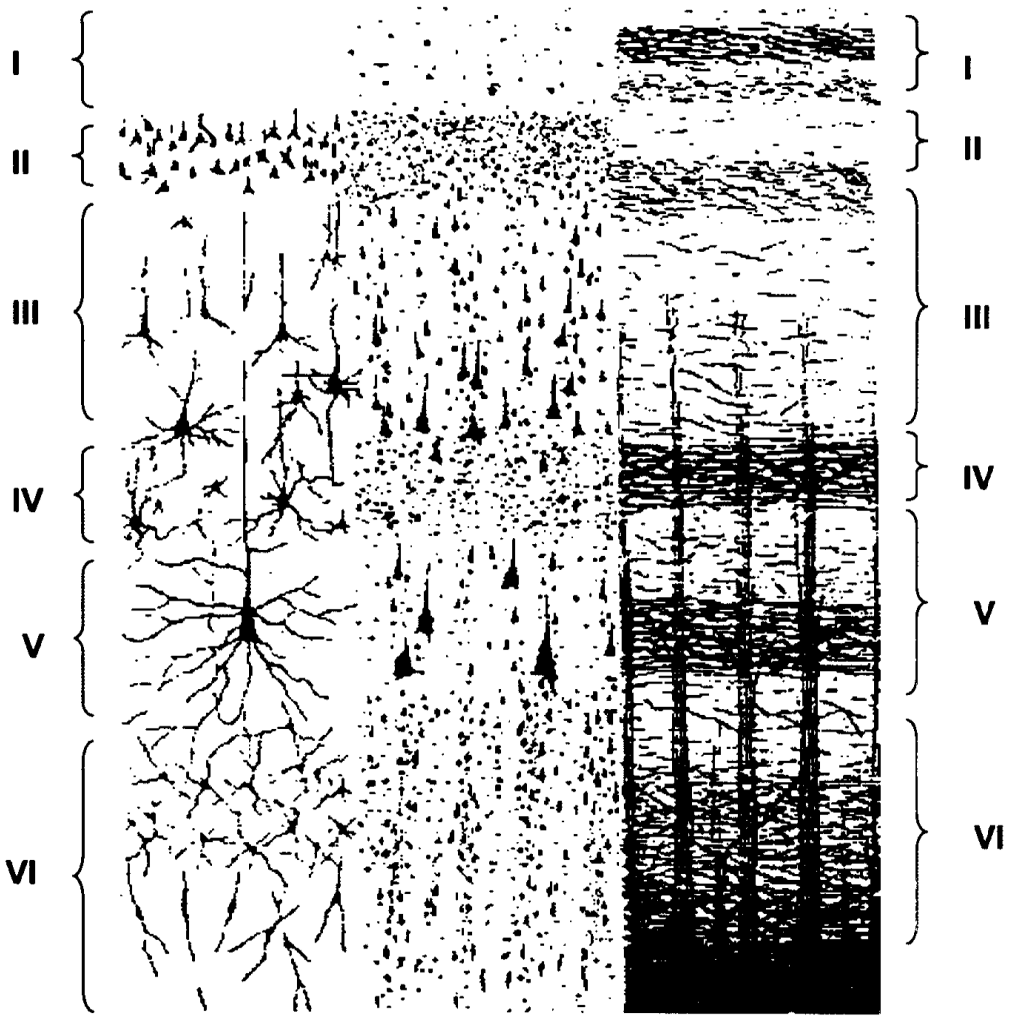
No ser humano a estimulação cortical produz maior resposta de movimento em comparação ao primata, possibilitando uma melhor avaliação do mapeamento da área motora durante as cirurgias [33]. O estímulo pode ser de flexão ou extensão da articulação, contrações de músculos periorais e face, dependendo do local estimulado [34].

A sequência de representação das funções motoras parece ser constante. Inicia-se com a representação da musculatura da deglutição localizada próxima a região opercular, seguida de baixo para cima pela língua, mandíbula, lábios, face, pescoço, polegar, mão, punho, cotovelo, cintura escapular. Na face mais acima encontram-se o tronco e o joelho. O calcanhar e o pé localizam-se próximo a área de controle do esfíncter anal e vesical, no bordo mesial do giro pré-central [35]. Entretanto, a localização da área motora especifica pode sofrer variações entre indivíduos. Em um estudo utilizando macacos, observa-se que as áreas motoras cerebrais representativas dos dedos estão organizadas em diversos grupos neuronais fora do padrão habitual, demonstrando uma variação anatomo-funcional [36].

O córtex cerebral é usualmente constituído de seis camadas histológicas: molecular (I), granular externa (II), piramidal externa (III), granular interna (IV), piramidal interna ou ganglionar (V) e polimorfa (VI) (figura 4). Apesar das áreas corticais apresentarem o mesmo tipo celular e organização, algumas áreas diferem na variação de concentração de diferentes células e espessura. Essas variações se correlacionam com o padrão de conexão aferente e eferente com diferentes capacidades de processamento [37, 38]. Von Economo classificou as diferentes áreas corticais em 5 grupos. Os grupos 2, 3 e 4 apresentam as seis camadas típicas e são chamados de homotípicos. Já os tipos 1 e 5 são denominadas de heterotípicos, por não possuírem as seis camadas bem definidas [38].

O córtex da área motora primária corresponde ao tipo 1 heterotípico que se caracteriza pela diminuição das camadas granulares II e IV, e tem as camadas III e V bem desenvolvidas, podendo ser denominado córtex agranular.

Na camada V da área motora encontram-se as pirâmides gigantes de Betz. Estas células têm cerca de 60 µm de diâmetro, e suas fibras transmitem impulsos nervosos para a medula espinhal a uma velocidade em torno de 70 m/s, a mais rápida velocidade de transmissão de quaisquer sinais do cérebro para a medula. As células de Betz correspondem a 10% de toda população de células piramidais na camada V do córtex motor primário [39].



Fonte: Adaptado de Brodal A. Neurological anatomy in relation to clinical medicine. third ed: Oxford University Press; 1981

Figura 4 – As camadas corticais conforme as preparações de Golgi, Nissl e Mielina (da esquerda para direita): I – molecular, II – granular externa, III – piramidal externa, IV – granular interna, V – piramidal interna, VI – polimorfa

As lesões no córtex motor apresentam sequelas neurológicas mais evidentes à medida que evolui a escala filogenética dos animais. Em gatos a remoção do córtex motor não causa paralisia completa no animal [40]. Já em macacos, a lesão do córtex motor não causa deficiência na flexão dos dedos, no entanto existe alteração na movimentação do primeiro quirodáctilo e demais dedos [41]. Em seres humanos a alteração é semelhante aos dos primatas. Os dedos de indivíduos com lesão

cerebral estão alterados no movimento, principalmente o terceiro, quarto e quinto quirodáctilos [42].

A inativação da área de um membro no córtex motor gera uma paralisia específica do local afetado, principalmente de grupos musculares distais. A paralisia é inicialmente flácida com hipotonia e diminuição dos reflexos tendíneos. Posteriormente a paralisia torna-se espástica e os reflexos aumentam de maneira exagerada [40, 43]. Em um estudo com macacos observa-se que a espasticidade causada pela lesão no giro pré-central é menos grave, quando comparada a lesão da cápsula interna que corresponde aos feixes axonais do córtex motor [44]. Aparentemente a via córtico-espinhal é responsável pela velocidade e agilidade do movimento e, portanto, muito relacionada ao grau de sequela neurológica [41].

2.2 ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR

A área motora suplementar (AMS) não possui limites citoarquitetônicos bem definidos. Encontra-se na face medial do hemisfério cerebral, acima do giro do cíngulo e se estende em direção à região correspondente à perna da área motora primária, onde continua pela face medial do hemisfério [37]. Estímulos elétricos consideravelmente mais fortes que em outras áreas são necessários na área motora suplementar para causar contração muscular. As contrações musculares podem ser unilaterais ou bilaterais após a estimulação da área motora suplementar. Os movimentos podem ser de preensão de ambas as mãos, rotação do tronco, rotação das mãos, movimentação dos olhos e fixação dos ombros [45]. Além disto, sabe-se que a AMS está envolvida em processos como a seleção, preparação, iniciação e execução dos movimentos voluntários [46, 47].

Esta área funciona em conjunto com a área motora primária para gerar movimentos posturais da cabeça e dos olhos, movimentos de fixação do corpo e controle bilateral das mãos, ou seja, um controle mais apurado dos membros pela área pré-motora e pelo córtex motor primário [48, 49].

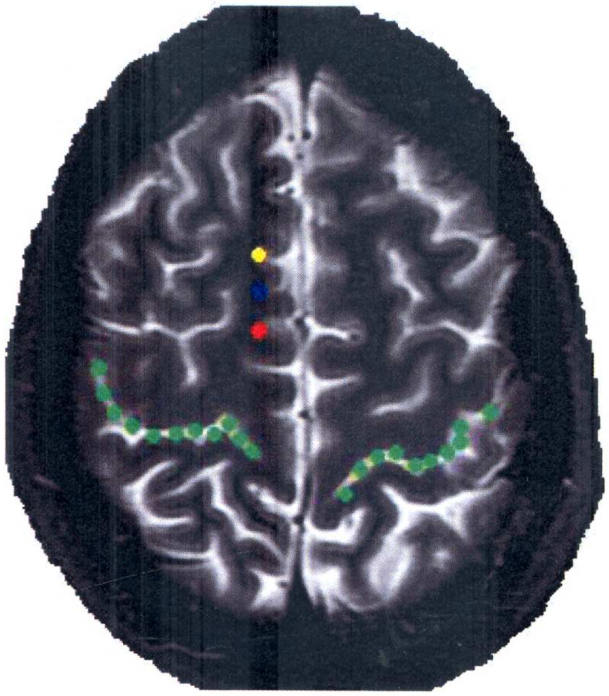


Figura 5 – Imagem axial de ressonância magnética de crânio ponderada em T2, demonstrando em verde o sulco central, em vermelho a área motora suplementar do membro inferior, em azul o membro superior e em amarelo a face

No macaco existe uma organização somatotópica que distribui as funções da área suplementar em segmentos específicos. Os movimentos seguem a seguinte sequência rostro-caudal: musculatura orofacial, patas superiores e patas inferiores [50]. Esta somatotopia não foi confirmada inicialmente em seres humanos utilizando a estimulação cortical, no entanto os pesquisadores da época utilizavam estimuladores monopolares de alta intensidade, que induzia despolarização irregular das áreas corticais [51]. Quando se iniciou os estudos com a estimulação bipolar em humanos, observou-se que a organização somatotópica era muito semelhante ao encontrado em primatas (figura 5) [45, 52, 53].

A linguagem pode ser ainda afetada quando existem lesões na porção mais anterior da área motora suplementar do hemisfério dominante, causando afasia motora transcortical [49, 51, 54].

2.3 NEOPLASIAS INTRACRANIANAS

Existe pouco consenso sobre a magnitude dos fatores de risco relacionados aos tumores cerebrais primários. Aparentemente os tumores cerebrais se desenvolvem através de uma acumulação de alterações genéticas, que permite uma desregularização dos mecanismos compensatórios normais e a não identificação do tumor pelo sistema imunológico. A disfunção da homeostase pode estar relacionada a alterações genéticas que controlam o ciclo celular. Diversas substâncias químicas, físicas e biológicas causam lesão no DNA e estão relacionadas como possíveis causas de neurocarcinogenese (quadro 1) [55].

Quadro 1 – Fatores de risco para desenvolvimento de neoplasia cerebral

Câncer em outra localização	Pesticidas
Infecções	Poluentes (dióxido de nitrogênio)
Doenças alérgicas	Radiação ionizante
Traumatismo craniano	Solventes orgânicos
Convulsões	Componentes nitrosamínicos
Substâncias oxidantes	Tabagismo

A classificação dos tumores do sistema nervoso central é certamente uma tarefa difícil, haja vista a sua variedade histológica, bem como seu comportamento biológico. As primeiras classificações com base histopatológica surgiram em 1926 por Bailey e Cushing e desde então várias revisões foram publicadas para melhor divisão das neoplasias cerebrais [56]. A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica os tumores cerebrais pelas características histológicas, localização intracraniana e grau de malignidade da lesão (quadro 2 e 3) [4].

Quadro 2 – Tumores do sistema nervoso central conforme classificação da OMS pela histologia e localização

Tumores astrocíticos	Tumores embrionários
Tumores oligodendrogliais	Tumores dos nervos cranianos
Tumores ependimários	Tumores da meninge
Tumores do plexo coróide	Tumores do sistema hematopoiético
Outros tumores neuroepiteliais	Síndromes tumorais familiares que envolvem o sistema nervoso
Tumores neuronais e neurogliais	Tumores da região selar
Tumores da região pineal	Tumores metastáticos para o sistema nervoso central

Quadro 3 – Grau de malignidade conforme classificação da OMS

Grau I	As lesões incluem tumores com baixo potencial proliferativo e a possibilidade de cura pode ser atingida apenas com a cirurgia.
Grau II	As lesões são infiltrativas por natureza, apesar da baixa proliferação. Frequentemente ocorre recorrência.
Grau III	As lesões possuem histologia maligna (atipia nuclear e alta taxa de mitose). Na maioria dos casos é necessária terapia adjuvante
Grau IV	As lesões apresentam citologia maligna com muita atividade mitótica, necrose e rápida progressão. Geralmente são fatais

Os gliomas são tumores de origem das células gliais que incluem os seguintes tipos histológicos: astrocitomas, glioblastoma, oligodendroglioma, ependimoma,

gliomas mistos e os demais tumores neuroepiteliais. Correspondem a 33% de todos os tumores cerebrais, sendo mais frequentes no lobo frontal (24,7%) [1].

