

CESAR CIMONARI DE ALMEIDA

Avaliação da relocação plástica motora em pacientes com gliomas de baixo grau utilizando mapeamento anatômico e funcional não invasivo do córtex cerebral por estimulação magnética transcraniana navegada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

Coorientador: Dr. Iuri Santana Neville Ribeiro

**São Paulo
2022**

CESAR CIMONARI DE ALMEIDA

Avaliação da relocação plástica motora em pacientes com gliomas de baixo grau utilizando mapeamento anatômico e funcional não invasivo do córtex cerebral por estimulação magnética transcraniana navegada

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Wellingson Silva Paiva

Coorientador: Dr. Iuri Santana Neville Ribeiro

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Almeida, César Cimonari de Avaliação da
relocação plástica motora em pacientes com gliomas
de baixo grau utilizando mapeamento anatômico e
funcional não invasivo do córtex cerebral por
estimulação magnética transcraniana navegada /
César Cimonari de Almeida. -- São Paulo, 2022.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Wellingson Silva Paiva.

Coorientador: Iuri Santana Neville Ribeiro.

Descritores: 1. Estimulação magnética
transcraniana 2. Córtex cerebral 3. Neuroplasticidade
4. Neoplasias encefálicas 5. Neuronavegação 6. Glioma
7. Neurocirurgia

USP/FM/DBD-516/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

À minha irmã Milena (*in memoriam*), fonte de inspiração permanente.

Ao meus pais, Jesuéferson e Mari Arlete, pelo exemplo e incentivo à excelência desde que posso me lembrar.

À minha esposa, Mila, por me manter com os pés no chão e muito mais do que seria possível escrever

Ao meu filho, Enrico, por trazer uma nova perspectiva e motivação sobre os objetivos e planos da vida.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, por aceitarem participar deste estudo, mesmo em um momento de grande fragilidade.

Ao Prof. Dr. Wellingson Paiva, por ter sido fundamental na minha formação como neurocirurgião e por aceitar ser meu orientador neste trabalho.

Ao Dr. Iuri Santana Neville Ribeiro, pela amizade e pela parceria ao longo dos anos. Obrigado por me auxiliar como coorientador no Doutorado.

À Cintya Hayashi, pela paciência e colaboração, sua presença foi fundamental para a concretização desta tese.

À Alexandra, que ainda em seus anos como acadêmica demonstrou imensa aptidão para a produção científica.

Ao Prof. Dr. Manoel Jacobson Teixeira, pelo incansável incentivo à ciência.

Ao Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade, pela demonstração diária de presença e perseverança.

Aos Drs. Daniel Ciampi, Ricardo Galhardoni e Andre Brunoni, pela transmissão de conceitos essenciais sobre a EMT e a neuromodulação nas fases iniciais deste trabalho.

Aos meus preceptores pelo apoio e pelos ensinamentos na neurocirurgia e na vida profissional.

Aos residentes, sem os quais a execução desta tese seria impossível.

Aos meus colegas neurocirurgiões do Serviço de Neurocirurgia do HCFMUSP, e em especial àqueles com os quais dividi a residência, pela convivência e pela constante troca de experiências.

Aos meus colegas de equipe, pelo suporte e pela cobertura que permitiu a confecção desta tese.

À Thais Figueira, pelo inestimável apoio logístico na concretização desta tese.

À equipe do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação, pela infraestrutura e pelo carinho dedicados à avaliação dos pacientes, em especial à Sandra, pela paciência e acolhimento.

Le savant n'est pas l'homme qui fournit de vraies réponses, c'est celui qui pose les vraies questions. / “O cientista não é a pessoa que dá as respostas certas, mas quem faz as perguntas certas.”

Claude Lévi-Strauss

Nessuna umana investigazione si può dimandare vera scienza, se essa non passa per le matematiche dimostrazioni / “Nenhuma investigação humana se pode chamar de verdadeira ciência, se não passar pela demonstração matemática.”

Leonardo da Vinci

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	5
2.1 Objetivo Primário	6
2.2 Objetivos Secundários.....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Avaliação Funcional do Córtex Cerebral	8
3.1.1 Correlação da neuroanatomia morfológica e funcional do córtex cerebral	8
3.1.2 Avaliação Não Invasiva da Função Cortical Cerebral	11
3.2 Estimulação Magnética Transcraniana.....	14
3.2.1 Aspectos históricos e gerais.....	14
3.2.2 Protocolos de aplicação, efeitos colaterais e contraindicações	17
3.3 Neuroplasticidade.....	22
3.3.1 Somatotopia cortical do sistema motor	22
3.3.2 Plasticidade Cortical Cerebral	25
3.4 Tumores Cerebrais Primários.....	29
3.4.1 Planejamento cirúrgico e avaliação transoperatória.....	35
3.4.1.1 Métodos complementares de localização e avaliação funcional.....	35
3.4.1.2 nEMT	42
3.4.1.3 Mapeamento cortical cerebral das funções motoras.....	44
4 MÉTODOS	47
4.1 Casuística.....	48
4.1.1 Estratégia de recrutamento	50
4.2 Locais da Pesquisa	52
4.3 Pacientes e Desenho do Estudo	52
4.4 Desfecho Primário	54
4.5 Ética	54
4.6 Financiamento	55
4.7 Segurança	56
4.8 Procedimentos.....	56
4.8.1 Avaliação clínica	56

4.8.2	Avaliação radiológica	57
4.8.3	Estimulação Magnética Transcraniana	60
4.8.3.1	Materiais	60
4.8.3.2	Protocolo de avaliação de excitabilidade cortical	64
4.8.3.3	Mapeamento cortical por estimulação magnética transcraniana neuronavegada	67
4.8.4	Avaliação anatomopatológica	74
4.8.5	Análise dos dados	74
5	RESULTADOS.....	84
5.1	Dados Demográficos e Clínicos	85
6	DISCUSSÃO	135
6.1	Análise dos Resultados	136
6.2	Limitações do Estudo	140
6.3	Perspectivas Futuras.....	142
7	CONCLUSÕES	145
8	ANEXOS	148
9	REFERÊNCIAS.....	156
	APÊNDICE.....	199

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-ALA	- Ácido 5-amino-levulinico
AC	- Comissura anterior
AEC	- Aferição da excitabilidade cortical
ATRX	- <i>Alpha thalassemia (Mental retardation syndrome X-linked)</i>
BOLD	- Blood oxygenation level dependent
CAAE	- Certificado de Apresentação de Apreciação Ética
CFM	- Conselho Federal de Medicina
CG	- Centro de gravidade
Cho/Cre	- Razão colina/creatina
CNS	- Conselho Nacional de Saúde
CVpc	- Coeficiente de variação das distancias vetoriais entre PE e CG
CVpcD	- Coeficiente de variação da distância PE para CG do hemisfério doente
CVpcS	- Coeficiente de variação da distância PE para CG do hemisfério saudável
DICOM	- Comunicação de Imagens Digitais em Medicina (Digital Imaging and Communications in Medicine)
DPpc	- Desvio padrão das distâncias vetoriais entre PE e CG
DPpcD	- Dispersão das distâncias PE para CG do hemisfério doente
DPpcS	- Dispersão das distâncias PE para CG do hemisfério saudável
DTI	- Imagem de tensor de difusão (<i>diffusion tensor imaging</i>)
ECD	- Estimulação cortical direta
ECOG	- <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
ECT	- Estimulação cerebral transcraniana
EEG	- Eletroencefalografia
EMT	- Estimulação magnética transcraniana
EMTn	- Estimulação magnética transcraniana neuronavegada
FIC	- Facilitação intracortical
GAG	- Glioma de alto grau

GBG	- Glioma de baixo grau
HCFMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
ICHC	- Instituto Central do Hospital das Clínicas
IDH	- Isocitrato desidrogenase
IFCN	- <i>International Federation of Clinical Neurophysiology</i>
IICIC	- Inibição intracortical de intervalo curto
IIE	- Intervalo Interestímulo
IPq	- Instituto de Psiquiatria
KPS	- Karnofsky Performance Status
LM	- Limiar motor
LMD	- Limiar motor do hemisfério doente
LMS	- Limiar motor do hemisfério saudável
M1	- Córtex motor primário
MC	- Mapeamento cortical
MEG	- Magnetoencefalografia
mXL	- Média das coordenadas dos pontos no plano X
mYL	- Média das coordenadas dos pontos no plano Y
mZL	- Média das coordenadas dos pontos no plano Z
m Δ PC	- Média das distâncias vetoriais entre PE e CG
N	- Total de pontos estimulados
OMS	- Organização Mundial de Saúde
OSC	- Ponto ômega do sulco central - referencial
PC	- Comissura posterior
PE	- Ponto estimulado
PEM	- Potencial evocado motor
PET-Scan	- Tomografia por emissão de pósitrons
rCBV	- Volume sanguíneo cerebral relativo
RCVpc	- Razão entre os coeficientes de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável
RDPpc	- Razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável
RLM	- Razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

RM	- Ressonância magnética
RMf	- Ressonância Magnética funcional
ROC	- <i>Receiver Operator Characteristic</i>
R Δ L	- Razão entre as distancias vetoriais do hemisfério doente e saudável
SOE	- Sem outras especificações
TCLE	- Termo de consentimento livre e esclarecido
VAR _{pc}	- Variância da distância vetorial entre PE e CG
x _n ; y _n ; z _n	- Cada ponto estimulado e seu referencial sequencial
Δ L	- Distância vetorial entre o CG e o ponto OSC
Δ LD	- distância vetorial CG para OSC do hemisfério doente
Δ L _{ortX}	- Distância ortogonal entre a média X e a coordenada no plano X do ponto de referência OSC
Δ L _{ortY}	- Distância ortogonal entre a média Y e a coordenada no plano Y do ponto de referência OSC
Δ L _{ortZ}	- Distância ortogonal entre a média Z e a coordenada no plano Z do ponto de referência OSC
Δ LS	- Distância vetorial CG para OSC do hemisfério saudável
Δ PC	- Distância entre cada PE e CG em cada plano ortogonal
Δ PC _n	- Distância vetorial entre cada PE e CG e seu referencial sequencial

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Diagrama com a somatotopia motora	10
Figura 2 - Imagem da primeira descrição do Homunculo representando a somatotopia sensitiva e motora	10
Figura 3 - Diagrama do fluxo de avaliação dos pacientes.....	53
Figura 4 - Tela de trabalho <i>Software</i> Brainsight e cálculo volumétrico das lesões	59
Figura 5 - Estimulador MagPro X100	61
Figura 6 - Bobina circular para EMT	62
Figura 7 - Bobina figura de 8 para EMT	62
Figura 8 - Camera Polaris Vicra para neuronavegação por infravermelho	63
Figura 9 - Montagem da câmera Polaris Vicra	63
Figura 10 - Instrumentos para neuronavegação com esferas reflexivas Brainsight.....	64
Figura 11 - Poltrona para exame.....	65
Figura 12 - Demarcação do plano intercomissural.....	68
Figura 13 - Reconstrução tridimensional da superfície cerebral	68
Figura 14 - Reconstrução tridimensional com posicionamento das grades para referencial da área de mapeamento	69
Figura 15 - Marcação dos pontos de referência OSC bilateralmente.....	70
Figura 16 - Marcação dos pontos OSC e CG em comparação ao modelo padrão, com uma boa coerência entre o mapa esperado e os pontos OSC.....	71
Figura 17 - Afixação da cinta craniana para referencial do paciente.....	72
Figura 18 - Acoplamento do referencial à bobina figura de 8.....	73
Figura 19 - Exemplo de mapeamento realizado sobre um modelo de cérebro padrão, evidenciando os pontos de referência OSC, as grades referenciais e evidenciando os pontos com resposta positiva à EMT	75

Figura 20 - Exemplo de mapeamento realizado sobre um modelo de cérebro padrão, marcação azul para pontos de referência OSC, pontos com resposta positiva à EMT, pontos CG.....	76
Figura 21 - Representação gráfica dos pontos estimulados	76
Figura 22 - Imagem da tela do <i>software</i> Brainsight para representação gráfica dos pontos OSC e CG.....	77
Figura 23 - Representação gráfica da distância calculada ΔL sobre um modelo de teste padrão	79
Figura 24 - Representação gráfica das distâncias ΔPC_n , do DPpc e CVpc.....	81
Figura 25 - Histograma de idade na amostra global	85
Figura 26 - Mapeamento do paciente 1	90
Figura 27 - Mapeamento do paciente 2	90
Figura 28 - Mapeamento do paciente 3	91
Figura 29 - Mapeamento do paciente 4	91
Figura 30 - Mapeamento do paciente 5	92
Figura 31 - Mapeamento do paciente 6	92
Figura 32 - Mapeamento do paciente 7	93
Figura 33 - Mapeamento do paciente 8	93
Figura 34 - Mapeamento do paciente 9	94
Figura 35 - Mapeamento do paciente 10	94
Figura 36 - Mapeamento do paciente 11	95
Figura 37 - Mapeamento do paciente 12	95
Figura 38 - Mapeamento do paciente 13	96
Figura 39 - Mapeamento do paciente 14	96
Figura 40 - Mapeamento do paciente 15	97
Figura 41 - Mapeamento do paciente 16	97
Figura 42 - Mapeamento do paciente 17	98
Figura 43 - Mapeamento do paciente 18	98
Figura 44 - Mapeamento do paciente 19	99

Figura 45 - Mapeamento do paciente 20	99
Figura 46 - Mapeamento do paciente 21	100
Figura 47 - Mapeamento do paciente 22	100
Figura 48 - Mapeamento do paciente 23	101
Figura 49 - Mapeamento do paciente 24	101
Figura 50 - Mapeamento do paciente 25	102
Figura 51 - Mapeamento do paciente 26	102
Figura 52 - Mapeamento do paciente 27	103
Figura 53 - Mapeamento do paciente 28	103
Figura 54 - Mapeamento do paciente 29	104
Figura 55 - Mapeamento do paciente 30	104
Figura 56 - Mapeamento do paciente 31	105
Figura 57 - Mapeamento do paciente 32	105
Figura 58 - Mapeamento do paciente 33	106
Figura 59 - Mapeamento do paciente 34	106
Figura 60 - Mapeamento do paciente 35	107

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Classificação dos gliomas difusos do adulto segundo a OMS em 2021	31
Quadro 2 - Classificação dos gliomas difusos - Astrocíticos e oligodendrogliais, segundo a OMS 2016	31
Quadro 3 - Escala de performance status de Karnofsky	32
Quadro 4 - Escala de Performance do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG).....	33
Quadro 5 - Local de realização das avaliações	52

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição do grau radiológico estimado pela idade dos pacientes.....	86
Gráfico 2 - Distribuição dos pontos estimulados obtidos plotados sobre os eixos anteroposterior e lateromedial em todos os hemisférios saudáveis. O ponto central representa o centro do plano de Talairach	108
Gráfico 3 - Distribuição dos pontos estimulados obtidos plotados sobre os eixos anteroposterior e lateromedial em todos os hemisférios doentes. O ponto central representa o centro do plano de Talairach	108
Gráfico 4 - Representação gráfica do tipo Boxplot da ocorrência de hemiparesia em relação ao valor de $R\Delta L$	111
Gráfico 5 - Representação gráfica do tipo Boxplot da ocorrência de hemiparesia em relação ao valor de RLM	111
Gráfico 6 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre o grau de força motora no hemisfério doente e o valor de RLM	112
Gráfico 7 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre a pontuação na escala KPS e o valor de RLM	116
Gráfico 8 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre a pontuação na escala ECOG e o valor de RLM	116
Gráfico 9 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de RLM e a ocorrência de tumores de grau IV da OMS	119
Gráfico 10 - Curva ROC para RLM e Grau IV OMS	120
Gráfico 11 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de CVpcD e o grau tumoral pela classificação da OMS	129
Gráfico 12 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre todos os pacientes avaliados	132

Gráfico 13 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre pacientes com diagnóstico pré-operatório presumido de GBG.....	132
Gráfico 14 - Curva ROC para relação entre valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre todos os pacientes avaliados.....	133
Gráfico 15 - Curva ROC para relação entre valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre pacientes com diagnóstico pré-operatório presumido de GBG	134

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo	87
Tabela 2 - Características dos tumores avaliados	88
Tabela 3 - Avaliação da significância e distribuição dos valores de R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM em relação à estimativa controle	109
Tabela 4 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e gênero dos pacientes.....	110
Tabela 5 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e presença de déficit motor.....	110
Tabela 6 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e o grau de força no lado doente	112
Tabela 7 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e a ocorrência de crises convulsivas	113
Tabela 8 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e o uso de anticonvulsivantes.....	113
Tabela 9 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e a performance avaliada pela escala KPS	114
Tabela 10 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e a performance avaliada pela escala ECOG	115
Tabela 11 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e as características tumorais de grau radiológico dicotomizado, grau histológico dicotomizado, grau pela classificação da OMS e tipo histológico.....	117
Tabela 12 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e tumores de grau IV da OMS	119
Tabela 13 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e marcadores IDH1 e ATRX	121

Tabela 14 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e volume tumoral com corte em 15 mL.....	122
Tabela 15 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e a localização do tumor	123
Tabela 16 - Avaliação da relação entre a ocorrência de hemiparesia e a localização do tumor	124
Tabela 17 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e a localização do tumor	125
Tabela 18 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e as características qualitativas de plasticidade cortical.....	126
Tabela 19 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e as características tumorais de grau radiológico dicotomizado, grau histológico dicotomizado, grau pela classificação da OMS e tipo histológico.....	128
Tabela 20 - Avaliação de relação entre variáveis contínuas numéricas relevantes.....	130
Tabela 21 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e o acerto entre o grau radiológico previsto e o grau histológico.....	131

RESUMO

Almeida CA. *Avaliação da relocação plástica motora em pacientes com gliomas de baixo grau utilizando mapeamento anatômico e funcional não invasivo do córtex cerebral por estimulação magnética transcraniana navegada* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: a avaliação da plasticidade cerebral pode trazer informações relevantes para o planejamento do tratamento cirúrgico de pacientes com tumores cerebrais, em especial quando se trata de lesões intrínsecas como gliomas. A estimulação magnética transcraniana neuronavegada (EMTn) é uma ferramenta não invasiva capaz de fornecer informações sobre o mapa funcional do córtex cerebral. Embora a EMTn apresente boa correlação com as técnicas invasivas intraoperatórias, a aferição da plasticidade ainda necessita de padronização. O presente estudo avaliou parâmetros objetivos e gráficos na quantificação e qualificação da plasticidade cerebral em pacientes adultos com gliomas nas redondezas da área motora. **Métodos:** trata-se de estudo prospectivo, analítico observacional que incluiu 35 pacientes com diagnóstico radiológico de glioma, submetidos a tratamento cirúrgico padrão. A EMTn foi realizada com enfoque na área motora dos membros superiores tanto no hemisfério cerebral doente quanto no hemisfério saudável em todos os pacientes para a obtenção de dados de limiares motores (LM) e avaliação gráfica por reconstrução tridimensional e matemática de parâmetros referentes à localização e deslocamento dos centros de gravidade motores (ΔL), dispersão (DPpc) e variabilidade (CVpc) dos pontos onde houve resposta motora positiva. Os dados foram comparados pelas razões entre os hemisférios de cada paciente, e estratificados de acordo com o diagnóstico histológico final. **Resultados:** a amostra final contou com 14 pacientes com diagnóstico radiológico de

glioma de baixo grau (GBG) dos quais 11 foram coerentes com o diagnóstico histológico. As razões inter-hemisféricas normalizadas de ΔL , DPpc, CVpc e LM foram significativamente relevantes para a quantificação da plasticidade. A reconstrução gráfica permite a avaliação qualitativa desta plasticidade. A razão inter-hemisférica de LM apresentou correlação direta com gliomas de alto grau (GAG), em especial de grau IV, enquanto os valores absolutos menores de CVpc no hemisfério doente sugerem diagnóstico definitivo de GAG quando o exame de imagem presume GBG. As razões de ΔL e em especial LM apresentaram correlação com déficit motor e pior avaliação em escalas prognósticas. Não houve relação entre os dados analisados e marcadores imunohistoquímicos tumorais. **Conclusão:** a EMTn foi capaz de demonstrar de forma quantitativa e qualitativa a ocorrência de plasticidade cerebral induzida por uma lesão tumoral. A avaliação gráfica permitiu a observação de características úteis ao planejamento operatório, enquanto a avaliação matemática possibilitou quantificar a magnitude da plasticidade. A avaliação dos parâmetros de LM e CVpc sugerem a possibilidade de utilização destes dados para melhorar a previsibilidade do grau tumoral definitivo em pacientes com diagnóstico radiológico de GBG.