2.3.1 Astrocitoma difuso

O astrocitoma difuso também chamado de astrocitoma difuso de baixo grau apresenta como característica peculiar a variedade de padrão histológico e baixa velocidade da taxa de crescimento. A lesão é infiltrativa, difusa e acomete normalmente a região supratentorial. Corresponde ao grau II pela OMS e existem três padrões histológicos: fibrilar, gemistocítico e protoplasmático [4].

A manifestação clínica mais freqüente é a crise convulsiva embora a cefaléia também possa ocorrer em menor incidência [57]. Na tomografia a maioria dos astrocitomas difusos apresenta-se homogêneo, hipodenso e não realçam após injeção do contraste venoso. O estudo da lesão com RM usualmente demonstra uma lesão hipointensa em imagem ponderada em T1 e hiperintensa em T2, muitas vezes com aumento da área envolvida, sem captação de contraste [58, 59].

O astrocitoma difuso pode ocorrer em pacientes com mutação do gene TP53 (síndrome de Li-Fraumeni), embora a maioria dos casos familiares possua um risco mais elevado para o astrocitoma anaplásico e glioblastoma [60].

A sobrevida após a cirurgia em média é de 5.6 anos com variações individuais, podendo ocorrer progressão para o glioblastoma após 4 - 5 anos [4, 61]. Os fatores que influenciam favoravelmente no prognóstico são a idade jovem, ressecção total do tumor, crise convulsiva como sintoma único e padrão histológico não gemistocítico [62-64].

2.3.2 Astrocitoma anaplásico

O astrocitoma anaplásico corresponde a uma lesão grau III da OMS. Possui um padrão difuso e infiltrativo, afetando mais frequentemente os hemisférios cerebrais de adultos. Na histologia encontra-se atipia nuclear, aumento na

celularidade e proliferação ativa. O tumor pode surgir através da malignização de uma lesão grau II ou sem evidência prévia de tumor cerebral (de novo) [4].

Os sintomas se assemelham aos tumores grau II, porém com maior risco de desenvolver sinais de hipertensão intracraniana devido ao crescimento tumoral. A RM demonstra um padrão mais heterogêneo quando comparado ao tumor grau II, com bordos menos delimitados, maior efeito compressivo de estruturas adjacentes, edema vasogênico e captação de contraste. Eventualmente cistos e calcificações podem ser observados [65].

O astrocitoma anaplásico apresenta uma grande tendência de transformação para o glioblastoma. O tempo para a progressão é variável, porém acredita-se que possa ser em média dois anos [4, 63, 66].

2.3.3 Glioblastoma

O glioblastoma, também chamado de glioblastoma multiforme, corresponde a 18% de todos os tumores cerebrais e é a lesão glial mais frequente no sistema nervoso central (54% dos casos) [1].

Na classificação da OMS corresponde ao tipo IV (lesão mais agressiva e maligna) e tem como características a atipia nuclear, pleomorfismo celular, alta atividade mitótica, trombose vascular, proliferação microvascular e necrose.

Os sintomas normalmente surgem em um curto período de tempo (três meses em mais de 50% dos casos) e estão associados à hipertensão intracraniana (cefaléia, papiledema e vômitos). Pode ainda ocorrer convulsões, alterações da consciência e cefaléia [4, 67, 68].

Na RM observam-se sinais heterogêneos na intensidade em T1 e T2, que correspondem a uma combinação de lesões císticas, hemorragia e necrose. Existem ainda sinais curvilíneos e pontuais de baixo sinal em T1 e T2 que podem representar fluxo vascular do tumor. Geralmente a lesão é mal delimitada, com compressão de estruturas adjacentes e edema vasogênico. A captação de contraste é intensa e maior do que todos os demais tumores astrocíticos. A forma de captação é irregular, porém muitas vezes a lesão apresenta-se em forma nodular ou circular (em anel) [65].

A transformação maligna do tecido neuroepitelial é um processo com diversas alterações genéticas. Estão envolvidos na gênese da lesão:

- Mutações do gene TP53
- Alterações no cromossomo 17p
- Amplificação do receptor de fator de crescimento epidérmico

O prognóstico de pacientes com glioblastoma é ruim, mesmo após cirurgia, radioterapia e quimioterapia. Estudos realizados no Canadá e na Suíça demonstram que menos de 20% dos pacientes sobrevivem mais de um ano e menos de 3% vivem mais de três anos. Os principais fatores de pior prognóstico são a idade acima de cinqüenta anos e a presença de necrose [61, 66].

2.3.4 Oligodendroglioma

Os oligodendrogliomas são tumores bem diferenciados compostos por células neoplásicas morfologicamente semelhantes aos oligodendrogliócitos. Histologicamente são classificados como tipo II pela OMS e apresentam células bem diferenciadas, calcificação, áreas císticas eventualmente com degeneração mucoide. Correspondem a 2% dos tumores cerebrais primários e ocorrem predominantemente em adultos, com pico de incidência entre 40 e 45 anos. Habitualmente estão localizados no lobo frontal, porém o envolvimento de mais de um lobo é comum [4, 69].

A apresentação clínica mais comum são as crises convulsivas, chegando a dois terços dos casos. A presença de calcificações, contornos irregulares ocorre em até 90% das tomografias e normalmente sem edema. Na RM os oligodendrogliomas são isointensos em T1 e hiperintensos em T2. O sinal é heterogêneo, pois existe uma combinação de calcificação, hemorragia e lesões císticas no tumor. A captação de contraste é mínima em até 50% dos casos e na maioria dos casos não há presença de edema peritumoral [65, 69, 70].

A sobrevida média dos pacientes portadores de oligodendroglioma após o tratamento é de 11.6 anos em 51% dos casos, embora existam estatísticas com sobrevida acima de 15 anos [61, 71].

2.3.5 Oligodendroglioma anaplásico

A forma anaplásica do oligodendroglioma corresponde ao tipo III da OMS e é considerada uma forma maligna de neoplasia cerebral. O padrão histológico assemelha-se com o astrocitoma, apresentando atipia nuclear, mitoses ativas, proliferação microvascular, necrose com ou sem pseudopaliçadas. Segundo dados americanos, o oligodendroglioma anaplásico corresponde a 1.2% de todos os casos de tumor cerebral e atinge preferencialmente adultos entre 45 e 50 anos [1, 4, 61].

Convulsão é o principal sintoma dos casos, assim como as formas não anaplásicas. Na tomografia e ressonância magnética são encontradas necrose, degeneração cística, hemorragia intra-tumoral e calcificação. Existe captação de contraste difusa, porém em alguns casos pode existir captação anelar que confere um pior prognóstico [72].

Avanços recentes no tratamento têm melhorado o prognóstico dos pacientes com este tumor. A combinação de quimioterapia e radioterapia prolonga significativamente o tempo de progressão em aproximadamente 2 a 2.5 anos e aumenta a expectativa de vida em 4 a 5 anos. Alterações genéticas influenciam na evolução do oligodendroglioma anaplásico. Os tumores que possuem a perda dos alelos 1p e 19q têm uma sobrevida maior (acima de sete anos). Outros fatores importantes para um melhor prognóstico são a idade jovem e ressecção total do tumor [69, 73, 74].

2.4 MAPEAMENTO DO CÓRTEX MOTOR

2.4.1 História da estimulação elétrica cortical

O estudo funcional do córtex cerebral sempre foi um grande desafio aos cientistas através da história.

Luigi Galvani em 1791 popularizou as pesquisas referentes à estimulação cerebral realizando experimentos em animais. Seus estudos baseavam-se na estimulação de músculos, nervos, medula espinhal e cérebro em sapos. Com estes

experimentos ele demonstrou que tecidos neurais são excitáveis, no entanto sua técnica de estimulação padecia de grandes defeitos técnicos [75].

Apenas com o crescimento científico da física, a estimulação elétrica pôde se desenvolver. Alessandro Volta demonstrou em 1800 que uma corrente elétrica podia ser gerada a partir de metais colocados em circuito. Foi então criada a bateria, onde a eletricidade poderia ser armazenada. A bateria fornece uma corrente direta contínua, podendo permanecer ativa por um longo período [76].

Com o surgimento de novas tecnologias para o estudo de tecidos excitáveis, vários trabalhos foram desenvolvidos. Giovanni Aldini, em 1802, realizou uma estimulação do hemisfério cerebral esquerdo de um criminoso decapitado, obtendo uma resposta de contração da face direita ganhando notoriedade em sua época [75].

Em 1808 Luigi Rolando estudou o cerebelo de animais vivos através de estimulações elétricas. Como resultado ele observou contrações motoras violentas que aumentavam à medida que se estimulava mais o cerebelo. Nesta época Rolando chegou à conclusão errônea de que o cerebelo seria a fonte da energia motora. Rolando comprovou que algumas partes do cérebro poderiam ser estimuladas e que a eletricidade era um importante instrumento de pesquisa para os neurologistas. No entanto, seriam necessários novos métodos mais adequados de estimulação através de elétrodos com ponta fina e com maior controle sobre intensidade e duração da corrente elétrica [77].

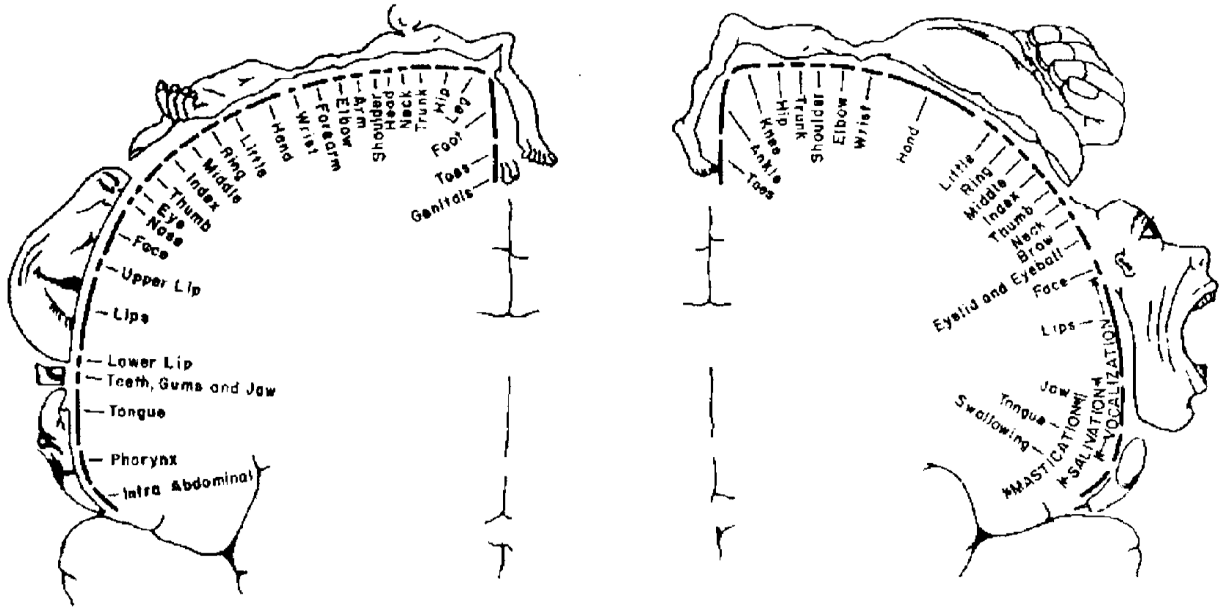
A primeira estimulação experimental em seres humanos vivos aconteceu em 1874, realizada pelo cirurgião americano Roberts Bartholow. Uma mulher sob seus cuidados havia desenvolvido uma erosão craniana, expondo o córtex cerebral. Ele estimulou o córtex, obtendo como resposta pequenos movimentos dos membros contralaterais ao local estimulado [75].

A visão moderna da fisiologia cortical foi realizada em 1870 por dois alemães, Gustav Theodor Fritsch e Eduard Hitzig. Eles fizeram experimentos de estimulação elétrica localizada, no córtex de diversos animais, mas especialmente em cães. Seu principal trabalho foi publicado em um artigo intitulado *Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns* (Sobre a Excitabilidade Elétrica do Cérebro). Pela primeira vez existia uma prova experimental de excitabilidade do córtex motor [78].

Um dos grandes nomes da investigação neurofisiológica na época foi o médico inglês David Ferrier, que inspirado nos experimentos de Fritsch e Hitzig, fez experimentos mais avançados utilizando corrente faradática. Ferrier conseguiu localizar a área do olfato no lobo temporal e a audição no giro temporo-esfenoidal superior. Ele utilizou a ablação e a estimulação elétrica para topografar as funções de diversas espécies. O mapa de Ferrier foi importantíssimo para iniciar uma nova era de aplicações médicas da localização cerebral na neurocirurgia, permitindo que os cirurgiões utilizassem o exame clínico neurológico de alterações sensoriais e motoras observadas, para deduzir o local provável das lesões, como tumores [79].

Um dos primeiros estudos utilizando esta tecnologia no ser humano foi realizado pelo cientista e médico alemão Fedor Krause. Em 1910 ele operou 29 pacientes portadores de epilepsia Jacksoniana utilizando um estimulador monopolar farádico. A estimulação na área central provocava crises convulsivas e com isto ele conseguia mapear as áreas corticais. Na época, foi considerado um trabalho pioneiro sobre a de exploração da superfície cortical em seres humanos anestesiados, através da estimulação elétrica cerebral [75].

As primeiras estimulações elétricas sistemáticas em pacientes sob anestesia local foram conduzidas no Instituto de Neurologia de Montreal, Canadá, pelo neurocirurgião Wilder G. Penfield entre os anos de 1930 a 1950. Penfield e Rasmussen foram os primeiros cientistas a explorar com grande detalhe e precisão as características somatotópicas motora e sensorial no homem, as características invertidas do cérebro em representação de partes do corpo e a proporcionalidade das áreas corticais sensitivas e motoras. Estes pesquisadores propuseram um plano representativo da área motora e sensitiva do cérebro, que recebeu a denominação de homúnculos (figura 6).



Fonte: Penfield W, Rasmussen, T. The cerebral cortex of man. New York: MacMillan; 1950.

Figura 6 – Representação da área sensitiva à esquerda e motora à direita, segundo homúnculo de Penfield

Os homúnculos apresentavam representações assimétricas no córtex cerebral; por exemplo, no homúnculo motor, a região correspondente à boca e à língua ocupava uma área grande do córtex motor, assim como a do polegar e dos dedos da mão (regiões de movimentos complexos e muito finos), ao passo que a região correspondente às nádegas e pernas ocupava uma área relativamente muito menor. Os trabalhos pioneiros de Penfield foram publicados no o livro *The Cerebral Cortex of Man* [35].

Após os estudos de Penfield e Rasmussen, várias técnicas sofisticadas surgiram para a avaliação fisiológica da área central e fornecem com maior precisão as localizações das áreas motoras e sensitivas no córtex cerebral. Atualmente diversos pesquisadores tentam definir a representação cerebral das diversas áreas corticais correlacionando sua funcionalidade através de imagens pré-operatórias [17, 80]. Os exames radiológicos, no entanto, podem muitas vezes ser insuficientes para definir a variabilidade individual de áreas eloquentes cerebrais em pacientes com

lesão cerebral, como ocorre no glioma, haja vista que no tecido cerebral infiltrado pelo tumor pode ainda existir certo grau de funcionalidade cortical [81].

2.4.2 Mapeamento com estimulação direta no córtex cerebral motor

Embora a ressecção cirúrgica agressiva de tumores gliais de alto e baixo grau forneça uma melhora significativa na sobrevida e na qualidade de vida, sequelas neurológicas são inaceitáveis [9, 82]. O mapeamento cerebral intraoperatório utilizando a estimulação direta do córtex motor tem sido descrito como uma parte importante da cirurgia em tumores e na epilepsia. Esta modalidade de estimulação necessita da craniotomia para exposição da área a ser investigada, e durante a cirurgia é realizada o mapeamento cortical e subcortical da lesão e regiões adjacentes [23, 83]. Os movimentos da face e dos membros contralaterais são observados após a estimulação dá área cortical motora. As contrações mostram um padrão de movimento característico com alternância de movimentos entre os músculos flexores e extensores. Estes movimentos não têm características de contração voluntária normal. A informação dos movimentos pode ser utilizada pelo cirurgião para diminuir ou aumentar a margem de ressecção cirúrgica [84].

2.4.3 Aspectos técnicos da estimulação

A membrana celular forma uma barreira entre as moléculas que entram ou saem da célula através de estruturas específicas denominadas canais. Diversos íons carreadores de eletricidade são encontrados no substrato intracelular e extracelular. As moléculas mais importantes são o sódio, potássio e o cloro. A membrana possui a característica de permeabilidade seletiva, portanto apenas alguns íons conseguem atravessar os canais. Esta propriedade confere a característica de polarização da célula. A diferença entre a concentração de cargas negativas e positivas na superfície interna e externa da membrana resulta no chamado potencial de repouso de membrana, que equivale a aproximadamente 70 μV. Diversos eventos como um

estimulo externo, podem causar um desequilíbrio no balanço de concentração iônica resultando em troca de moléculas entre o espaço intracelular e extracelular. Esta movimentação gera um fluxo de corrente elétrica [85, 86].

A estimulação elétrica pode ser fornecida através de eletrodos, que se apresentam em diversos tipos, porém para a monitoração cortical direta são utilizados os eletrodos monopolares ou bipolares. Atualmente a estimulação bipolar é a mais empregada, pois reduz a densidade da corrente, diminui o depósito de íons no tecido e não existe risco de alastramento do estímulo como nos eletrodos monopolares. Os eletrodos bipolares possuem duas pontas arredondadas com diâmetro de 0,5 a 3 mm e são separadas por uma distancia de 3 a 5 mm. Geralmente são feitas de platina ou aço que resiste a polarizações [86, 87].

Os estimuladores podem fornecer uma corrente constante ou voltagem constante. Os equipamentos utilizados para a monitoração cortical geralmente são de corrente constante, pois esta modalidade previne alterações na impedância do eletrodo e consequentemente impede variações na corrente fornecida.

O aparelho é formado por dois geradores de corrente que trabalham em forma sincronizada e produz uma sequência de pulsos positiva e negativa, com tempo de ajuste na frequência em hertz (Hz), duração do pulso em milisegundos (msec), intensidade de corrente em miliamperes (mA) e duração de cada sequência de estímulos em segundos (s).

Para que a estimulação direta cortical provoque resposta motora é necessário uma corrente elétrica entre 1 a 18 mA. A frequência não deve ser baixa, pois pode se tornar insuficiente para gerar ativação do córtex e não deve ser alta demais, pois aumenta o risco de crise convulsiva. Existem diversos protocolos de estimulação, normalmente para uma monitoração segura é utilizado pulsos de ondas quadradas, bifásicas com frequência entre 50 a 70 Hz, duração de 1,25 msec por fase e duração máxima de cada pulso de 5 s [83, 87, 88].

A eletrocorticografia intraoperatória pode ser associada nas áreas próximas ao estímulo, visando registrar potenciais pós-descarga. Estes potenciais podem comprometer a estimulação, pois causam alastramento do estimulo em áreas

corticais adjacentes, interferindo no registro motor. Além disto, podem causar crises convulsivas durante a cirurgia [88]. A incidência de crises convulsivas associadas à estimulação elétrica cortical é de 1.2% [89]

Os mecanismos de como o estimulo afeta a linguagem e a área motora não foram ainda descobertos. Quando uma corrente elétrica é aplicada na superfície do córtex, alguns neurônios corticais ativam fibras subcorticais excitatórias e inibitórias e eventualmente outros neurônios são bloqueados pela despolarização. A estimulação do córtex motor primário usualmente produz um efeito positivo (contrações e movimento) e na área da linguagem inibe a fluência e nomeação [90].

3 MÉTODOS

Foram avaliados ao final do estudo, 25 pacientes portadores de tumor glial cerebral nas áreas motora e motora suplementar sem alteração no exame neurológico motor ou eventualmente discreta diminuição de força muscular. Os dados coletados foram obtidos no período de Abril de 2004 a Fevereiro de 2009. Todos os pacientes passaram por uma avaliação pré-operatória clínica e radiológica, bem como avaliação para os critérios de inclusão e exclusão do estudo.

A idade média dos pacientes foi 44,5 anos com predomínio do sexo masculino (68%). O tipo histológico mais frequente foi o astrocitoma grau II (40%), seguido do glioblastoma (36%) e oligodendroglioma anaplásico (12%). Agrupando-se os tumores pelo grau de malignidade, observou-se que existia homogeneidade entre as lesões de alto grau (52%) e baixo grau (48%). A maioria dos tumores localizava-se na área motora suplementar esquerda (64%).

Para a realização do presente estudo, o protocolo com todas as informações pertinentes à pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foi analisado pela Comissão Cientifica e Ética em Pesquisa do Instituto de Neurologia de Curitiba e aprovado. Os pacientes participantes receberam um termo de consentimento livre e esclarecido, conforme solicitado pelo Conselho Nacional de Saúde, pelo Decreto n° 93933 de 14 de janeiro de 1987, descrevendo os detalhes e os fins da pesquisa.

3.1 CRITÉRIOS DE SELEÇÃO

A presença de tumor glial intracraniano localizado no lobo central ou área motora suplementar foi o critério de inclusão para este estudo realizado no Instituto de Neurologia de Curitiba.

Quando existia qualquer das doenças abaixo, o paciente era excluído do estudo

- Acidente isquêmico cerebral no pós-operatório
- Lesão por radiação (radionecrose)
- Infecção tardia do sistema nervoso central

- Lesões localizadas em outras áreas cerebrais que não pertinentes ao estudo
- Neoplasia de natureza não glial
- Traumatismo craniano com lesão cerebral

3.2 AVALIAÇÃO PRÉ-OPERATÓRIA

O paciente era admitido no hospital no dia anterior ao da cirurgia para realização de exames pré-operatórios, avaliação clínica neurológica e anestésica. Durante visita do médico assistente e do médico autor do trabalho, o paciente é informado a respeito dos detalhes da cirurgia.

Inicialmente era feita a anamnese dirigida aos sintomas do paciente com questionário verificando o sintoma principal, tempo de evolução, comorbidades associadas, lista de medicamentos e exames previamente realizados. O exame neurológico realizado consistia na avaliação minuciosa da força muscular conforme graduação pré-estabelecida (quadro 4) [91].

Quadro 4 – Escala de força muscular segundo *Medical Research Council*

Grau	Representação
5	Força normal (resiste a qualquer força do examinador).
4	Apesar de o músculo poder realizar o movimento completo, ele não resiste à força do examinador.
3	O músculo move-se normalmente contra a gravidade, porém não consegue vencer nenhuma resistência adicional.
2	O músculo consegue realizar movimento normal apenas se houver eliminação completa da gravidade (exemplo quando o apoiado sobre um objeto).
1	O músculo demonstra apenas contração visível, porém sem nenhum movimento.
0	Paralisia total.

Fonte: Paternostro-Sluga T, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. J Rehabil Med2008 Aug;40(8):665-71

Os músculos avaliados no estudo correspondem aos grupos dos membros superiores e inferiores. Os músculos faciais, a sensibilidade e a fluência verbal também eram avaliadas, no entanto estes dados não foram utilizados no estudo. Para determinação da funcionalidade motora foram avaliados os seguintes músculos: deltóide, bíceps, tríceps, braquioradial, flexor profundo dos dedos, ileopsoas, quadríceps, tibial anterior, fibular e gastrocnêmio. Após avaliação muscular, os dados da força muscular eram categorizados em [49]:

- Sem déficits: quando a força muscular predominante no membro era igual a V.
- Déficit leve: quando a força muscular predominante no membro era igual a IV.
- Déficit moderado: quando a força muscular predominante no membro era igual a III.
- Déficit grave: quando a força muscular predominante no membro era igual a II, I e zero.

A menor graduação da força muscular em qualquer membro era utilizada como referência para a categorização dos déficits. Após o exame clínico, eram coletadas amostras de sangue para exclusão de infecções, discrasias sanguíneas e possíveis alterações metabólicas. A seguir o paciente é encaminhado à ressonância magnética de crânio para aquisição de imagens.

Todos os pacientes do estudo realizavam sequências de ressonância de alta resolução 1.5 tesla para a topografia da área motora e motora suplementar. A aquisição de imagens era feita no plano coronal, axial e sagital com e sem injeção de contraste, e obedecia a seguinte ordem: T1 spin eco, fluid aquisicion inversion recovery (FLAIR), T2 fast spin eco, T2 gradiente eco (T2*), difusão e volumétrico 3D com gadolíneo (figura 7 e 8).

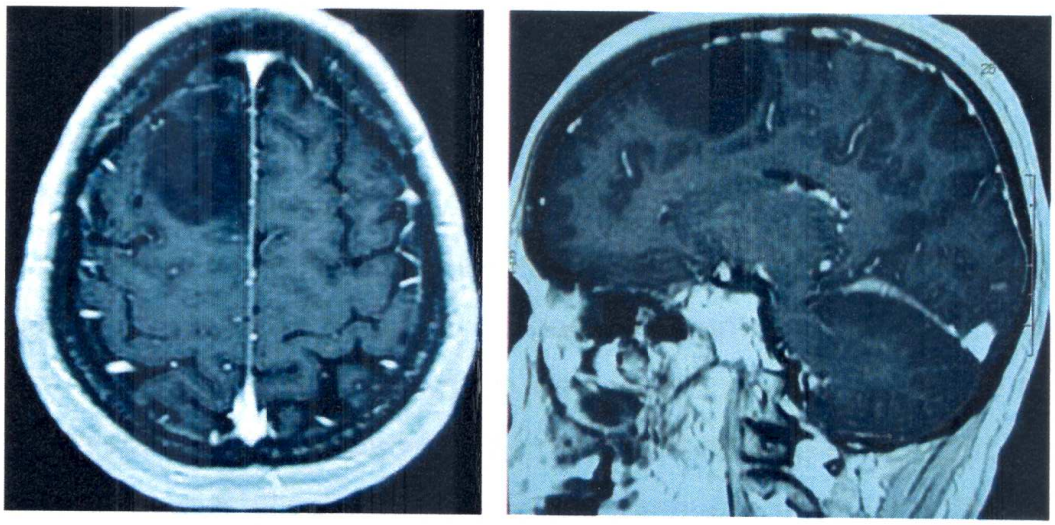


Figura 7 – Imagem axial e sagital ponderada em T1 com contraste, demonstrando tumor na região da área motora suplementar

Figura 8 – Imagem coronal ponderada em FLAIR sem contraste, demonstrando tumor na região da área motora suplementar

3.3 PROCEDIMENTO INTRA-OPERATÓRIO

3.3.1 Anestesia

A medicação pré-anestésica era feita ainda no quarto com midazolam 7.5 mg sublingual trinta minutos antes da chegada ao centro cirúrgico. Em seguida era colocado o monitor cardíaco, oxímetro de pulso e monitor de índice bispectral. O anestesiologista canulava duas veias de calibre 14 ou 16G e monitorizava a pressão arterial sistólica, diastólica e média. Para assegurar a oxigenação era realizada ventilação com máscara facial (oxigênio a 100%). O paciente era mantido a 36 °C de temperatura.