Descritores: Estimulação magnética transcraniana; Córtex cerebral; Neuroplasticidade; Neoplasias encefálicas; Neuronavegação; Glioma; Neurocirurgia.

ABSTRACT

Almeida CA. *Evaluation of motor plastic relocation in patients with low-grade gliomas using non-invasive anatomical and functional mapping of the cerebral cortex by navigated transcranial magnetic stimulation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: the evaluation of brain plasticity can provide relevant information for the surgical planning of patients with brain tumors, especially when it comes to intrinsic lesions such as gliomas. Neuronavigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) is a non-invasive tool capable of providing information about the functional map of the cerebral cortex. Although nTMS presents a good correlation with invasive intraoperative techniques, the measurement of plasticity still needs standardization. The present study evaluated objective and graphic parameters in the quantification and qualification of brain plasticity in adult patients with gliomas in the vicinity of the motor area. **Methods:** this is a prospective, analytical, observational study that included 35 patients with a radiological diagnosis of glioma who underwent standard surgical treatment. nTMS was performed with a focus on the motor area of the upper limbs in both the affected and healthy cerebral hemispheres in all patients to obtain data on motor thresholds (MT) and graphical evaluation by three-dimensional reconstruction and mathematical analysis of parameters related to the location and displacement of the motor centers of gravity (ΔL), dispersion (SDpc) and variability (VCpc) of the points where there was a positive motor response. Data were compared according to the ratios between the hemispheres of each patient and stratified according to the final pathology diagnosis. **Results:** the final sample consisted of 14 patients with a radiological diagnosis of low-grade glioma (LGG), of which 11 were consistent with the final pathology diagnosis. The normalized interhemispheric ratios of ΔL ,

SDpc, VCpc and MT were significantly relevant for the quantification of plasticity. The graphic reconstruction allows the qualitative evaluation of this plasticity. The MT interhemispheric ratio showed a direct correlation with high-grade gliomas (HGG), especially grade IV, while the lower absolute values of VCpc in the diseased hemisphere suggest a definitive diagnosis of HGG when the imaging exam presumes LGG. The ΔL and mostly MT ratios correlated with motor deficit and worse evaluation in prognostic scales. There was no relationship between the analyzed data and tumor immunohistochemical markers. **Conclusion:** the nTMS was able to quantitatively and qualitatively demonstrate the occurrence of brain plasticity induced by an intrinsic brain tumor. The graphic evaluation allowed the observation of useful characteristics for the operative planning, while the mathematical analysis made it possible to quantify the magnitude of the plasticity. The evaluation of the MT and VCpc parameters suggest the possibility of using these data to improve the assessment of the definitive tumor grade in patients with radiological suggestion of LGG.

Descriptors: Transcranial magnetic stimulation; Cerebral cortex; Neuronal plasticity; Brain neoplasms; Neuronavigation; Glioma; Neurosurgery.

1 INTRODUÇÃO

A relação entre a neuroanatomia morfológica e a neuroanatomia funcional é conhecida há alguns milênios (Duque-Parra, 2001), com a evolução científica, em especial a partir do século XIX, o entendimento desta relação morfofuncional foi se aprofundando para criar conceitos que são a base da neurociência moderna (Ralston, 1998; Duque-Parra, 2001).

Com o advento da estimulação elétrica e o desenvolvimento de técnicas cirúrgicas, pioneiros como Harvey W. Cushing (1869-1939), Sir Charles S. Sherrington (1852-1952) e Wilder G. Penfield (1891-1976) puderam desenvolver conceitos de somatotopia e mapas corticais que são utilizados como referência até os dias atuais (Penfield e Boldrey, 1937; Sabbatini, 2004).

Ao longo das décadas subsequentes, a observação de casos em que as funções neurológicas fugiam à topografia esperada e situações em que déficits apresentavam recuperação ao longo do tempo consolidaram os conceitos inicialmente explorados por Ramon Y. Cajal e deram origem à noção de plasticidade cerebral, com a capacidade do sistema nervoso de se modificar do ponto de vista estrutural e funcional (Rosenzweig, 1996; Pascual-Leone *et al.*, 2005; Costandi, 2016).

Diversos tipos de lesões cerebrais podem induzir plasticidade, como acidentes vasculares, traumatismo, malformações e neoplasias. Enquanto

os eventos agudos oferecem uma boa perspectiva sobre as áreas diretamente relacionadas com funções primárias, malformações congênitas permitem uma avaliação da capacidade intrínseca do neurodesenvolvimento cerebral em reorganizar funções baseadas na ausência ou em anomalias de estruturas anatômicas (Johnston, 2009; Herbet *et al.*, 2016; Bourdillon *et al.*, 2017; Hillary e Grafman, 2017; Mateos-Aparicio e Rodríguez-Moreno, 2019). O conhecimento desta capacidade impacta diretamente a reabilitação dos indivíduos com estas lesões (Johnston, 2009; Hübener e Bonhoeffer, 2014).

Neste sentido, os tumores intracranianos, em especial as lesões intrínsecas, por sua natureza evolutiva e progressiva, possibilitam o acompanhamento dos efeitos plásticos ao longo do tempo, e o desfecho de seu tratamento se beneficia diretamente das informações obtidas sobre estas mudanças, oferecendo tanto um bom campo de estudo quanto um candidato ao benefício destas informações sobre a neuroplasticidade (Duffau, 2005; Desmurget *et al.*, 2007; Fisicaro *et al.*, 2016).

A avaliação objetiva da topografia associada às funções cerebrais eloquentes classicamente é avaliada através da estimulação cortical direta (ECD), que no contexto dos tumores é realizada no momento intraoperatório. Um mapeamento adequado das funções pelo cirurgião permite adequar o tratamento para obter o melhor equilíbrio entre o resultado oncológico e a preservação neurológica do paciente (Ottenhausen *et al.*, 2015; Southwell *et al.*, 2016; Giamouriadis *et al.*, 2020; Seidel *et al.*, 2022).

Apesar do bom resultado do mapeamento cortical por ECD, suas informações não podem ser obtidas por antecipação e, portanto, não se trata

de técnica útil planejamento cirúrgico, não sendo raros os relatos de tumores que se demonstraram irressecáveis durante o procedimento. Na tentativa de compensar esta falha, diversos métodos emergiram para a avaliação pré-operatória das funções corticais, como a ressonância magnética funcional, a magnetoencefalografia e a estimulação magnética transcraniana neuronavegada (EMTn). Todos estes exames permitem associar informações valiosas para a compreensão do quadro neurológico e para o planejamento do tratamento destes pacientes (Korvenoja *et al.*, 2006; Feigl *et al.*, 2008; Risholm *et al.*, 2011 Huberfeld *et al.*, 2017; Haddad *et al.*, 2021). Entre estes, a EMTn vem demonstrando uma boa correlação com a ECD sem ser excessivamente complexa de executar ou indisponível (Sollmann *et al.*, 2021).

A compreensão da plasticidade cortical através da avaliação não invasiva vem sendo objeto crescente de estudo e enquanto sua aplicação prática na melhora de desfechos e a padronização de seu uso para criação de mapas visuais esteja atingindo um ponto de maturidade significativo, a padronização de dados objetivos para quantificar os efeitos neuroplásticos objetivos ainda necessita de maiores esforços.

O presente estudo foi desenhado para investigar parâmetros objetivos de plasticidade sobre a área motora em pacientes com tumores cerebrais intrínsecos tipo glioma difuso do adulto, através da comparação entre os hemisférios doentes com controles intrínsecos do hemisfério saudável do próprio paciente, privilegiando a seleção de indivíduos com diagnóstico radiológico presumido de lesões gliais de baixo grau, comparativamente àqueles com lesões de alto grau.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Identificar e quantificar de forma objetiva o deslocamento funcional motor, inferindo-se plasticidade da área motora em pacientes com uma lesão neoplásica intrínseca radiologicamente sugestiva de glioma difuso comparada ao referencial normal do próprio paciente.

2.2 Objetivos Secundários

Comparar as características tumorais como diferentes graus histológicos e moleculares, volume e presença de edema com a magnitude de eventuais efeitos neuroplásticos.

Avaliar possível associação entre variações no Limiar Motor e deslocamento neurofuncional.

Avaliar a presença de déficit motor e performance clínica com a modificação de áreas funcionais corticais.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Avaliação Funcional do Córtex Cerebral

3.1.1 Correlação da neuroanatomia morfológica e funcional do córtex cerebral

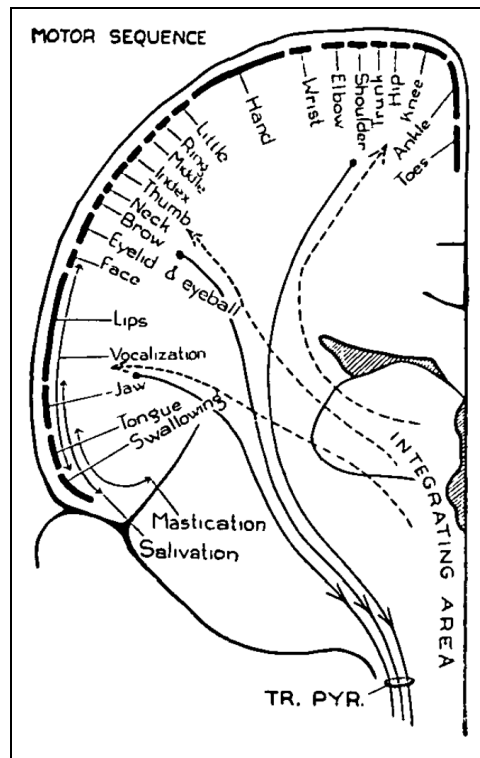
A importância do cérebro para as funções mentais e para o controle motor tem sido observada desde os primórdios das civilizações. Na cultura egípcia há relatos desta relação desde o século 17 A.C., identificado pela tradução do Papiro de Edwin Smith, contendo descrições das sensações experimentadas pela palpação do cérebro exposto de um indivíduo com uma ferida craniana (Duque-Parra, 2001). Neste mesmo documento também há a descrição de que as funções motoras apresentam respostas distintas a depender do lado do cérebro em que a lesão estava localizada (Lyons e Petrucelli, 1978 *apud* Duque-Parra, 2001).