No centro cirúrgico, antes da indução anestésica eram administrados pela via endovenosa: remifentanil 0.5 mg/kg e dexmedetomidina 0.1 mg/kg. A indução anestésica era induzida com propofol 1.5mg/kg e rancurônio 0.6 mg/kg em dose única para facilitar a entubação endotraqueal e o posicionamento do paciente na mesa cirúrgica. Sempre era introduzida a sonda nasogástrica aberta e vesical para controle de diurese. A anestesia foi mantida com propofol 2 mg/kg/h e remifentanil 0.1 mg/kg/h. Os parâmetros da ventilação mecânica eram de 7-8 ml/kg (volume controlado) com reajuste para os níveis de dióxido de carbono (CO_2) observados no capnógrafo. Os pacientes foram monitorados durante toda a cirurgia e as drogas anestésicas reajustadas de acordo com as variações de CO_2, pressão arterial, frequência e ritmo cardíaco.

3.3.2 Marcação da lesão e neuronavegação

A orientação intracraniana e a localização tumoral foram auxiliadas pela neuronavegação com imagens de RM. Após a anestesia do paciente e colocação do fixador de cabeça, os exames de RM previamente adquiridos eram transferidos para o neuronavegador, e a seguir, registrados para a orientação intraoperatória com uma falha de acurácia desprezível. Através da neuronavegação, o cirurgião identifica com mais facilidade os giros cerebrais e a localização exata da lesão.

3.3.3 Posição do paciente para a cirurgia

A posição do paciente na mesa durante a cirurgia é muito importante para melhor acesso ao tumor e monitorização dos movimentos durante a estimulação cortical. A posição do paciente era supina, com a face e membros expostos durante a monitorização. Um suporte de apoio junto à mesa sustentava um campo cirúrgico formando uma divisão entre a cabeça e o restante do corpo, facilitando a avaliação dos membros. A cabeça ficava lateralizada em rotação a 15 graus contralateral ao local da lesão, fixada com um suporte de crânio.

3.3.4 Craniotomia

O couro cabeludo foi anestesiado com uma mistura de lidocaína a 1% e epinefrina 1:200.000 para incisão cirúrgica. A incisão da pele era realizada em forma de U, com base voltada para o pedículo vascular. Após rotação do retalho cutâneo e gálea aponeurótica, realizavam-se dois furos de trepanação, sendo um medial e outro lateral à área de interesse. Após, com auxílio do craniótomo realizava-se a craniotomia em forma quadrangular, com retirada da placa óssea. A dura-máter era ancorada com fio inabsorvível monofilamentar. O microscópio cirúrgico era então colocado e a dura-máter aberta. A área cortical de interesse era então identificada com auxílio do neuronavegador.

3.3.5 Estimulação cortical

O mapeamento cerebral é realizado no Instituto de Neurologia de Curitiba, sempre com a mesma equipe durante a realização da cirurgia. Para a estimulação cortical utilizam-se eletrodos bipolares da marca MCS-02B e o estimulador fabricado pela empresa Micromar, com sede em São Paulo, Brasil (figura 9 e 10).

Figura 9 – Neuroestimulador cortical

Figura 10 – Eletrodo bipolar

O afastamento dos eletrodos é de 3 mm entre as pontas, que liberam uma corrente bifásica constante de onda quadrada com frequência pré determinada de 60 Hz. A corrente inicial era de 3 mA com incrementos de 0.1 mA e corrente final de até 10 mA. Os incrementos da corrente são realizados conforme necessidade de resposta motora até o limite pré-determinado. O tempo de pulso inicial era de 1.2 ms com tempo de ativação de pulso de 5 segundos.

Antes de estimular o córtex, o eletrodo era utilizado para despolarizar o músculo adjacente para garantir que as medicações paralíticas não estavam

afetando o paciente. A região do córtex exposto era sistematicamente estimulada com atenção especial para a região da lesão. Inicialmente era feita a localização da área motora primária tendo como referência o sulco central. O eletrodo foi colocado em contato com o córtex em direção paralela ao giro avaliado (figura 11). A ressecção era realizada até 0.5 cm do córtex motor primário. As áreas estimuladas eram marcadas com papeis estéreis que correspondiam aos movimentos conseguidos com o mapeamento. Quando havia desvio de estruturas causadas pelo tumor, era utilizada como referência a imagem de RM pré-operatória do hemisfério não acometido como marcação para a estimulação.

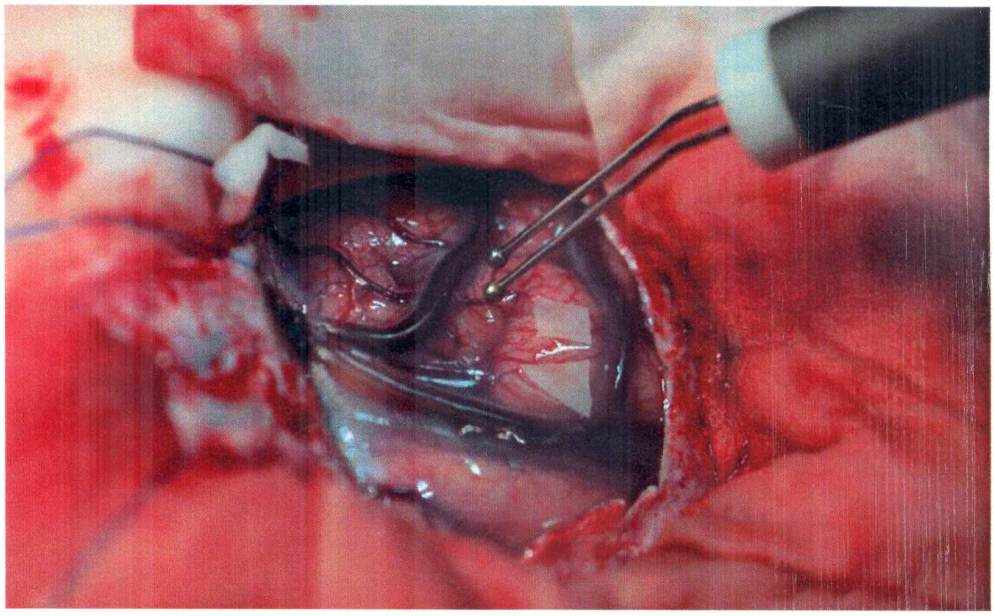


Figura 11 – Estimulação cortical com eletrodo bipolar e marcação das áreas responsivas com papel estéril

A estimulação produzia movimento involuntário do membro superior ou inferior com contração da musculatura flexora (figura 12 e 13). Imediatamente o estímulo era suspenso e informado o neurocirurgião da resposta positiva.

Figura 12 – Avaliação do movimento do membro inferior durante a estimulação cortical

Figura 13 – Avaliação do movimento do membro superior durante a estimulação cortical

3.3.6 Microcirurgia

A identificação do córtex cerebral e do tumor era feita após a abertura da meninge. A seguir o cirurgião coagulava vasos superficiais da lesão com finalidade de diminuir o sangramento local e evitar dificuldade na visualização das margens tumorais. Em tumores pequenos optava-se pela dissecção inicial das bordas do tumor com auxilio cirúrgico do microscópio. Quando a lesão era grande a ressecção iniciava-se pelo centro do tumor e esvaziamento do seu conteúdo.

A remoção do córtex cerebral acometido foi realizada evitando todos os locais positivos identificados na monitoração cerebral. Todos os pacientes foram operados com técnicas microcirúrgicas. A ressecção respeitava os limites anatômicos definidos na ressonância pré-operatória. O plano era tentar remover completamente os locais com captação do contraste, estendendo a ressecção até os limites marcados pelo FLAIR (figura 14 e 15). A remoção da lesão era realizada sempre pelo mesmo cirurgião. Todos os casos foram de lesionectomia e não houve nenhuma lobectomia frontal.

Na cirurgia não foi ultrapassado o limite crânio-caudal do tumor e ao final sempre era visualizada a substância branca com características normais.

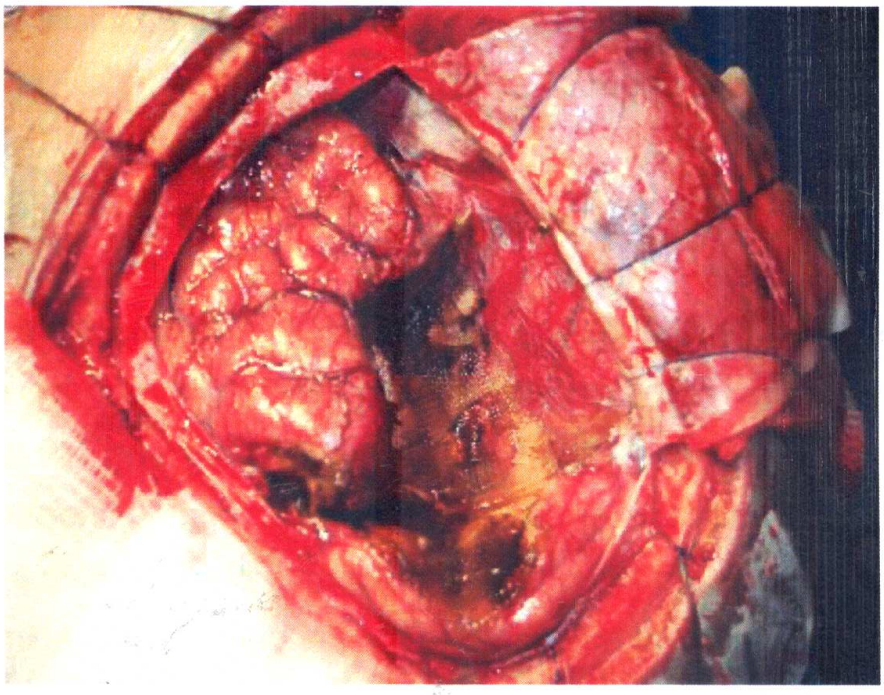


Figura 14 – Aspecto final da microcirurgia e ressecção total da lesão

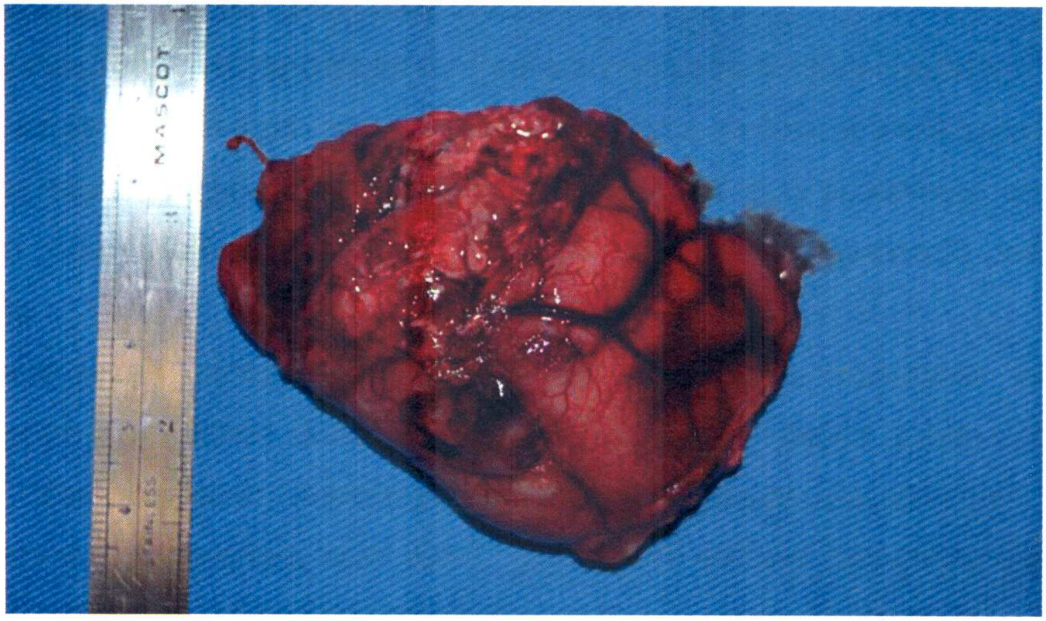


Figura 15 – Peça cirúrgica contendo área cortical não positiva e o tumor adjacente

Ao final da ressecção macroscópica, eram realizadas biópsias seriadas das margens do leito cirúrgico com avaliação anatomo-patológica por congelação. Se houvesse tumor residual e este não infiltrava a área motora, a ressecção era ampliada.

Em casos onde houve crise convulsiva durante a cirurgia, a irrigação com ringer lactato resfriado foi o tratamento de escolha. Quando a crise persistia optava-se por dose adicional de propofol na dose de 40 mg endovenoso.

3.4 AVALIAÇÃO PÓS-OPERATÓRIA

Os tumores foram subclassificados em alto e baixo grau conforme a OMS. Tumores de alto grau são o glioblastoma e oligodendroglioma anaplásico, e de baixo grau, astrocitoma grau II e oligodendrogliomas.

Os pacientes com lesão de alto grau confirmado pela histologia foram submetidos à quimioterapia e radioterapia. A medicação utilizada na quimioterapia foi a temozolamida administrada por via oral na dose de 75 mg/m2 ao dia, por quatro a

seis semanas, seguido de administração adjuvante por doze meses. A dose da radioterapia é de 60 Gy administrados em 30 frações.

A avaliação clínica da função motora era realizada no pós-operatório imediato e três meses após a cirurgia. Para avaliação da força motora era utilizada a escala de força muscular segundo Medical Research Council e a subdivisão de déficits, conforme o pré-operatório. O exame neurológico era sempre realizado pelo mesmo neurologista.

Foram feitas comparações do déficit neurológico conforme as quatro categorizações (sem déficit, déficit leve, déficit moderado e déficit grave) entre o pré-operatório, pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia. Ao final compararam-se os pacientes com déficit grave e as demais categorias juntas para identificar casos de evolução insatisfatória.