Ao longo dos milênios seguintes diversos conceitos sobre a relevância e o funcionamento cerebral foram sendo elaborados e consolidados, mas até o século XIX apenas a avaliação macroscópica podia ser adequadamente estudada com o uso das ferramentas de dissecação disponíveis, gerando descrições morfológicas cada vez mais precisas sem a relação sobre seus aspectos funcionais e microscópicos (Ralston, 1998).

Com o estudo crescente da eletricidade desde sua descoberta no século XVII a ideia de realizar aplicar esta nova força sobre os tecidos corporais foi se desenvolvendo e em 1802 há os primeiros relatos de

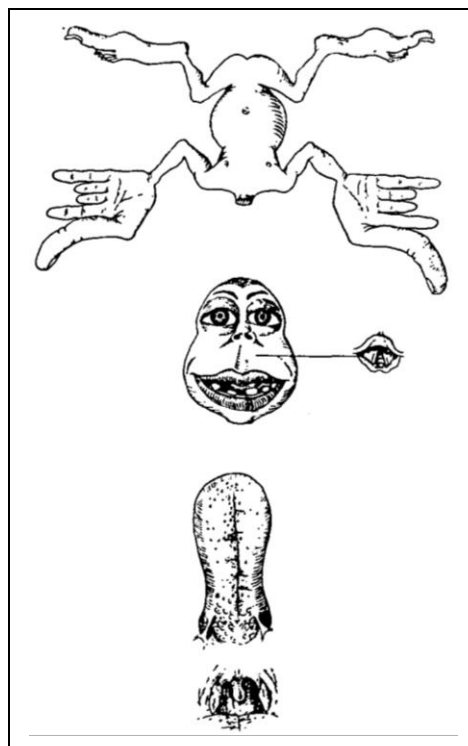
movimentos induzidos em cadáveres recém enforcados ou decapitados por estimulação elétrica direta presumidamente aplicada ao cérebro. Embora conceitualmente incorretas, estas demonstrações inicialmente desenvolvidas para entretenimento público abriram caminho para novos experimentos, e nos anos seguintes, o médico e fisiologista Luigi Rolando (1773-1831) realizou estimulações diretas sobre o cérebro após a retirada de parte da calota craniana nestes cadáveres. Nas décadas subsequentes a produção de eletródios mais delicados e o maior controle sobre a corrente elétrica permitiu o refinamento do método, até que em 1874 o neurologista Roberts Bartholow (1831-1904) realizou a primeira estimulação elétrica direta do cérebro de um indivíduo vivo que apresentava uma erosão craniana com exposição do córtex cerebral (Geddes, 1994; Sabbatini, 2004).

Com estudos em animais e humanos, fisiologistas e cirurgiões pioneiros da neurociência moderna como Harvey W. Cushing (1869-1939), Sir Charles S. Sherrington (1852-1952) e Wilder G. Penfield (1891-1976) puderam ao longo do século seguinte aprimorar este conhecimento com métodos sistemáticos até a confecção de mapas dotados de precisão notável demonstrando a somatotopia sensitiva e motora no córtex cerebral, incluindo as noções de controle voluntário contra-lateral e a proporcionalidade das áreas corticais e suas funções periféricas, sintetizados nos homúnculos (Penfield e Boldrey, 1937; Penfield, 1954; Sabbatini, 2004).



Fonte: Penfield (1954)

Figura 1 - Diagrama com a somatotopia motora



Fonte: Penfield e Boldrey (1937)

Figura 2 - Imagem da primeira descrição do Homunculo representando a somatotopia sensitiva e motora

Durante o século XX e o início do século XXI a estimulação elétrica cerebral se consolidou como a ferramenta padrão ouro para o mapeamento de funções eloquentes do córtex cerebral, em especial para as funções motoras, sendo amplamente utilizada tanto na prática experimental quanto no uso clínico, em especial na preservação de áreas funcionais durante o tratamento cirúrgico de lesões encefálicas. Sua grande precisão e versatilidade permitiram a elaboração de mapas da função cortical cerebral cada vez mais precisos, bem como a sua relação com as estruturas morfológicas e histológicas do cérebro humano, sendo essencial para a neurociência moderna (Duque-Parra, 2001; Kombos e Süß, 2009).

3.1.2 Avaliação Não Invasiva da Função Cortical Cerebral

A ECD, apesar de ter revolucionado a neurociência e a neurocirurgia moderna e ser hoje ferramenta crucial no arsenal de ferramentas de segurança intraoperatória, apresenta a desvantagem de ser um método altamente invasivo, demandando a abertura do crânio do indivíduo a ser avaliado. Uma vez estabelecida a possibilidade de correlação causal entre uma área anatômica morfológica e uma função neurológica esperada, a busca por métodos não invasivos é constante, e tem gerado uma série de técnicas emergentes nas últimas décadas.

Entre as principais alternativas utilizadas, as imagens funcionais baseadas em estudos de tomografia por emissão de Pósitrons (PET-Scan) ou de ressonância magnética funcional (RMf) apresentam boa resolutividade espacial e contam com a vantagem de integrarem automaticamente os

achados à imagem do encéfalo, mas são aferições indiretas baseadas no efeito do contraste dependente de oxigenação – efeito *Blood Oxygenation Level Dependent* (BOLD) – no caso da RMf, e no consumo de glicose ou radiofármacos no caso da PET-Scan (Feigl *et al.*, 2008; Bourguignon *et al.*, 2013; Weiss Lucas *et al.*, 2020).

A RMf vem sendo cada vez mais desenvolvida para diversas funções complexas como linguagem e cognição, com precisão crescente. Sua limitação ainda permanece na avaliação indireta e na coativação de múltiplas áreas que demandam filtragem na interpretação dos dados, demandando elevada cooperação do indivíduo em estudo (Lawrence *et al.*, 2019; Weiss Lucas *et al.*, 2020; Muir *et al.*, 2022).

A aferição transcraniana das funções elétricas corticais são conhecidas há cerca de 100 anos, com as primeiras descrições de eletroencefalografia (EEG) relatadas entre 1924 e 1929 pelo neurologista e psiquiatra Hans Berger. Sua capacidade de precisão e acurácia na localização de áreas corticais, no entanto, não é tão grande para permitir o mapeamento funcional da neuroanatomia, em especial nos casos em que há lesões intracranianas associadas (Müller-Putz, 2020). Estudos recentes demonstram a possibilidade de compensar esta incapacidade com o uso de EEG de alta densidade e magnetoencefalografia (MEG) isoladamente ou em combinação com exames de imagem. Sua baixa disponibilidade, custo e dificuldade de operação ainda são limitações relevantes nos estudos recentes embora a possibilidade de filtrar áreas ativadas inadvertidamente possa superar a RMf em termos de localização espacial (Korvenoja *et al.*, 2006; Bourguignon *et al.*, 2013; Solomon *et al.*, 2015).

No sentido oposto, a estimulação elétrica cortical cerebral transcraniana (ECT) pode induzir potenciais evocados motores (PEM) de forma consistente, representando uma ferramenta útil na avaliação da função de conectividade cerebral e da função cortical sendo possível identificar a amplitude e a localização da resposta a um determinado estímulo selecionando grupamentos musculares para a realização da leitura do estímulo gerado (Zhou e Kelly, 2001). A resolução para a criação de um mapa da função cortical sobreposto à anatomia morfológica, no entanto é baixa, e com pouca margem para a associação com outros métodos de localização. Embora a invasividade seja baixa, há ainda a necessidade de inserção de eletródios cutâneos que podem gerar algum grau de desconforto ao paciente (Zhou e Kelly, 2001). Ainda assim, sua utilidade é especialmente observada no intraoperatório, tanto para lesões do tecido cerebral quanto para a monitoração de alterações inadvertidas na manipulação vascular (Szelényi *et al.*, 2007; Machetanz *et al.*, 2021; Nakagawa *et al.*, 2021), embora a interpretação dos dados gerados não esteja ainda livre de controvérsia (Horvath *et al.*, 2015).

No contexto de avaliações experimentais e em mapeamentos pré-operatórios ou aferições sequenciais, a estimulação magnética transcraniana (EMT) tem despertado interesse crescente na comunidade científica por se tratar de método não invasivo e com boa versatilidade.

3.2 Estimulação Magnética Transcraniana

3.2.1 Aspectos históricos e gerais

A ativação elétrica neuronal induzida por aplicação um campo magnético foi descrita em 1985 por Barker, baseando-se nos princípios de indução eletromagnética de Faraday (Barker *et al.*, 1985; Post *et al.*, 1999; Bijsterbosch *et al.*, 2012; Rotenberg *et al.*, 2014). A sua aplicação se dá com o uso de uma bobina de formato variável que atua como um eletroímã posicionado sobre a cabeça do indivíduo em avaliação e então emitindo pulsos magnéticos isolados ou sequenciais através do couro cabeludo e do crânio, permitindo a alteração momentânea do funcionamento de neurônios e a consequente despolarização de potenciais de ação de forma não invasiva (Barker *et al.*, 1985; Pascual-Leone *et al.*, 2000; Walsh e Cowey, 2000; Walsh e Pascual-Leone, 2003; Rossi *et al.*, 2009).

Ao longo das últimas quatro décadas, o desenvolvimento de bobinas com capacidade de maior precisão no controle de intervalo dos pulsos em mS e frequência de disparo superiores a 60 Hz foi crucial na disseminação do método por diversas áreas envolvendo desde o diagnóstico, mapeamento e tratamento de quadros neurológicos e psiquiátricos (Barker *et al.*, 1985; Soares e Mann, 1997; Tergau *et al.*, 1999; George *et al.*, 2002; Carson *et al.*, 2016; Barker e Shields, 2017).

A estimulação magnética transcraniana traz o benefício de prover informações relevantes sobre a topografia e a organização temporal do córtex encefálico, permitindo obter estes dados considerando informações objetivas observadas ao estímulo, mas também a percepção subjetiva do

indivíduo, uma vez que permite a avaliação com o paciente desperto e colaborativo (Tergau *et al.*, 1999; George *et al.*, 2002; Bourguignon *et al.*, 2013; Solomon *et al.*, 2015; Muir *et al.*, 2022).

Quando comparada a outros métodos como a RMf, a EMT permite a obtenção de respostas mesmo em casos em que o paciente não é capaz de colaborar ativamente com a avaliação, em especial para as funções motoras, contanto que não realize movimentos voluntários durante os testes (Soares e Mann, 1997; Tergau *et al.*, 1999; Carson *et al.*, 2016). A correlação com a topografia exata em exames de imagem não pode ser determinada sem agregar outras técnicas como a neuronavegação.

Em relação à estimulação cortical direta, considerada padrão-ouro da avaliação da função cortical, diversos estudos têm demonstrado consistentemente uma forte correlação entre a EMT e a ECD, em especial para avaliação de áreas motoras e funções de linguagem, com a principal vantagem da EMT ser método não invasivo que pode ser aplicado fora do ambiente cirúrgico (Picht *et al.*, 2011; Paiva, 2012; Paiva *et al.*, 2012 e 2013; Tarapore *et al.*, 2012; Sollmann *et al.*, 2017a; Haddad *et al.*, 2021).

Diversas variáveis podem influenciar o resultado da EMT; do ponto de vista magnético, as principais se relacionam à direção, angulação e formato da bobina sobre o crânio e a projeção do córtex a ser estimulado, pois podem alterar a orientação do campo elétrico induzido, produzindo resultados que podem se anular caso haja conflito com o campo espontâneo da área em estudo (Amassian *et al.*, 1992; Metman *et al.*, 1993; Krieg *et al.*, 2017). Do ponto de vista elétrico, fatores como o formato do pulso de onda,

intervalo de frequência, amplitude e intensidade são os mais relevantes no efeito da despolarização (Bijsterbosch *et al.*, 2012; Tarapore *et al.*, 2012; Barker e Shields, 2017; Krieg *et al.*, 2017).

A intensidade do campo magnético necessária para atingir a despolarização varia em grande monta entre indivíduos, a determinação do valor referencial para cada paciente habitualmente é obtida com base no Limiar Motor (LM) (Chaieb *et al.*, 2011; Cueva *et al.*, 2016; Rizzo *et al.*, 2021). O uso da resposta motora mesmo para estudos cognitivos se dá pelo fato de a contração muscular involuntária ser o efeito mais facilmente identificável de uma EMT adequada. O LM é definido pela mínima intensidade de estímulo magnético necessária para a produção de obtenção de ao menos 5 potenciais de ação acima de 50 microvolts (mV) no músculo abductor pollicis aferido por eletromiografia de superfície, preferencialmente acompanhado de uma resposta de contração motora periférica (*motor twitch*) (Conti *et al.*, 2014; Rossini *et al.*, 2015; Cueva *et al.*, 2016).

Os efeitos da EMT dependem também da frequência e duração da estimulação. Além da despolarização levando ao efeito direto como é o caso do *motor twitch*, determinados padrões podem induzir inibição transitória da função estimulada, ou contrariamente aumentar a excitabilidade cortical e facilitar a conectividade intracortical. Estas aplicações permitem a avaliação e modulação de funções motoras, sensitivas, processamento visual e funções de domínio cognitivo como aprendizado, linguagem e memória (Brasil-Neto *et al.*, 1992; Coenen *et al.*, 2003; Cueva *et al.*, 2016).

Em 1998 a compilação de diversos estudos de eficácia e segurança permitiu a popularização do uso da EMT e a criação de diretrizes iniciais em

1998 (Wassermann, 1998) que foram revisadas em 2008 (Rossi *et al.*, 2009) e novamente atualizadas em 2021 (Rossi *et al.*, 2021b). Ao longo deste período, diversos países regulamentaram o uso clínico terapêutico e diagnóstico da EMT, incluindo o Brasil (Horvath *et al.*, 2011), em 22 de março de 2012, o Conselho Federal de Medicina (CFM) publicou a Resolução CFM 1.986/2012 autorizando o uso para transtornos psiquiátricos e planejamento de neurocirurgias.

3.2.2 Protocolos de aplicação, efeitos colaterais e contraindicações

Para a execução da EMT é necessário um aparelho composto de uma unidade principal (gerador) e uma terminação de estimulação (bobina). O gerador deve possuir um sistema de carga, um capacitor de energia, um circuito de recuperação de energia e circuitos resistores para regular a forma do pulso e alternar as correntes elétricas em curtos espaços de tempo (Rotenberg *et al.*, 2014). A bobina consiste em um fio de cobre enrolado em formato cilíndricos de raio e quantidade variável, encapada por plástico; o tipo da bobina é caracterizado pela relação entre estes cilindros, sendo os tipos mais comuns as bobinas circulares, figura de 8, duplo cone e bobina-H. A combinação entre o formato da bobina e a configuração da forma de pulso, intensidade do estímulo e frequência do alternador definem a área cortical que será estimulada, bobinas circulares apresentam um campo de estimulação mais amplo, enquanto as figuras de 8 apresentam maior capacidade focal. Para estímulos repetitivos pode ser necessário o uso de refrigeração a ar ou circuito hidráulica dado o aquecimento da bobina

quando muitos estímulos são ativados em um curto período de tempo (Rossi *et al.*, 2009; Rotenberg *et al.*, 2014; Rossi *et al.*, 2021b).

Montado o aparelho, o paciente a ser examinado é posicionado em uma cadeira confortável, com apoio e parcialmente reclinado. A bobina escolhida é colocada em contato com o couro cabeludo na projeção da área estimada a ser avaliada. Ao aplicar uma corrente elétrica alternada sobre a bobina, que pode ser disparada de forma manual ou programada, há uma ativação do campo eletromagnético e a consequente criação de uma corrente elétrica induzido de forma controlada e focal através do crânio sobre o córtex cerebral. Esta corrente subsequentemente despolariza os neurônios em seu campo, gerando os efeitos fisiológicos compatíveis com a área estimulada (Rossini e Dal Forno, 2004; Rossini e Rossi, 2007; Rotenberg *et al.*, 2014).

Como os ossos cranianos oferecem pouca resistência ao campo magnético a corrente elétrica gerada pode atingir grandes amplitudes no ponto focal, no entanto o aumento da distância em relação à bobina gera uma redução exponencial deste campo. Isto posto, a estimulação obtida se concentra principalmente a uma distância de 1,5 cm a 2,0 cm de profundidade em relação à superfície inferior da bobina, o que é suficiente para a estimulação das camadas superficiais do cérebro, mas não para atingir de forma consistente estruturas profundas, que demandam bobinas especiais para a profundidade, e com reprodutibilidade menor (Roth *et al.*, 2007; Deng *et al.*, 2019).

A escolha da topografia para a estimulação é feita com base em parâmetros anatômicos externos chamados pontos craniométricos, similarmemente

àquela realizada na técnica de EEG, prosseguindo-se de forma exploratória até a obtenção dos maiores valores de PEM de forma consistente em ao menos cinco medidas e 50% dos estímulos totais (Herwig *et al.*, 2002; Conforto *et al.*, 2004; Ribas *et al.*, 2006; Chen *et al.*, 2008). Na avaliação do LM pela técnica de avaliação motora, este ponto é denominado *hotspot*, e a intensidade do LM é usada como referencial para o estímulo de mapeamento ou de tratamento. Este método, embora seja o mais utilizado, apresenta a desvantagem de não considerar as variações anatômicas do posicionamento intracraniano dos sulcos e giros do sujeito em teste de forma individualizada.

Igualmente importante é o direcionamento da bobina. A aplicação do campo eletromagnético deve respeitar um posicionamento perpendicular à área a ser estimulada ou deslocada 45° medialmente em relação ao plano anteroposterior uma vez que o campo eletromagnético gerado se aprofunda de forma perpendicular à bobina e induz uma corrente elétrica gerada sobre o córtex em direção paralela à bobina, porém com sentido oposto (Conforto *et al.*, 2004). A aplicação com deslocamentos laterais adicionais, ou em alinhamento de direção não desejada pode elicitar respostas imprecisas, ou mesmo anular a resposta neuronal (Hallett, 2000; Kobayashi e Pascual-Leone, 2003; Rotenberg *et al.*, 2014; Deng *et al.*, 2019).

Os parâmetros de intensidade são ajustados em amperagem descrita de forma percentual ao máximo permitido pelo gerador. Os padrões e duração de pulso podem ser agrupados em três grupos. Pulsos simples – isolados únicos e sobre um único ponto. Pulsos pareados – dois pulsos isolados aplicados de forma sucessiva, com intervalo curto e regulável.

Pulsos repetitivos – sequências (trens) de pulsos ajustáveis em frequência, padrão, quantidade, duração e intervalo (Rotenberg *et al.*, 2014). Para fins diagnósticos, os pulsos simples apresentam boa capacidade exploratória, como por exemplo na avaliação da função motora (Thut *et al.*, 2003; Chen *et al.*, 2008). Os pulsos pareados podem ser considerados para a avaliação dos efeitos de excitabilidade cortical, com o primeiro pulso condicionando o córtex para o efeito do segundo pulso, que pode apresentar resposta inibitória ou facilitatória (Kujirai *et al.*, 1993; Cueva *et al.*, 2016; Neville *et al.*, 2021). Os pulsos repetitivos são mais utilizados em programas e estudos de tratamento, como no caso da depressão refratária (Fitzgerald *et al.*, 2006).

Quando respeitadas as recomendações de segurança a prevalência de efeitos adversos é baixa e os relatos de efeitos graves são anedóticos (Wassermann, 1998; Rossi *et al.*, 2021b). Dentre os principais efeitos colaterais descritos crises convulsivas são eventos raros, mas figuram entre os mais preocupantes relacionados à técnica. Em revisão de literatura Rossi *et al.* (2009) reportaram um risco estimado de um evento para cada 1.000 sessões de aplicações, podendo ocorrer durante ou imediatamente após o estímulo em qualquer modalidade de pulso, ou ainda tardiamente no caso da estimulação repetitiva.