No primeiro dia do pós-operatório foi realizada uma ressonância magnética de crânio em todos os casos para verificar possíveis complicações e resíduo tumoral. Novas imagens eram solicitadas com três e seis meses da cirurgia.

O grau de ressecção da lesão apresentava três medidas [8, 92]:

- Total: imagem com remoção completa das áreas planejadas, sem captação de contraste na imagem e sem alteração histológica nas amostras das bordas da ressecção.
- Subtotal: imagem com remoção completa das áreas planejadas, sem captação de contraste na imagem, resíduo tumoral presente em análise histológica.
- Parcial: imagem com captação de contraste e histologia alterada.

Após término da coleta de dados, os pacientes foram avaliados quanto à evolução de déficits neurológicos (figura 16):

- Pacientes sem alteração neurológica no pós-operatório imediato
    - Pacientes sem alteração neurológica no terceiro mês de pós-operatório
    - Pacientes com alteração neurológica no terceiro mês de pós-operatório

- Pacientes com alteração neurológica no pós-operatório imediato
    - Pacientes sem alteração neurológica no terceiro mês de pós-operatório
    - Pacientes com alteração neurológica no terceiro mês de pós-operatório

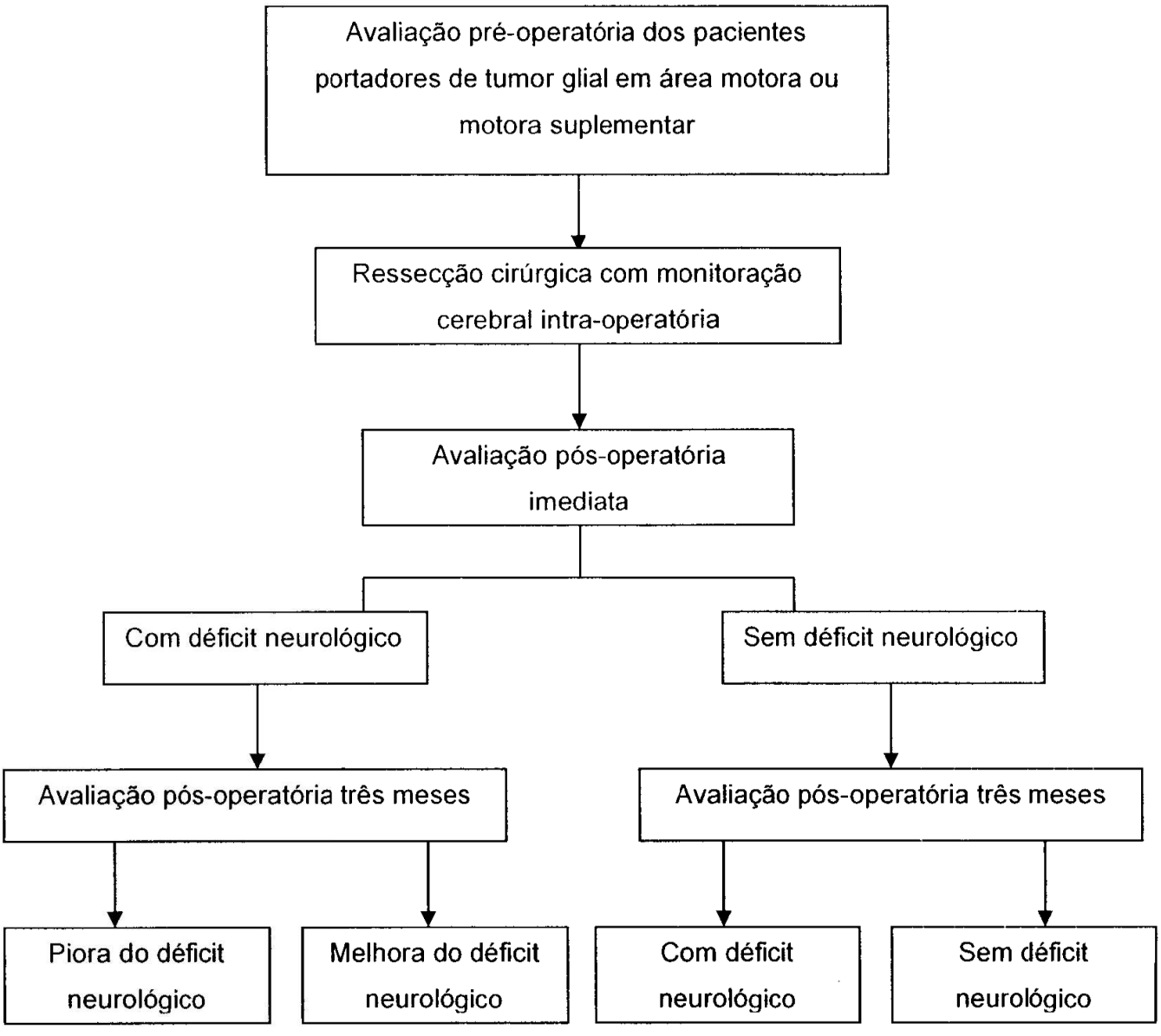


Figura 16 – Avaliação dos pacientes portadores de gliomas no pré-operatório e pós-operatório

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados de variáveis quantitativas foram expressos por médias, medianas, valores mínimos, valores máximos e desvios padrões, e os resultados de variáveis qualitativas foram expressos por frequências e percentuais. Para avaliar o efeito da cirurgia com a MCI sobre a avaliação de déficit neurológico foi usado o teste binomial. A comparação entre tumores de alto e baixo grau em relação ao déficit neurológico foi feita considerando-se o teste exato de Fisher. Valores de $p<0.05$ indicaram significância estatística

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DO DÉFICIT NEUROLÓGICO

Foram realizadas avaliações neurológicas clínicas no pré-operatório, pós-operatório imediato (pós-imediato) e após três meses da cirurgia (pós três meses) com os resultados descritos nas tabelas abaixo.

Tabela 1 – Avaliação do déficit neurológico no pré-operatório

Avaliação no pré-operatório	Frequência	Percentual
Sem déficit	19	76%
Com déficit leve	6	24%
TOTAL	25	100%

Tabela 2 – Avaliação do déficit neurológico no pós-operatório imediato

Avaliação no pós-imediato	Frequência	Percentual
Sem déficit	9	36%
Com déficit leve	2	8%
Com déficit moderado	3	12%
Com déficit grave	11	44%
TOTAL	25	100%

Tabela 3 – Avaliação do déficit neurológico após três meses da cirurgia

Avaliação pós três meses	Frequência	Percentual
Sem déficit	12	48%
Déficit leve	7	28%
Déficit moderado	6	24%
Déficit grave	0	0
TOTAL	25	100%

No pré-operatório observou-se que a maioria dos pacientes se apresentava sem déficits. Não existiu nenhum caso de déficit moderado ou grave (tabela 1).

Na avaliação pós-operatória imediata houve vários pacientes que apresentaram deterioração do quadro clínico neurológico, tendo 44% dos pacientes apresentando déficit grave (tabela 2). No entanto, ao final do terceiro mês não houve nenhum caso de déficit neurológico grave (tabela 3).

4.2 COMPARAÇÕES ENTRE O TEMPO CIRURGICO E DÉFICIT CLÍNICO

4.2.1 Avaliação clínica conforme classificação em quatro grupos

Foi realizada neste estudo a comparação entre a condição clínica no pré-operatório, pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia, conforme quatro classificações para o déficit neurológico (sem déficit, déficit leve, déficit moderado e déficit grave). As comparações foram entre o pré-operatório e pós-imediato (tabela 4); pós-imediato e pós três meses (tabela 5) e pré-operatório e pós três meses (tabela 6).

Tabela 4 – Comparação do déficit neurológico no pré-operatório e pós-operatório imediato

Avaliação pré-operatória	Avaliação no pós-imediato				TOTAL
	Sem déficit	Déficit leve	Déficit moderado	Déficit grave	
Sem déficit	8	1	2	8	19
Déficit leve	1	1	1	3	6
Déficit moderado	0	0	0	0	0
Déficit grave	0	0	0	0	0
TOTAL	9	2	3	11	25

Tabela 5 – Comparação do déficit neurológico no pós-operatório imediato e após três meses da cirurgia

Avaliação no pós-imediato	Avaliação pós três meses				Total
	Sem déficit	Déficit leve	Déficit moderado	Déficit grave	
Sem déficit	9	0	0	0	9
Déficit leve	2	0	0	0	2
Déficit moderado	0	2	1	0	3
Déficit grave	1	5	5	0	11
TOTAL	12	7	6	0	25

Tabela 6 – Comparação do déficit neurológico no pré-operatório e após três meses da cirurgia

Avaliação pré-operatória	Avaliação pós três meses				Total
	Sem déficit	Déficit leve	Déficit moderado	Déficit grave	
Sem déficit	10	6	3	0	19
Déficit leve	2	1	3	0	6
Déficit moderado	0	0	0	0	0
Déficit grave	0	0	0	0	0
TOTAL	12	7	6	0	25

Na tabela 4 observou-se que dos 25 pacientes sem déficit e déficit leve no pré-operatório, 11 casos evoluíram para déficit grave e 3 para déficit moderado no pós-operatório imediato. Já na comparação do grupo pós-imediato com pós três meses verificou-se que dos 11 pacientes com déficit grave no pós-imediato, 5 casos apresentaram déficit moderado, 5 casos déficit leve e um paciente sem déficit (tabela 5).

Comparando-se os 25 pacientes no pré-operatório sem déficits e déficit leve com a avaliação após três meses da cirurgia, verificou-se que nenhum paciente ficou com déficit grave e 6 pacientes apresentaram déficit moderado. Dois pacientes que se encontravam com déficit leve no pré-operatório evoluíram com melhora do quadro neurológico no pós-operatório em três meses. (tabela 6).

4.2.2 Avaliação clinica em dois subgrupos

Na tabela abaixo são apresentadas as frequências de casos de acordo com as avaliações no pré-operatório e pós-imediato (tabela 7); pós-imediato e pós três meses (tabela 8) e pré-operatório e pós três meses (tabela 9) agrupando-se as classificações para o déficit em: sem déficit / déficit leve / déficit moderado (sem déficit/leve/moderado) e déficit grave.

Testou-se a hipótese nula de que a proporção de casos com déficit grave na avaliação no pré-operatório é igual à proporção de casos com déficit grave na avaliação pós-imediato, versus a hipótese nula de proporções diferentes. Foram testadas ainda as comparações entre o grupo pós-imediato com pós três meses, e pré-operatório com pós três meses.

Tabela 7 – Comparação do déficit neurológico agrupado no pré-operatório e pós-operatório imediato

Avaliação pré-operatória	Avaliação no pós-imediato		TOTAL
	Sem déficit / leve / moderado	Déficit grave	
Sem déficit / leve / moderado	14	11	25
Déficit grave	0	0	0
TOTAL	14	11	25

O resultado do teste indicou a rejeição da hipótese nula ($p<0.001$). Sendo assim, existe diferença significativa entre as avaliações pré e pós-imediato em relação à ocorrência de déficit neurológico grave, portanto existe piora neurológica no pós-operatório imediato à cirurgia.

Observa-se na tabela 7, que dos 25 pacientes do estudo, 14 (56%) foram classificados como sem déficit / leve / moderado na avaliação pré-operatória e continuaram nessa condição na avaliação no pós-imediato. Já 11 (44%) pacientes que na avaliação pré-operatória foram classificados como sem déficit / leve /

moderado, passaram a ser classificados como déficit grave na avaliação no pós-imediato.

Tabela 8 – Comparação do déficit neurológico agrupado no pós-imediato e pós três meses

Avaliação no pós-imediato	Avaliação pós três meses		Total
	Sem déficit / leve / moderado	Déficit grave	
Sem déficit / leve / moderado	14	0	14
Déficit grave	11	0	11
TOTAL	25	0	25

O resultado do teste indicou a rejeição da hipótese nula ($p<0.001$). Sendo assim, existe diferença significativa entre as avaliações no pós-imediato e pós três meses em relação à ocorrência de déficit neurológico grave.

A tabela 8 demonstra que dos 25 pacientes do estudo, 14 (56%) foram classificados como sem déficit / leve / moderado na avaliação no pós-imediato e continuaram nessa condição na avaliação pós três meses. Outros 11 (44%) pacientes que na avaliação no pós-imediato foram classificados como déficit grave, passaram a ser classificados como sem déficit / leve / moderado na avaliação pós três meses.

Tabela 9 – Comparação do déficit neurológico agrupado no pré-operatório e pós três meses

Avaliação pré-operatória	Avaliação pós três meses		Total
	Sem déficit / leve / moderado	Déficit grave	
Sem déficit / leve / moderado	25	0	25
Déficit grave	0	0	0
TOTAL	25	0	0

Na tabela 9, verifica-se que todos os 25 pacientes do estudo foram classificados como sem déficit / leve / moderado na avaliação pré-operatória e apresentaram essa mesma condição na avaliação pós três meses, não indicando diferença entre a avaliação pré e a avaliação pós três meses.

4.3 AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO ENTRE O GRAU DE MALIGNIDADE E O DÉFICIT NEUROLÓGICO

Em cada momento da avaliação, testou-se a hipótese nula de que a probabilidade de ter déficit grave é igual para tumores de alto grau e baixo grau, versus a hipótese alternativa de probabilidades diferentes.

Na tabela 10 são apresentadas, para cada tipo de tumor, as frequências e percentuais de casos de acordo com as classificações de déficit agrupadas.