Cefaleia e cervicalgia transitórios são os mais frequentes, atingindo 20% a 40% dos indivíduos submetidos a EMT repetitiva, nos casos de estímulos simples ou pareados há apenas relatos pontuais; independentemente do evento, a melhora costuma ocorrer espontaneamente em poucos dias (Anderson *et al.*, 2009). Lesão auditiva pode ser causada também nos casos de estímulos repetitivos em protocolos de tratamento prolongados, uma vez que a

bobina produz ruídos de até 140 dB em cada disparo, sendo recomendado nestes casos o uso de protetores auriculares pelo sujeito e pelo profissional aplicante (Counter e Borg, 1992). Outros efeitos como síncope, tontura foram reportados de forma pontual, e a presença de implantes metálicos deve ser considerada pelo risco de queimadura ou deslocamento (Rotenberg *et al.*, 2007; Hsieh *et al.*, 2012). Finalmente a presença de dispositivos eletrônicos como implantes cocleares ou marca-passos devem ser avaliadas, pois o campo magnético gerado na ordem de 1 a 2 Tesla (T) pode produzir correntes com voltagens suficientes para danificar circuitos elétricos.

A única contraindicação absoluta à realização da EMT é a presença de implantes cocleares ou eletrodos encefálicos implantados, pois o risco de aquecimento, magnetização ou indução de corrente elétrica nos componentes ferromagnéticos podem acarretar lesões intracranianas graves (Wassermann, 1998; Rossini *et al.*, 2015; Lavrador *et al.*, 2019; Rossi *et al.*, 2021b). A presença de implantes extracranianos é considerada contraindicação relativa, podendo ser analisada a compatibilidade caso a caso de forma análoga àquela usada para exames de RM de campo fechado (Zhou *et al.*, 2018; Shellock e RD Services, 2022).

Crises convulsivas isoladas e histórico de epilepsia prévios representam um risco aumentado de evento adverso, no entanto não se trata de contraindicação absoluta, em especial em pacientes já em vigência de tratamento otimizado com medicações anticonvulsivantes (Rossi *et al.*, 2009; Stultz *et al.*, 2020). No mesmo sentido, o uso de outras medicações deve sempre ser investigado, em especial aquelas que podem afetar o limiar convulsivo.

A EMT é passível de ser realizada com segurança em qualquer faixa etária, no entanto o uso em população pediátrica demanda cautela e eventual adaptação de protocolos definidos para a população adulta (Garvey e Mall, 2008; Allen *et al.*, 2017; Masuda *et al.*, 2019). Os estudos em gestantes também não demonstraram efeitos adversos maiores do que na população em geral, mas os protocolos de segurança atuais recomendam cautela tanto para as pacientes quanto para as examinadoras que estejam grávidas, os efeitos de longo prazo ainda seguem em estudo (Hizli Sayar *et al.*, 2014; Yanamadala *et al.*, 2019; Konstantinou *et al.*, 2020), em relação ao feto Pridmore *et al.* (2021) avaliaram em estudo de revisão não haver descrição de efeitos colaterais a curto prazo.

3.3 Neuroplasticidade

3.3.1 Somatotopia cortical do sistema motor

Na estratificação das camadas do cérebro humano o córtex é a camada neuronal mais externa, com espessuras variando de 1 mm a 4,5 mm e pouca variabilidade em um mesmo paciente, salvo em algumas condições específicas como doenças psiquiátricas, neurodegenerativas ou malformações congênitas (Fischl e Dale, 2000; Tahedl, 2020). As funções corticais são essenciais no adequado funcionamento humano para tarefas cognitivas, motoras e sensitivas, e de forma grosseira pode-se dividir as áreas corticais em eloquentes, quando há uma função primária e cuja perda impacta a função de forma clinicamente significativa, e áreas silentes, nas quais não há função primária evidente ou que não gerem sintomas clinicamente relevantes quando danificadas.

A tentativa de criar um mapa padrão para definir a topografia destas áreas eloquentes remonta a estudos do início do século XX, de forma muito proeminente com a definição de 43 áreas categorizadas por critérios de citoarquitetura cortical por Brodmann (1910). Do ponto de vista motor, o modelo de estudo é o sistema piramidal ou trato córtico-espinhal, que abrange a conexão entre o córtex motor primário (M1) e suplementar e o segundo neurônio da medula espinhal. Esta via é em grande parte dirigida através da decussação piramidal no bulbo e tem função clínica contralateral à área cortical motora (Machado e Haertel, 2016).

O córtex M1 se localiza na maior parte dos indivíduos no giro pré central do lobo frontal e corresponde a cerca de metade das fibras do trato corticoespinhal, as áreas motoras suplementares e o córtex pré-motor localizados nos giros frontais superior e médio complementam esta via (Brodmann, 1910; Geyer *et al.*, 1996). A correlação da morfologia anatômica e a função motora esperada foi descrita por Penfield, determinando a distribuição e somatotopia das diversas áreas corporais representadas na área M1 (Penfield e Boldrey, 1937; Penfield, 1954), analogamente as áreas corticais podem ser associadas também a pontos craniométricos exteriores (Ribas *et al.*, 2006).

Um ponto de referência anatômico e radiológico relevante para a localização da porção da área motora M1 responsável pela movimentação dos dedos no membro superior é o “ômega da mão”, uma circunvolução cortical em formato da letra grega ômega (Ω) invertida, presente na maioria dos indivíduos, apesar de sua morfologia altamente variável (Yousry *et al.*, 1997; Kumabe *et al.*, 2000).

Com o progresso e maior disponibilidade dos exames neurofuncionais e de imagem, embora a quantidades de áreas definidas por Brodmann tenha sido expandido e seu uso para referenciamento anatômico seja de grande importância, em especial para estudos científicos, a variabilidade interpessoal é marcante (Rademacher *et al.*, 2001; Keller *et al.*, 2007), e a avaliação individualizada do mapa funcional cortical vem sendo reconhecida como peça fundamental na compreensão de quadros neurológicos e planejamento de tratamentos como intervenções cirúrgicas (Zilles e Amunts, 2010; Ryalat, 2016; Damiani *et al.*, 2020).

Dentre as principais dificuldades relacionadas ao sistema de mapeamento anatômico pode-se referir a variabilidade morfológica individual, como por exemplo a variação anteroposterior do sulco central em relação aos pontos craniométricos e aos diversos planos de coordenadas existentes como demonstrado por diferenças de até 2 cm por Steinmetz *et al.* (1990). Outra questão é a reprodutibilidade na identificação de parâmetros anatômicos, em especial quando há distorções em função de lesões intracranianas, Zakaria *et al.* (2018) avaliaram que a coerência inter-observador para a identificação do ômega da mão é de 69,9% quando há um tumor cerebral na região avaliada, reforçando a necessidade de associar avaliações funcionais ao planejamento cirúrgico. Finalmente, mesmo nos casos em que não haja distorção morfológica individual e a área de referência seja fácil e corretamente identificada, resta a questão da plasticidade cerebral, que pode induzir a modificação da topografia funcional em relação ao esperado (Bertoni-Freddari *et al.*, 1998; Reinges *et al.*, 2005; Brockmann *et al.*, 2011).

3.3.2 Plasticidade Cortical Cerebral

A definição precisa de neuroplasticidade ainda é objeto de discussão, mas de modo geral se aplica à capacidade intrínseca do sistema nervoso de modificar sua estrutura e/ou sua função ao longo do tempo, através de remodelamento neuronal através de neurogenese e reconexão sináptica, ou então pela modificação das propriedades neuronais locais (Pascual-Leone *et al.*, 2005; Costandi, 2016). Embora venha sendo mais bem estudada no último século, após a descrição de alterações na estrutura do cérebro de adultos por Santiago Ramon Y Cajal, há relatos de mais de 200 anos de discussões e experimentos evidenciando impressões rudimentares sobre a plasticidade neuronal (Rosenzweig, 1996; Costandi, 2016; Mateos-Aparicio e Rodríguez-Moreno, 2019).

O próprio Cajal no entanto abandonou a ideia da possibilidade de remodelamento estrutural e funcional do cérebro humano adulto em favor da ideia de que não haveria regeneração do tecido neuronal após lesões, e que a modificação estrutural do cérebro apenas aconteceria na infância (Rosenzweig, 1996). Este conceito foi considerado um dogma no estudo da neurologia, e permanece ainda como um conceito intrínseco no imaginário leigo.

Em anos mais recentes, uma ampla gama de estudos mais recentes tem demonstrado a capacidade de modificação do sistema nervoso em resposta a lesões, aprendizado, envelhecimento e uma série de outros desencadeantes (Bertoni-Freddari *et al.*, 1998; Kunesch *et al.*, 2003; Reinges *et al.*, 2005; Brockmann *et al.*, 2011; Cameron e Glover, 2015).

Apesar da associação frequente de neuroplasticidade com conceitos de regeneração e recuperação funcional (Dimyan e Cohen, 2011; Hötting e Röder, 2013), os efeitos plásticos podem ser tanto positivos quanto negativos para o indivíduo, como nos casos de sensibilização central por dor crônica ou transtornos depressivos (Latremoliere e Woolf, 2009; Doan *et al.*, 2015).

Desta forma, pode-se definir a neuroplasticidade ou plasticidade neuronal de forma simplificada como qualquer modificação estrutural ou funcional do sistema nervoso adulto após a conclusão seu desenvolvimento formativo. Inúmeros mecanismos distintos podem gerar formas diferentes de plasticidade que podem se sobrepor ou coexistir. Os seus efeitos são igualmente amplamente variáveis e por vezes uma mesma modificação pode gerar efeitos diferentes em partes distintas do cérebro (Costandi, 2016; Rosenzweig, 1996).