Tabela 10 – Número de casos e percentagem de déficit neurológico agrupados no pré-operatório dos tumores em alto e baixo grau

Avaliação pré-operatória	Grau do tumor	
	Baixo	Alto
Sem déficit / leve / moderado	12 100%	13 100%
Déficit grave	0	0
TOTAL	12	13

Valor de p: --- (teste não-aplicável, mas observa-se que os grupos não apresentam diferença nos percentuais)

Tabela 11 – Número de casos e percentagem de déficit neurológico agrupados no pós-operatório imediato em tumores de alto e baixo grau

Avaliação no pós-imediato	Grau do tumor	
	Baixo	Alto
Sem déficit / leve / moderado	7 58.33%	7 53.85%
Déficit grave	5 41.7%	6 46.15%
TOTAL	12	13

Valor de p: 1

Tabela 12 – Número de casos e percentagem de déficit neurológico agrupados após três meses da cirurgia em tumores de alto e baixo grau

Avaliação pós três meses	Grau do tumor	
	Baixo	Alto
Sem déficit / leve / moderado	12 100%	13 100%
Déficit grave	0	0
TOTAL	12	13

Valor de p: --- (teste não-aplicável, mas observa-se que os grupos não apresentam diferença nos percentuais)

Não foi encontrada diferença estatística entre o grau de malignidade e a evolução do déficit neurológico no pré-operatório, pós-operatório imediato e após três meses de cirurgia.

4.4 AVALIAÇÃO INDIVIDUAL DO DÉFICIT NEUROLÓGICO

Na tabela 13 são apresentadas as frequências e os percentuais de casos de acordo com as classificações do déficit neurológico nas três avaliações, conforme a evolução neurológica.

Tabela 13 – Evolução individualizada dos casos

Pré	**Pós imediato**	**Pós três meses**	Frequência	Percentual
Sem déficit	Sem déficit	Sem déficit	8	32%
Leve	Leve	Sem déficit	1	4%
Leve	Sem déficit	Sem déficit	1	4%
Sem déficit	Grave	Leve	5	20%
Sem déficit	Grave	Moderado	2	8%
Sem déficit	Moderado	Leve	1	4%
Sem déficit	Moderado	Moderado	1	4%
Sem déficit	Grave	Sem déficit	1	4%
Sem déficit	Leve	Sem déficit	1	4%
Leve	Grave	Moderado	3	12%
Leve	Moderado	Leve	1	4%
Total			25	100%

No estudo verificou-se que dos 25 casos avaliados, 8 (32%) não apresentavam déficit neurológico na avaliação pré-operatória e continuaram nesta condição nas outras duas avaliações pós-operatórias.

Dois pacientes (8%) apresentavam déficit leve na avaliação pré-operatória e na avaliação pós três meses não apresentavam déficit. Um dos casos apresentou déficit leve e outro sem déficit na avaliação no pós-imediato.

Observou-se que dos 25 pacientes, 15 (60%) pioraram após a cirurgia quando avaliados no pós-imediato. Na avaliação após três meses, dos 15 pacientes que pioraram a condição neurológica, 3 pacientes (20%) voltaram à condição inicial pré-operatória, 3 pacientes (20%) apresentaram piora neurológica um nível acima, e 2 pacientes (13,3%) dois níveis acima da avaliação pré-operatória.

5 DISCUSSÃO

5.1 PERFIL DOS PACIENTES

Nos Estados Unidos, a distribuição por idade do glioma de baixo e alto grau é de aproximadamente 30 a 40 anos e 45 a 75 anos respectivamente, e existe um predomínio do sexo masculino em ambos os tumores [4]. No presente trabalho, 68% dos casos eram homens e a idade média dos pacientes com tumores de baixo e alto grau foram de 40 e 55.7 anos, confirmando a alta incidência em jovens de tumores benignos. Apenas dois pacientes encontravam-se no momento do diagnóstico, com menos de 40 anos para os casos de glioma de alto grau.

Diversos estudos demonstram que a crise convulsiva é uma das manifestações neurológicas mais comuns nos pacientes com tumor cerebral [93, 94]. Os dados deste trabalho demonstraram que 64% dos pacientes apresentaram crise convulsiva no momento do diagnóstico e 42% iniciaram sintomas relacionados à alteração no exame neurológico (paresia, parestesia e apraxia), corroborando a descrição da literatura. Estes achados podem ser explicados pela compressão e infiltração do tumor junto ao córtex motor e sensitivo.

5.2 AVALIAÇÃO DO GLIOMA

O tipo histológico mais frequentemente encontrado em tumores gliais é o glioblastoma com 54% dos casos [1]. Na avaliação da histologia verificou-se que a maioria dos pacientes apresentava diagnóstico de astrocitoma grau II (40%). Os autores acreditam que devido à localização e o diagnóstico precoce por imagem, houve menor incidência de lesão maligna.

Os gliomas, principalmente de baixo grau, têm como localização mais frequente as áreas eloquentes cerebrais, principalmente a motora suplementar e insula. Duffau e Capelle [95] postulam que existem nestas áreas alterações citoarquitetônicas, neuroquímicas e metabólicas, que propiciam a maior incidência

destes tumores na região. A região mais comum de gliomas foi a área pré-motora à esquerda com 64% dos casos.

5.3 AVALIAÇÃO DA MONITORAÇÃO CEREBRAL

Segundo Kim *et al.* [23], a resposta negativa no mapeamento de áreas eloquentes fornece uma margem de segurança para a ressecção dos tumores cerebrais e diminui a incidência de déficits neurológicos no pós-operatório e após um mês de seguimento. Os autores afirmam que a negatividade demonstra que não há risco de sequela, pois a área de remoção provavelmente encontra-se longe de regiões funcionais importantes. Danks *et al.* [9] não encontraram a área eloquente em 23% dos pacientes, no entanto, apenas 4% dos pacientes apresentavam déficit neurológico grave.

Na avaliação da resposta durante a cirurgia verificou-se positividade (localização da área motora) em 72% dos pacientes do estudo. Não foram feitas comparações entre o déficit neurológico pós-operatório e a resposta positiva na localização da área motora, porém observou-se que nenhum paciente apresentou déficit neurológico grave no pós-operatório e 24% evoluíram com déficit moderado. Apesar da controvérsia, os autores acreditam que não houve complicações graves, pois, o cirurgião respeitava a marcação pré-operatória e a resposta encontrada na monitoração. Além disto, existia no trabalho de Kim *et al.* casos de monitorização da linguagem.

5.4 EVOLUÇÃO DO DÉFICIT NEUROLÓGICO

O planejamento cirúrgico correto para a ressecção radical do glioma permite uma melhor qualidade de vida, além de aumentar a sobrevida dos pacientes [21, 96]. No entanto, existe o risco de sequelas permanentes que pode ser eventualmente alto, principalmente quando o tumor está localizado em áreas cerebrais eloquentes. Este risco é o principal argumento contra a cirurgia com ressecção ampla dos gliomas associado a áreas funcionais importantes.

Entretanto, existem muitos trabalhos que descrevem a segurança pós-operatória da cirurgia radical em tumores na área motora e linguagem. Segundo diversos autores, a monitorização cortical intraoperatória consegue identificar os limites do tumor e a função das estruturas eloquentes com diminuição importante do déficit neurológico pós-operatório [9, 23, 97].

Danks *et al.* [9] em seu estudo com 157 pacientes com tumores adjacente a áreas eloquentes observaram que no pós-operatório imediato, 31% dos pacientes apresentavam déficit neurológico grave, porém na maioria dos casos houve melhora em um mês, e em apenas 4% dos casos o déficit persistiu. Para estes autores, a persistência de déficits pode ser eventualmente explicada pelo edema cerebral sem resolução.

Para tentar comprovar a eficácia da estimulação cerebral, Duffau *et al.* [97] compararam retrospectivamente a cirurgia realizada sem e com a monitorização intraoperatória pela mesma equipe cirúrgica. No grupo sem a monitorização, 17% dos pacientes apresentaram déficit permanente severo após três meses da cirurgia, e 52% dos casos realizaram-se ressecção parcial. Já no grupo com a monitorização, 6.5% dos pacientes permaneceram com déficit grave e o índice de ressecção parcial foi de 20.6%.

Recentemente Kim *et al.* [23], estudaram retrospectivamente 309 pacientes com tumor cerebral em áreas eloquentes, utilizando a MCI. No pós-operatório imediato os autores observaram que 111 pacientes pioravam o déficit neurológico, porém em 57% dos casos houve retorno do quadro neurológico igual ao do pré-operatório.

Neste estudo os pacientes apresentaram piora significativa no pós-operatório imediato com 44% de déficits graves, no entanto após três meses da cirurgia a maioria dos pacientes recuperou-se da sequela inicial e não houve nenhum caso de déficit grave. Na comparação para avaliar a ocorrência do déficit grave, a MCI demonstrou que os pacientes apresentaram evolução satisfatória, pois não houve diferença significativa entre o grupo pré-operatório e pós-operatório tardio (três meses). Dois pacientes do estudo melhoraram sua condição neurológica, passando a não ter mais nenhum sinal neurológico após três meses. Seis pacientes

permaneceram com déficit moderado, porém com índice de Karnofsky acima de 80. Todos os pacientes ao final de três meses, retornaram às atividades laborativas e sociais, sem prejuízo na qualidade de vida.

Existem várias teorias para a recuperação neurológica dos pacientes operados na região do lobo central. Para Peraud *et al.* [49] a recuperação neurológica pode estar relacionada com a localização dos gliomas de baixo grau na AMS. Após a remoção do tumor na AMS, o paciente evolui no pós-operatório imediato com paresia, negligência e acinesia no membro afetado. Existe posteriormente uma recuperação significativa após um período variável da cirurgia. A evolução pós-operatória é conhecida como a síndrome da área motora suplementar. Em sua casuística, 20 pacientes de um total de 24 do estudo, evoluíram com déficit neurológico grave no pós-operatório imediato, porém após uma semana houve melhora da força muscular em 14 pacientes avaliados. Para tumores de alto grau a evolução também parece favorável, segundo avaliação de Russell e Kelly [54].

Novas pesquisas parecem indicar que a AMS possui uma somatotopia como é encontrada no córtex motor primário [45, 50, 52, 53]. Fontaine *et al.* [51] descrevem em seu estudo alterações motoras e de linguagem conforme o grau de remoção da área motora suplementar. Foram avaliados 11 pacientes com tumor na área motora suplementar e sua evolução pós-operatória. Quando os autores removiam a porção mais anterior da AMS esquerda, o paciente evoluía com afasia motora pura, se a ressecção estendia-se posteriormente, a afasia estava associada ao acometimento do membro superior, e se houvesse remoção completa da AMS, o paciente evoluía com afasia e hemiparesia. No presente estudo, todos os pacientes recuperaram dos déficits neurológicos completamente. Observou-se que 84% dos pacientes tinham o tumor localizado na AMS e nenhum paciente apresentou déficit neurológico grave após três meses da cirurgia.

Para Duffau *et al.* [98] existem ainda outros fatores que podem estar relacionados com a melhora neurológica pós-operatória dos pacientes. Segundo os autores, a inexistência de déficit pré-operatório, apesar do crescimento tumoral em regiões eloquentes, pode ser explicada por uma compensação de outras áreas ao redor do tumor. Portanto, mesmo após a remoção de uma área eloquente, existe a

compensação pós-operatoria das regiões adjacentes à lesionectomia. Outra hipótese para a recuperação é que a própria cirurgia poderia induzir esta compensação através do aumento de hiperexcitabilidade dos neurônios lesionados. A hiperexcitabiliade seria gerada pelas alterações dos receptores gabaérgicos e NMDA como já foram descritos previamente em outros tipos de lesão encefálica [99, 100]. Estes fenômenos de recuperação estão envolvidos na teoria da neuroplasticidade.

O edema cerebral também é considerado como um fator importante na evolução dos déficits neurológicos após a cirurgia. Existem relatos de melhora da força muscular após a remoção de tumores em área eloquente [101]. No presente estudo, foram identificados através de RM, três casos de edema no pós-operatório imediato. Durante o acompanhamento destes pacientes observou-se que a melhora clínica estava acompanhada pela melhora radiológica do edema, e após três meses os pacientes não apresentavam déficits neurológicos. Nos demais casos não foram identificados edema na RM. Os autores acreditam que a manipulação local pode causar alterações metabólicas, que eventualmente se manifestam com edema e nem sempre podem ser visualizados pela RM.

6 CONCLUSÃO

A análise dos resultados permite concluir que no pós-operatório imediato da cirurgia de tumores gliais na área motora e motora suplementar com a monitoração cortical intraoperatória, a maioria dos pacientes apresentam alteração na força muscular significativa, porém após três meses da cirurgia observou-se uma progressiva melhora dos déficits neurológicos e nenhum paciente com sequela grave.

7 REFERÊNCIAS

1. CBTRUS. Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004-2005. Central Brain Tumor Registry of the United States, Hinsdale, IL. Disponível: www.cbtrus.org. 2009.

2. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA Cancer J Clin 2008 Mar-Apr; 58(2): 71-96.

3. Ministério da Saúde. Atlas de mortalidade por câncer no Brasil 1979-1999. INCA. Disponível: www.inca.gov.br/atlas/. 2002.

4. Louis DN, Ohgaki, H., Wiestler, O.D., Cavenee, W.K. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. 4th ed: Lyon; 2007.

5. Sawaya R, Hammoud M, Schoppa D, Hess KR, Wu SZ, Shi WM, et al. Neurosurgical outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors. Neurosurgery 1998 May; 42(5): 1044-55; discussion 55-6.

6. Piepmeier J, Christopher S, Spencer D, Byrne T, Kim J, Knisel JP, et al. Variations in the natural history and survival of patients with supratentorial low-grade astrocytomas. Neurosurgery 1996 May; 38(5): 872-8; discussion 8-9.

7. Salcman M. The value of cytoreductive surgery. Clin Neurosurg 1994; 41: 464-88.

8. Berger MS, Deliganis AV, Dobbins J, Keles GE. The effect of extent of resection on recurrence in patients with low grade cerebral hemisphere gliomas. Cancer 1994 Sep 15; 74(6): 1784-91.

9. Danks RA, Aglio LS, Gugino LD, Black PM. Craniotomy under local anesthesia and monitored conscious sedation for the resection of tumors involving eloquent cortex. J Neurooncol2000 Sep;49(2):131-9.

10. Ebeling U, Huber P, Reulen HJ. Localization of the precentral gyrus in the computed tomogram and its clinical application. J Neurol 1986 Apr; 233(2): 73-6.

11. Kido DK, LeMay M, Levinson AW, Benson WE. Computed tomographic localization of the precentral gyrus. Radiology 1980 May; 135(2): 373-7.

12. Ebeling U, Steinmetz H, Huang Y, Kahn T. Topography and identification of the inferior precentral sulcus in MR imaging. AJNR Am J Neuroradiol 1989 Sep-Oct; 10(5): 937-42.
13. Ebeling U, Huber P. Localization of central lesions by correlation of CT findings and neurological deficits. Acta Neurochir (Wien) 1992; 119(1-4): 17-22.

14. Ojemann G, Ojemann J, Lettich E, Berger M. Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. J Neurosurg 1989 Sep; 71(3): 316-26.

15. Lehericy S, Duffau H, Cornu P, Capelle L, Pidoux B, Carpentier A, et al. Correspondence between functional magnetic resonance imaging somatotopy and individual brain anatomy of the central region: comparison with intraoperative stimulation in patients with brain tumors. J Neurosurg 2000 Apr; 92(4): 589-98.

16. Fandino J, Kollias SS, Wieser HG, Valavanis A, Yonekawa Y. Intraoperative validation of functional magnetic resonance imaging and cortical reorganization patterns in patients with brain tumors involving the primary motor cortex. J Neurosurg 1999 Aug; 91(2): 238-50.

17. Schreckenberger M, Spetzger U, Sabri O, Meyer PT, Zeggel T, Zimny M, et al. Localisation of motor areas in brain tumour patients: a comparison of preoperative [18F]FDG-PET and intraoperative cortical electrostimulation. Eur J Nucl Med 2001 Sep; 28(9): 1394-403.

18. Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F, Comeau RM, Cyr M, et al. Localization of somatosensory function by using positron emission tomography scanning: a comparison with intraoperative cortical stimulation. J Neurosurg 1999 Mar; 90(3): 478-83.

19. Duffau H, Capelle L, Sichez N, Denvil D, Lopes M, Sichez JP, et al. Intraoperative mapping of the subcortical language pathways using direct stimulations. An anatomo-functional study. Brain 2002 Jan; 125(Pt 1): 199-214.

20. Ebeling U, Schmid UD, Ying H, Reulen HJ. Safe surgery of lesions near the motor cortex using intra-operative mapping techniques: a report on 50 patients. Acta Neurochir (Wien) 1992; 119(1-4): 23-8.

21. Matz PG, Cobbs C, Berger MS. Intraoperative cortical mapping as a guide to the surgical resection of gliomas. J Neurooncol 1999 May; 42(3): 233-45.

22. Haglund MM, Berger MS, Shamseldin M, Lettich E, Ojemann GA. Cortical localization of temporal lobe language sites in patients with gliomas. Neurosurgery 1994 Apr; 34(4): 567-76; discussion 76.

23. Kim SS, McCutcheon IE, Suki D, Weinberg JS, Sawaya R, Lang FF, et al. Awake craniotomy for brain tumors near eloquent cortex: correlation of intraoperative cortical mapping with neurological outcomes in 309 consecutive patients. Neurosurgery 2009 May; 64(5): 836-45; discussion 345-6.

24. Gonzales-Portillo G. Localization of the central sulcus. Surg Neurol 1996 Jul; 46(1): 97-9.

25. Gusmao S, Reis C, Silveira RL, Cabral G. [Relationships between the coronal suture and the sulci of the lateral convexity of the frontal lobe: neurosurgical applications]. Arq Neuropsiquiatr 2001 Sep; 59(3-A): 570-6.

26. Meneses MS. Neuroanatomia Aplicada. 1st ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 1999.

27. Sarmento SA, Jacome DC, de Andrade EM, Melo AV, de Oliveira OR, Tedeschi H. Relationship between the coronal suture and the central lobe: how important is it and how can we use it in surgical planning? Arq Neuropsiquiatr 2008 Dec; 66(4): 868-71.

28. Yasargil MG. Microneurosurgery IV A. 1st ed. New York (NY): Thieme Medical Publishers; 1994.

29. Seeger W. Atlas of Topografical Anatomy of the Brain and Surrounding Strutures. 1st ed. New York (NY): Springer-Verlag Wien; 1978.

30. Boling W, Olivier A, Bittar RG, Reutens D. Localization of hand motor activation in Broca's pli de passage moyen. J Neurosurg 1999 Dec; 91(6): 903-10.

31. Burt AM. Textbook of Neuroanatomy. 1st ed. W.B. Philadelphia (PA): Saunders Company; 1993.

32. Nudo RJ, Milliken GW. Reorganization of movement representations in primary motor cortex following focal ischemic infarcts in adult squirrel monkeys. J Neurophysiol 1996 May; 75(5): 2144-9.

33. Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, Taira M. The motor cortex and the coding of force. Science 1992 Jun 19; 256(5064): 1692-5.

34. Donoghue JP, Leibovic S, Sanes JN. Organization of the forelimb area in squirrel monkey motor cortex: representation of digit, wrist, and elbow muscles. Exp Brain Res 1992; 89(1): 1-19.

35. Penfield W, Rasmussen, T. The cerebral cortex of man. 1st ed. New York (NY): MacMillan; 1950.

36. Schieber MH, Hibbard LS. How somatotopic is the motor cortex hand area? Science 1993 Jul 23; 261(5120): 489-92.

37. Brodal A. Neurological anatomy in relation to clinical medicine. 3th ed. Oxford: Oxford University Press; 1981.

38. Von economo C KGN. Atlas of cytoarchitectonics of the adult human cerebral cortex. 1st English ed. Switzerland: Karger; 2008.

39. Rivara CB, Sherwood CC, Bouras C, Hof PR. Stereologic characterization and spatial distribution patterns of Betz cells in the human primary motor cortex. Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol 2003 Feb; 270(2): 137-51.

40. Kwan HC, MacKay WA, Murphy JT, Wong YC. Spatial organization of precentral cortex in awake primates. II. Motor outputs. J Neurophysiol 1978 Sep; 41(5): 1120-31.

41. Passingham RE, Perry VH, Wilkinson F. The long-term effects of removal of sensorimotor cortex in infant and adult rhesus monkeys. Brain 1983 Sep; 106 (Pt 3): 675-705.

42. Lang CE, Schieber MH. Differential impairment of individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or the corticospinal tract. J Neurophysiol 2003 Aug; 90(2): 1160-70.

43. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. Science 1996 Jun 21; 272(5269): 1791-4.

44. Travis AM. Neurological deficiencies after ablation of the precentral motor area in Macaca mulatta. Brain 1955; 78(2): 155-73.

45. Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS, et al. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. J Neurosci 1991 Nov; 11(11): 3656-66.

46. Chauvel PY, Rey M, Buser P, Bancaud J. What stimulation of the supplementary motor area in humans tells about its functional organization. Adv Neurol 1996; 70: 199-209.

47. Luders HO. The supplementary sensorimotor area. An overview. Adv Neurol 1996; 70: 1-16.

48. Brinkman C. Supplementary motor area of the monkey's cerebral cortex: short- and long-term deficits after unilateral ablation and the effects of subsequent callosal section. J Neurosci 1984 Apr; 4(4) :918-29.

49. Peraud A, Meschede M, Eisner W, Ilmberger J, Reulen HJ. Surgical resection of grade II astrocytomas in the superior frontal gyrus. Neurosurgery 2002 May; 50(5): 966-75; discussion 75-7.

50. Mitz AR, Wise SP. The somatotopic organization of the supplementary motor area: intracortical microstimulation mapping. J Neurosci 1987 Apr; 7(4): 1010-21.

51. Fontaine D, Capelle L, Duffau H. Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. Neurosurgery 2002 Feb; 50(2): 297-303; discussion - 5.

52. Tanji J. The supplementary motor area in the cerebral cortex. Neurosci Res 1994 May; 19(3): 251-68.

53. Lim SH, Dinner DS, Pillay PK, Luders H, Morris HH, Klem G, et al. Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1994 Sep; 91(3): 179-93.

54. Russell SM, Kelly PJ. Incidence and clinical evolution of postoperative deficits after volumetric stereotactic resection of glial neoplasms involving the supplementary motor area. Neurosurgery 2003 Mar; 52(3): 506-16; discussiom 15-6.

55. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. Neuro Oncol 2002 Oct; 4(4): 278-99.

56. Horwitz NH. Harvey Cushing (1869-1939). Neurosurgery 1996 Sep; 39(3): 617-21.

57. Pfund Z, Szapary L, Jaszberenyi O, Nagy F, Czopf J. Headache in intracranial tumors. Cephalalgia 1999 Nov; 19(9): 787-90; discussion 65.

58. Plathow C, Lichy MP, Bachert P, Zuna I, Kauczor HU. The role of MRI in patients with astrocytoma WHO II treated with fractionated stereotactic radiotherapy. Eur Radiol 2004 Apr; 14(4): 679-85.

59. Afra D, Osztie E. Histologically confirmed changes on CT of reoperated low-grade astrocytomas. Neuroradiology 1997 Nov; 39(11): 804-10.

60. Reifenberger J, Ring GU, Gies U, Cobbers L, Oberstrass J, An HX, et al. Analysis of p53 mutation and epidermal growth factor receptor amplification in recurrent gliomas with malignant progression. J Neuropathol Exp Neurol 1996 Jul; 55(7): 822-31.

61. Ohgaki H, Kleihues P. Population-based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas. J Neuropathol Exp Neurol 2005 Jun; 64(6): 479-89.

62. Okamoto Y, Di Patre PL, Burkhard C, Horstmann S, Jourde B, Fahey M, et al. Population-based study on incidence, survival rates, and genetic alterations of low-grade diffuse astrocytomas and oligodendrogliomas. Acta Neuropathol 2004 Jul; 108(1): 49-56.

63. Peraud A, Ansari H, Bise K, Reulen HJ. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. Acta Neurochir (Wien) 1998; 140(12): 1213-22.

64. van Veelen ML, Avezaat CJ, Kros JM, van Putten W, Vecht C. Supratentorial low grade astrocytoma: prognostic factors, dedifferentiation, and the issue of early versus late surgery. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 May; 64(5): 581-7.

65. Dean BL, Drayer BP, Bird CR, Flom RA, Hodak JA, Coons SW, et al. Gliomas: classification with MR imaging. Radiology 1990 Feb; 174(2): 411-5.

66. Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al. Genetic pathways to glioblastoma: a population-based study. Cancer Res 2004 Oct 1; 64(19): 6892-9.

67. Roth JG, Elvidge AR. Glioblastoma multiforme: a clinical survey. J Neurosurg 1960 Jul; 17: 736-50.

68. Frankel SA, German WJ. Glioblastoma multiforme; review of 219 cases with regard to natural history, pathology, diagnostic methods, and treatment. J Neurosurg 1958 Sep; 15(5): 489-503.

69. Shaw EG, Scheithauer BW, O'Fallon JR, Tazelaar HD, Davis DH. Oligodendrogliomas: the Mayo Clinic experience. J Neurosurg 1992 Mar; 76(3): 428-34.

70. Wilkinson IM, Anderson JR, Holmes AE. Oligodendroglioma: an analysis of 42 cases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987 Mar; 50(3): 304-12.

71. Olson JD, Riedel E, DeAngelis LM. Long-term outcome of low-grade oligodendroglioma and mixed glioma. Neurology 2000 Apr 11; 54(7): 1442-8.

72. Cairncross JG, Ueki K, Zlatescu MC, Lisle DK, Finkelstein DM, Hammond RR, et al. Specific genetic predictors of chemotherapeutic response and survival in patients with anaplastic oligodendrogliomas. J Natl Cancer Inst 1998 Oct 7; 90(19): 1473-9.

73. van den Bent MJ, Carpentier AF, Brandes AA, Sanson M, Taphoorn MJ, Bernsen HJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine improves progression-free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendrogliomas and oligoastrocytomas: a randomized European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Clin Oncol 2006 Jun 20; 24(18): 2715-22.

74. Cairncross G, Berkey B, Shaw E, Jenkins R, Scheithauer B, Brachman D, et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone for pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Therapy Oncology Group Trial 9402. J Clin Oncol 2006 Jun 20; 24(18): 2707-14.

75. Boling W, Olivier A, Fabinyi G. Historical contributions to the modern understanding of function in the central area. Neurosurgery 2002 Jun; 50(6): 1296-309, discussion 309-10.

76. Watson E. The first eletric battery. Am J Phys 1945; 13: 397-406.

77. Caputi F, Spaziante R, de Divitiis E, Nashold BS, Jr. Luigi Rolando and his pioneering efforts to relate structure to function in the nervous system. J Neurosurg 1995 Nov; 83(5): 933-7.

78. Grundfest H. The different careers of Gustav FRITSCH (1838-1927). J Hist Med 1963 Apr; 18: 125-9.

79. Pearce JM. Sir David Ferrier MD, FRS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003 Jun; 74(6): 787.

80. Kleinschmidt A, Nitschke MF, Frahm J. Somatotopy in the human motor cortex hand area. A high-resolution functional MRI study. Eur J Neurosci 1997 Oct; 9(10): 2178-86.