As vias e os mecanismos através dos quais a plasticidade ocorre ainda não são totalmente compreendidos. Diversos modelos fisiopatológicos vêm sendo propostos para justificar este fato tanto no contexto fisiológico quanto após lesões cerebrais. Sugere-se que a ocorrência de dano tecidual aumenta a hiperexcitabilidade nas regiões adjacentes, e que como consequência inicia-se um processo de remodelamento sináptico induzido por alterações hormonais, metabólicas e elétricas (Vernadakis, 1996; Yuzaki, 2009; Iyer *et al.*, 2014). Considerando-se ainda a multiplicidade de fatores envolvidos, não apenas as alterações neuronais, mas também as modificações concomitantes no tecido glial levam a redistribuição das

funções eloquentes através do córtex cerebral (Allen e Barres, 2005; Paixão e Klein, 2010; Pirttimaki e Parri, 2013). A função das células gliais nas vias corticais e na capacidade de auxiliar na neuroplasticidade vem sendo reconhecida e nas últimas décadas o tecido glial tem deixado de ser visto como uma estrutura de suporte e transporte para assumir uma função mais relevante também nas atividades eloquentes (Vernadakis, 1996; Paixão e Klein, 2010; Allen e Lyons, 2018).

Pascual-Leone *et al.* (2005) sugerem um mecanismo em duas etapas, em que após o evento desencadeante ou ao longo de um processo repetitivo, inicialmente conexões latentes pré-existentes são reativadas e, em sequência novos circuitos são criados e reforçados.

A aferição e identificação da plasticidade, por sua complexidade, não apresenta uma metodologia padronizada até o presente momento. No que tange a variabilidade das funções motoras, as técnicas de mapeamento funcional oferecem ferramentas uteis para a avaliação tanto momentânea quanto de longo prazo (Pascual-Leone *et al.*, 2005; Rösler *et al.*, 2014; Mateos-Aparicio e Rodríguez-Moreno, 2019; Haddad *et al.*, 2021; Deng *et al.*, 2022; Jannati *et al.*, 2022). Desta forma, todos os estudos avaliando a ocorrência de plasticidade cortical são interpretados e forma individualizada e extrapolações são necessárias para as comparações entre métodos (Ziemann *et al.*, 2008).

Outra dificuldade para a adequada mensuração da plasticidade é a consideração para além da função cortical local, incluindo os mecanismos de conectividade subcortical (Pascual-Leone *et al.*, 2000; Sollmann *et al.*, 2016;

Bourdillon *et al.*, 2017; Picart *et al.*, 2019; Rizzo *et al.*, 2021) e a possibilidade de mecanismos hodotópicos de áreas correlatas (Duffau, 2010; Bourdillon *et al.*, 2017; Duffau, 2017), que são menos acessíveis à experimentação direta e observação intraoperatória. Adicionalmente, estas mudanças na conectividade cerebral e o recrutamento local e à distância de múltiplas áreas de integração cortical podem influenciar o desfecho de remodelamento após lesões de diferentes tipos e com tempos de evolução distintos (Herbet *et al.*, 2016; Hillary e Grafman, 2017).

Dentre as doenças que podem sabidamente induzir neuroplasticidade, condições como epilepsia, depressão, transtornos comportamentais, tumores cerebrais e acidentes vasculares encefálicos estão entre as mais prevalentes nos estudos atuais (Soares e Mann, 1997; Tergau *et al.*, 1999; Luft *et al.*, 2004; Clarkson e Carmichael, 2009; Keidel *et al.*, 2010; Dimyan e Cohen, 2011; Takahashi *et al.*, 2012; Niu *et al.*, 2014; Doan *et al.*, 2015; Cargnelutti *et al.*, 2020)

Na presença de tumores cerebrais, especialmente quando em área eloquente, observa-se uma gama de achados clínicos pré e pós-intervenção, variando da perda completa de função até a preservação de funções que podem parecer um contrassenso dada a localização da lesão (Duffau, 2005; Kunesch *et al.*, 2003; Yang *et al.*, 2007; Keidel *et al.*, 2010; Krieg *et al.*, 2013; Rösler *et al.*, 2014; Ille *et al.*, 2019). Os gliomas de baixo grau notadamente oferecem um campo de provas excelente para a avaliação da plasticidade cortical, não sendo raro a ocorrência de pacientes em que o diagnóstico de tumores volumosos em áreas motoras ou de linguagem se relaciona a

mínima alteração funcional por vezes imperceptível na vida cotidiana. A justificativa para tal fato, especula-se, se dá pelo lento crescimento dessas lesões, dando tempo para a migração e preservação de funções fundamentais (Ius *et al.*, 2011; Krieg *et al.*, 2013; Abd-El-Barr *et al.*, 2013; Niu *et al.*, 2014; Duffau, 2014; Fisicaro *et al.*, 2016; Duffau, 2017; Cargnelutti *et al.*, 2020).

3.4 Tumores Cerebrais Primários

Os tumores cerebrais primários apresentam grande heterogeneidade em aspectos anatomopatológicos, radiológicos e de prognóstico clínico (Nabors *et al.*, 2020), com incidência anual estimada é de cerca de 24,71 por 100.000 indivíduos (Ostrom *et al.*, 2022). A classificação destes tumores é definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em revisões periódicas realizadas em 1979, 1993, 2000, 2007, 2016 e a mais recente em 2021 (Louis *et al.*, 2021). A partir da 4ª edição em 2016 diversos aspectos moleculares e de imuno-histoquímica foram agregados ao diagnóstico de achados anatomopatológicos de macro e microscopia (Louis *et al.*, 2016). A classificação vigente de 2021 consolidou e ampliou estes aspectos de modo a agregar os rápidos avanços dos últimos anos e permitiu organizar de forma mais concisa os diversos tipos de tumor primário do sistema nervoso central e categorizar protocolos para tratamento e definição prognóstica (Louis *et al.*, 2021; Weller *et al.*, 2021; Gritsch *et al.*, 2022).

Os tumores de origem glial, chamados coletivamente de gliomas, e mais especificamente os gliomas difusos representam a maior parcela dos

tumores primários intrínsecos em adultos (Louis *et al.*, 2021). Historicamente, de acordo com aspectos como atividade mitótica, proliferação vascular e presença de necrose, podem ser divididos em 4 graus de malignidade crescente – I e II são considerados baixo grau enquanto III e IV definidos como alto grau (Preusser *et al.*, 2011; Nabors *et al.*, 2020; Torp *et al.*, 2022). Na classificação atual, o uso de algarismos romanos foi substituído por algarismos arábicos, e embora os graus de classificação globais tenham sido mantidos pelas características de comportamento clínico-biológico de prognóstico e resposta a tratamento, diversas ressalvas são feitas no sentido de aplicar o grau tumoral de forma específica a cada tipo tumoral para permitir uma melhor compreensão de sua história natural (Louis *et al.*, 2021).

A classificação destes tumores em 2016 identificava 16 tipos e subtipos diferentes de gliomas do adulto de graus variados, enquanto a nova classificação de 2021 agrupou os mesmos tumores em 3 tipos com graduação e subtipos variáveis de acordo com os perfis moleculares, em especial as mutações de isocitrato desidrogenase (IDH) e codeleções cromossômicas de 1p19q (Louis *et al.*, 2016 e 2021). Na ausência de dados do perfil molecular, a classificação do tumor pode ser feita pelos critérios anatomopatológicos prévios, acrescido da observação de sem outras especificações (SOE). As alterações no gene *Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-linked* (ATRX) são também observadas com frequência, mas não foram incluídas na classificação atual.

Quadro 1 - Classificação dos gliomas difusos do adulto segundo a OMS em 2021

Tipo	Grau	Genes e padrões moleculares frequentes
Astrocitoma IDH mutado	2 / 3 / 4	<i>IDH1, IDH2, ATRX, TP53, CDKN2A/B</i>
Oligodendroglioma IDH-mutado, codeleção 1p19q	2 / 3	<i>IDH1, IDH2, 1p/19q, TERT promoter, CIC, FUBP1, NOTCH1</i>
Glioblastoma IDH selvagem	4	IDH-wildtype, <i>TERT promoter, chromosomes 7/10, EGFR</i>

Fonte: compilado de: de Louis *et al.* (2021) e Komori (2022)

IDH: Isocitrato desidrogenase; ATRX: Alpha Thalassemia/Mental Retardation Syndrome X-linked; TP: Tumor Protein; CDKN: *Cyclin dependent kinase inhibitor*; TERT: *Telomerase Reverse Transcriptase*; CIC: *Capicua transcriptional repressor*; FUBP: *Far Upstream Element Binding Protein*; NOTCH: *Neurogenic Locus Notch Homolog Protein*; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*

Quadro 2 - Classificação dos gliomas difusos - Astrocíticos e oligodendrogliais, segundo a OMS 2016

Tipo	Grau
Astrocitoma Difuso IDH mutado	II
Astrocitoma Difuso IDH selvagem	II
Astrocitoma Difuso SOE	II
Astrocitoma Anaplásico IDH mutado	III
Astrocitoma Anaplásico IDH Selvagem	III
Astrocitoma Anaplásico SOE	III
Glioblastoma IDH selvagem	IV
Glioblastoma IDH mutado	IV
Glioblastoma SOE	IV
Glioma Difuso de Linha Media	IV
Oligodendroglioma IDH mutado e codeleção 1p19q	II
Oligodendroglioma SOE	II
Oligodendroglioma Anaplásico IDH mutado e codeleção 1p19q	III
Oligodendroglioma Anaplásico SOE	III
Oligoastrocitoma SOE	II
Oligoastrocitoma Anaplásico SOE	III

Fonte: adaptado de Louis *et al.* (2016)

Os glioblastomas correspondem a cerca de 75% dos gliomas difusos e considerados os tumores de graus 3 e 4, chegam a variarem entre 60% e 70% dos casos de gliomas difusos e cerca de 16% dos tumores primários do cérebro. Os gliomas de baixo grau representam aproximadamente 1% a 3% dos tumores primários intracranianos (Ostrom *et al.*, 2022).