81. Brell M, Conesa G, Acebes JJ. [Intraoperative cortical mapping in the surgical resection of low-grade gliomas located in eloquent areas]. Neurocirugia (Astur) 2003 Dec; 14(6): 491-503.

82. Ammirati M, Vick N, Liao YL, Ciric I, Mikhael M. Effect of the extent of surgical resection on survival and quality of life in patients with supratentorial glioblastomas and anaplastic astrocytomas. Neurosurgery 1987 Aug; 21(2): 201-6.

83. Berger MS, Kincaid J, Ojemann GA, Lettich E. Brain mapping techniques to maximize resection, safety, and seizure control in children with brain tumors. Neurosurgery 1989 Nov; 25(5): 786-92.

84. Schieber MH, Poliakov AV. Partial inactivation of the primary motor cortex hand area: effects on individuated finger movements. J Neurosci 1998 Nov 1; 18(21): 9038-54.

85. Andersen OS, Koeppe RE, 2nd. Molecular determinants of channel function. Physiol Rev 1992 Oct; 72(4 Suppl): S89-158.

86. Catterall WA. Cellular and molecular biology of voltage-gated sodium channels. Physiol Rev 1992 Oct; 72(4 Suppl): S15-48.

87. Kombos T, Suess O, Kern BC, Funk T, Hoell T, Kopetsch O, et al. Comparison between monopolar and bipolar electrical stimulation of the motor cortex. Acta Neurochir (Wien) 1999; 141(12): 1295-301.

88. Pouratian N, Cannestra AF, Bookheimer SY, Martin NA, Toga AW. Variability of intraoperative electrocortical stimulation mapping parameters across and within individuals. J Neurosurg 2004 Sep; 101(3): 458-66.

89. Szelenyi A, Joksimovic B, Seifert V. Intraoperative risk of seizures associated with transient direct cortical stimulation in patients with symptomatic epilepsy. J Clin Neurophysiol 2007 Feb; 24(1): 39-43.

90. Ranck JB, Jr. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian central nervous system: a review. Brain Res 1975 Nov 21; 98(3): 417-40.

91. Paternostro-Sluga T, Grim-Stieger M, Posch M, Schuhfried O, Vacariu G, Mittermaier C, et al. Reliability and validity of the Medical Research Council (MRC) scale and a modified scale for testing muscle strength in patients with radial palsy. J Rehabil Med 2008 Aug; 40(8): 665-71.

92. Keles GE, Chang EF, Lamborn KR, Tihan T, Chang CJ, Chang SM, et al. Volumetric extent of resection and residual contrast enhancement on initial surgery as predictors of outcome in adult patients with hemispheric anaplastic astrocytoma. J Neurosurg 2006 Jul; 105(1): 34-40.

93. Hylton PD, Reichman OH. Clinical manifestation of glioma before computed tomographic appearance: the dilemma of a negative scan. Neurosurgery 1987 Jul; 21(1): 27-32.

94. Ettinger AB. Structural causes of epilepsy. Tumors, cysts, stroke, and vascular malformations. Neurol Clin 1994 Feb; 12(1): 41-56.

95. Duffau H, Capelle L. Preferential brain locations of low-grade gliomas. Cancer 2004 Jun 15; 100(12): 2622-6.

96. Keles GE, Lamborn KR, Berger MS. Low-grade hemispheric gliomas in adults: a critical review of extent of resection as a factor influencing outcome. J Neurosurg 2001 Nov; 95(5): 735-45.

97. Duffau H, Lopes M, Arthuis F, Bitar A, Sichez JP, Van Effenterre R, et al. Contribution of intraoperative electrical stimulations in surgery of low grade gliomas: a comparative study between two series without (1985-96) and with (1996-2003) functional mapping in the same institution. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005 Jun; 76(6): 845-51.

98. 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 2003 Jul; 74(7): 901-7.

99. Schiene K, Bruehl C, Zilles K, Qu M, Hagemann G, Kraemer M, et al. Neuronal hyperexcitability and reduction of GABAA-receptor expression in the surround of cerebral photothrombosis. J Cereb Blood Flow Metab 1996 Sep; 16(5): 906-14.

100. Bishop B. Neural plasticity. Part 4. Lesion-induced reorganization of the CNS: recovery phenomena. Phys Ther 1982 Oct; 62(10): 1442-51.

101. Duffau H. Recovery from complete hemiplegia following resection of a retrocentral metastasis: the prognostic value of intraoperative cortical stimulation. J Neurosurg 2001 Dec; 95(6): 1050-2.

8 ANEXOS

Anexo 1

INC - Instituto de Neurologia de Curitiba

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Neurologia de Curitiba

Protocolo CEP – 022/07

Projeto de Pesquisa: Avaliação clínica pré e pós-operatório dos pacientes com tumores gliais em áreas motora suplementar monitorizados com estimulação cortical intra - operatória.
Área: Medicina
Pesquisador: Henry Koiti Sato
Data de apresentação no CEP: 17/12/2007

Introdução e justificativa para a pesquisa:

Embora as ressecções cirúrgicas agressivas de tumores de alto e baixo grau fornecem melhora na qualidade de vida dos pacientes, riscos de seqüelas graves ocorrem pois muitas destas infiltram o parênquima cerebral normal.
Diversos estudos mostram que o mapeamento intra - operatório com eletrodo bipolar consegue identificar áreas funcionais em gliomas infiltrativos com acuracia semelhante a técnicas de imagem como tomografia axial computadorizada, ressonância magnética (RM), ultra-sonografia e visualização intra – operatória.
A monitorização cortical transoperatoria de áreas eloqüentes como a área da linguagem e motora, vem sendo descrita na literatura já algum tempo como opção de mapeamento funcional segura em cirurgias onde há risco de lesão em áreas cerebrais importantes. No entanto pouco se sabe a respeito de sua eficácia a curto, médio e longo prazo.
Portanto, avaliações clínicas da função motora, sensitiva, linguagem e RM seqüenciais serão realizadas no pós – operatório imediato, três meses, caso não ocorra desistência durante o estudo.

Objetivo

Avaliar a evolução clínica de pacientes com tumores gliais localizados nas áreas motoras e motora suplementar com auxílio da monitorizarão cortical intra – operatório imediato e após três meses da cirurgia.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido: Encontra-se devidamente preenchido. Paciente é orientado sobre os benefícios e os riscos de participar da pesquisa.

Sumario do projeto

Descrição de característica da amostra: serão avaliados 15 pacientes portadores de tumor gliais cerebrais, nas áreas motoras e motora suplementar sem ou com mínima alteração no exame neurológico motor, de ambos os sexos que submeterem a neurocirurgia no Instituto de Neurologia de Curitiba. Foram utilizados dados de seis pacientes que realizaram cirurgia no período de Abril de 2004 a Fevereiro de 2007, visto que o protocolo utilizado é

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL EQUIPE

exatamente igual ao utilizado pela equipe cirúrgica no mês de março de 2007. Após o término da coleta de dados serão agrupadas as avaliações neurológicas do grupo pós – operatório.

Critérios de inclusão e exclusão:

Critérios de inclusão: pacientes portadores de lesão cerebral de etiologia neoplasia ou infecciosa.. Maiores de 15 anos, sem diferenciação de sexo.
Critérios de exclusão: pacientes com acidentes isquêmicos cerebral, lesão por radiação, infecção tardia do sistema nervoso central, lesões localizadas em outras áreas cerebrais que não pertinentes ao estudo, neoplasias de natureza não glial e traumatismo craniano com lesão cerebral.

Adequação a metodologia: está claro a metodologia descrita no projeto de pesquisa.

Adequação das condições: o estudo será realizado no Instituto de Neurologia de Curitiba, contando com a infra-estrutura.

Comentários frente a resolução CNS 196/96

A estrutura do protocolo atende aos fundamentos desta resolução.

Situação: Aprovado

Curitiba, 28/12/2007

Jose Antonio da Silva
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Ecoville
Instituto de Neurologia de Curitiba

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
DO HOSPITAL ECOVILLE

Anexo 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu_____, RG nº_____, ou meu responsável:_____, RG nº _____estou sendo convidado a participar de um estudo denominado: "Avaliação pós-operatória da estimulação cortical intra-operatória em pacientes com tumor glial nas áreas motora e motora suplementar" cujo objetivo é avaliar a eficácia da monitorização cerebral intra-operatória. Este procedimento consiste na estimulação do cérebro com uma corrente elétrica próximo ao local do tumor que se localiza na área motora ou motora suplementar (área do cérebro responsável pelo controle da força dos braços e pernas).

Sei que para que a pesquisa desenvolva-se, a participação de voluntários é muito importe. Caso aceite participar desta pesquisa eu autorizarei a realização da monitorização cerebral durante a retirada do tumor cerebral com anestesia local associado à sedação ou anestesia geral.

Posteriormente, responderei a um questionário elaborado pelos pesquisadores, que consta de questões objetivas, referentes à minha situação neurológica, bem como permitirei realizar um exame neurológico clínico e ressonância magnética de crânio. Esta avaliação será aplicada antes da cirurgia, logo após a cirurgia e depois de três meses.

Sei dos potenciais benefícios do procedimento como melhor retirada do tumor, menor lesão no cérebro saudável, menor risco de recidiva do tumor.

Estou ciente dos possíveis riscos e complicações do procedimento: crise convulsiva durante a cirurgia, amortecimento do braço e/ou perna, fraqueza do braço e/ou perna e problemas na fala que podem ser permanentes.

Fui informado quanto a outros exames que podem eventualmente substituir a estimulação cerebral como a ressonância magnética trans-operatória, avaliação através de tomografia computadorizada por pósitrons.

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome, ou qualquer outro dado confidencial, será mantido em segredo. As informações serão feitas de maneira codificada, respeitando o a minha privacidade.

Estou ciente de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, nem sofrer qualquer dano.

Os pesquisadores responsável no referido projeto é o Dr Henry Koiti Sato, sendo Dr Ricardo Ramina o neurocirurgião e Dr Maurício Coelho Neto médico responsável pela estimulação cerebral.

Poderei manter contacto pelos telefones: 30854585, 96492174.

Estão garantidas todas as informações que eu queira saber antes, durante e depois do estudo, bem como acompanhamento e assistência na medida do necessário.

Li e entendi este termo e fui orientado pelo Dr_____ quanto tudo relatado acima. Compreendi o objetivo do estudo do qual fui convidado a participar e de seus potenciais riscos e benefícios. Concordo, voluntariamente em participar desta pesquisa, sabendo que não receberei nem pagarei nenhum valor econômico por minha participação.

A data da cirurgia será no dia ____/____/____, sendo realizada no Hospital Ecoville, Curitiba, Paraná pelo Dr_____.

_____

Assinatura do sujeito de pesquisa

_____

Testemunha 1

_____

Testemunha 2

_____

Assinatura do pesquisador responsável

Curitiba_____de _____de _____.

Anexo 3

Relação total dos casos separados pela localização do tumor, tipo histológico do tumor, resposta à estimulação cortical intraoperatória, avaliação pré, pós-operatória imediata e após três meses. PM – área pré-motora, M – área motora, esq – esquerda, dir – direita, PO pós-operatório, AII – astrocitoma grau II, AIII – astrocitoma grau III, GBM – glioblastoma, OII – Oligodendroglioma grau II, OAn – Oligodendroglioma anapásico

Caso	localização	pré-operatorio	tumor	resposta	ressecção	PO imediata	PO 3 meses
1	PM esq	Sem déficit	AII	Positiva	total	Sem déficit	Sem déficit
2	PM dir	Sem déficit	OII	Positiva	total	Sem déficit	Sem déficit
3	PM esq	Sem déficit	AII	Positiva	total	Sem déficit	Sem déficit
4	PM esq	Sem déficit	OAn	Positiva	total	Sem déficit	Sem déficit
5	PM esq	Sem déficit	AII	Positiva	total	Déficit grave	Déficit moderado
6	PM dir	Déficit leve	GBM	Positiva	total	Déficit leve	Sem déficit
7	PM dir	Sem déficit	AII	Positiva	total	Déficit grave	Sem déficit
8	PM dir	Sem déficit	AII	Positiva	total	Sem déficit	Sem déficit
9	PM esq	Sem déficit	AII	Positiva	total	Déficit grave	Déficit leve
10	PM dir	Déficit leve	GBM	Positiva	total	Sem déficit	Sem déficit
11	M dir	Déficit leve	GBM	Negativo	total	Déficit moderado	Déficit leve
12	PM esq	Sem déficit	GBM	positivo	total	Déficit moderado	Déficit moderado
13	PM dir	Sem déficit	OAn	negativa	parcial	Déficit grave	Déficit leve
14	PM esq	Sem déficit	AII	positivo	total	Sem déficit	Sem déficit
15	M dir	Sem déficit	AIII	negativo	total	Déficit grave	Déficit leve
16	M esq	Sem déficit	OII	positivo	total	Sem déficit	Sem déficit
17	PM esq	Sem déficit	AII	positivo	total	Déficit grave	Déficit leve
18	PM esq	Sem déficts	GBM	negativo	total	Défict grave	Déficit moderado
19	PM esq	Déficit leve	GBM	negativo	total	Déficit grave	Déficit moderado
20	PM esq	Déficit leve	GBM	negativo	total	Déficit grave	Défict moderado
21	PM esq	Déficit leve	GBM	positivo	total	Déficit grave	Déficit moderado
22	PM esq	Sem déficits	OAn	negativo	total	Sem déficit	Sem déficit
23	PM esq	Sem déficit	GBM	Positivo	total	Déficit leve	Sem déficit
24	PM esq	Sem déficit	AII	Positivo	total	Déficit Moderado	Déficit leve
25	PM esq	Sem déficit	AII	Positivo	total	Déficit grave	Déficit leve