Os sintomas decorrentes de um glioma difuso são variáveis de acordo com sua localização e agressividade. De modo geral, lesões de baixo grau costumam cursar com sintomas de progressão mais lenta e com frequência crises convulsivas estão presentes, em especial nos oligodendrogliomas (Chang *et al.*, 2008; Schiff *et al.*, 2019). Nos gliomas de alto grau a presença de déficits motores rapidamente progressivos e déficit cognitivo são frequentes e este último em especial representa um impacto relevante na redução de expectativa de vida nos pacientes com glioblastoma (Bruhn *et al.*, 2022). Além dos sintomas neurológicos, a realização de uma avaliação global de performance é importante na determinação de prognóstico geral do paciente, duas escalas são amplamente utilizadas na prática oncológica, a Escala de Performance Status de Karnofsky (KPS) e a Escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).

Quadro 3 - Escala de performance status de Karnofsky

Pontuação	Descrição
100	Normal, sem queixas, sem evidência de doença
90	Capaz de realizar atividade normal, sinais ou sintomas leves da doença
80	Atividade normal com esforço, alguns sintomas de doença
70	Realiza autocuidado, incapaz de realizar atividade normal ou trabalho ativo
60	Requer assistência ocasional, mas é capaz de cuidar da maioria de suas necessidades pessoais
50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
40	Incapacitado, requer cuidados especiais e assistência
30	Gravemente incapacitado. Internação recomendada embora morte não seja iminente
20	Muito doente, internação necessária com suporte ativo
10	Moribundo, morte iminente
0	Morte

Fonte: adaptado de Friendlander e Ettinger (2009)

Quadro 4 - Escala de Performance do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).

Pontuação	Descrição
0	Atividade normal sem restrições
1	Sintomas da doença, Restrição para atividades extenuantes, mas deambula e consegue realizar trabalho leve
2	Fora do leito mais de 50% do tempo, mas restrito para atividades de trabalho, tem capacidade de autocuidado
3	No leito mais de 50% do tempo, necessita de cuidados intensivos, incapaz de autocuidado
4	Restrito ao leito
5	Morte

Fonte: adaptado de Oken *et al.* (1982)

O diagnóstico dos gliomas difusos é feito através de exames de imagem e de confirmação anatomopatológica. O exame de imagem de escolha é a RM que pode ser utilizada para também inferir o grau da lesão por meio de características relacionadas a elevada malignidade como a presença de necrose e áreas de captação de contraste em especial nas bordas tumorais (Kao *et al.*, 2013; Verburg e de Witt Hamer, 2021). Sequências avançadas de RM como a espectroscopia e a perfusão podem demonstrar aumento na razão de colina/creatina (Cho/Cre) e aumento do volume sanguíneo cerebral relativo (rCBV) em casos de tumores de alto grau, enquanto imagens de tractografia reconstruídas a partir de imagens de tensor de difusão (DTI) podem oferecer informações importantes sobre a relação dos tratos de fibras brancas com a lesão (Kao *et al.*, 2013). A correlação entre as sequências FLAIR, T1 contrastada e T2 pode ainda auxiliar na investigação de onde está o centro tumoral e a área de edema ou de infiltração tecidual ao redor da lesão (Qin *et al.*, 2017; Zhang *et al.*, 2021). O uso de algoritmos de inteligência artificial tem criado perspectivas na identificação também do perfil molecular da lesão através de exames de

imagem (Shboul *et al.*, 2020), mas o diagnóstico definitivo por avaliação anatomopatológica obtido durante uma ressecção cirúrgica ou uma biópsia estereotáctica ainda é fundamental para a definição prognóstica e terapêutica.

As modalidades de tratamento envolvem associações entre tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia, com todas as modalidades sendo recomendadas para os tumores de alto grau quando tolerado pelo paciente, e definição individualizada de adjuvância após cirurgia para os tumores de baixo grau (Nabors *et al.*, 2020; Weller *et al.*, 2021; Gritsch *et al.*, 2022).

O objetivo da cirurgia, em qualquer dos casos, é sempre atingir a máxima ressecção segura. Diferentemente de outras modalidades de cirurgia oncológica em que é recomendada uma margem de segurança após a ressecção tumoral, na neuro-oncologia a possibilidade de prejuízo funcional no caso de dano a áreas corticais e subcorticais que estejam preservadas pode acarretar a uma piora de prognóstico global e déficits permanentes ao paciente (Jungk *et al.*, 2016; Schiff *et al.*, 2019; Correia *et al.*, 2021; Lus *et al.*, 2021 e 2022;). Alguns estudos recentes sugerem que em condições favoráveis, a ressecção supratotal da lesão com margem de segurança pode ser factível e trazer benefícios em tempo livre de doença e sobrevida global (Duffau, 2015; Rossi *et al.*, 2021b). Em ambas as situações, em especial para lesões associadas a áreas eloquentes, a adequada avaliação pré-operatória pode favorecer a decisão e o planeamento terapêutico e garantir o melhor resultado oncológico simultaneamente à melhor qualidade de vida ao paciente (Paiva *et al.*, 2012; Duffau, 2013; Rizzo *et al.*, 2014; Huberfeld *et al.*, 2017; Haddad *et al.*, 2021; Hendrix *et al.*, 2021).

3.4.1 Planejamento cirúrgico e avaliação transoperatória

Uma vez identificada a presença de um tumor cerebral compatível com um glioma difuso e definida a necessidade do tratamento cirúrgico como passo inicial, o planejamento envolverá a avaliação da viabilidade de se obter uma ressecção satisfatória e com o máximo de preservação funcional do paciente, a fim de garantir a qualidade de vida e a possibilidade de manutenção de performance para o seguimento da adjuvância. A avaliação das informações obtidas através dos exames de imagem e da avaliação neurológica do paciente são passos essenciais, no entanto, o uso de métodos auxiliares para a localização de lesões guiados por imagem e as avaliações funcionais pré e intraoperatórias aumentam a precisão e a segurança do procedimento (Mikuni e Miyamoto, 2010; Hervey-Jumper e Berger, 2016).

3.4.1.1 Métodos complementares de localização e avaliação funcional

A ideia de utilização de exames de imagem para auxiliar a localização intraoperatória em neurocirurgia remonta à transição dos séculos XIX e XX, quando os primeiros aparatos estereotáticos foram desenvolvidos por Horsley e Clarke utilizando conceitos de triangulação coplanar de imagens de raios-X associadas a dispositivos de referência (Saito *et al.*, 2004; Rahman *et al.*, 2009). Com o tempo, o desenvolvimento desta tecnologia e o surgimento dos exames de imagem processados por computação permitiu a incorporação de um sistema cartesiano de coordenadas, o uso de fiduciais como referenciais e a aquisição de imagens pré-operatórias para o uso com

sistemas como o proposto por Leksell (Suess *et al.*, 2001). A associação dos exames de ressonância magnética permitiu ainda a criação de mapas e atlas de anatomia radiológica com a fusão de imagens e a sobreposição ao exame do paciente para um planejamento individualizado e de alta exatidão, permitindo a localização milimétrica de estruturas superficiais e profundas do cérebro (Talairach e Tournoux, 1988).

Apesar da elevada precisão e de sua utilização amplamente disseminada no campo da neurocirurgia funcional, o uso dos métodos estereotáticos convencionais apresenta dois grandes contrapontos na neurocirurgia oncológica, primeiramente, a necessidade da fixação de um halo craniano e a aquisição da imagem de referência imediatamente pré-operatória, o que gera desconforto ao paciente e pode ocasionar limitação para o planejamento da incisão cirúrgica; em segundo, com a manipulação cirúrgica, a deformação dos tecidos pela ocorrência de pneumoencéfalo, tração e afastamento, remoção da lesão e mesmo pela própria craniotomia podem levar a uma perda de precisão crescente ao longo do procedimento, comumente referida como *brain shift*, por vezes inviabilizando a continuidade do procedimento, sendo melhor aplicado nos casos oncológicos em cirurgias para biopsias guiadas através de trepanação ou craniotomias pequenas (Elias *et al.*, 2007; Rahman *et al.*, 2009; Palys e Holloway, 2018; Luo *et al.*, 2021).

Outra limitação relativa é o fato de o planejamento ser limitado a alvos e trajetórias de forma estática, não sendo possível a associação em tempo real entre a posição atual do instrumental e a sua topografia em relação ao exame de imagem. Como resposta a parte destas limitações e agregando o

crescente desenvolvimento tecnológico, a neuronavegação vem despontando como a técnica de localização estereotática mais utilizada em neuro-oncologia desde sua criação na década de 1980 (Enchev, 2009; Thomas e Sinclair, 2015). A neuronavegação consiste em um sistema de localização guiado por localização óptica de pontos refrativos a luz infravermelha, ou por campo eletromagnético, sendo o primeiro tipo o mais frequentemente utilizado, capaz de integrar reconstruções volumétricas de exames de imagem previamente adquiridas do próprio paciente a um instrumento cirúrgico calibrado para ser reconhecido em tempo real e sobreposto em uma representação gráfica dinâmica no intraoperatório, em essência, um aprimoramento do método estereotático clássico no quesito de dinamismo e versatilidade, à custa de uma perda de precisão pouco significativa (Ishii e Gallia, 2010; Thomas e Sinclair, 2015).

Os sistemas modernos de neuronavegação são chamados de *frameless* devido ao fato de não necessitarem do posicionamento de um halo no pré-operatório; a imagem pode ser adquirida de forma planejada, e não necessariamente no momento imediato antes da cirurgia. Ainda assim, por se tratar de um método com representação gráfica tridimensional em tempo real, é necessário criação de um objeto virtual que irá representar a posição real do paciente, para tanto, no caso dos sistemas ópticos, é necessário que o referencial e o crânio não se movimentem entre si, permitindo que o objeto real e o virtual permaneçam correlatos, demandando o uso de um fixador para a cabeça do paciente durante o procedimento cirúrgico. A aquisição de pontos de calibração que serão representados no um espaço virtual de coordenadas

previamente determinado pela reconstrução computacional nos dispositivos modernos é realizada de forma automática, mas referenciais anatômicos de proeminências ósseas como nasion, glabella, epicanto e conduto auditivo são referências relevantes para garantir a acurácia transoperatória (Risholm *et al.*, 2011; Thomas e Sinclair, 2015).

Por utilizar um sistema de fixação craniana habitual em microcirurgias, a liberdade no planejamento pré-operatório do acesso cirúrgico é maior com a neuronavegação, e permite intervenções mais precisas e menos invasivas no pré-operatório, além de um acompanhamento do avanço da cirurgia durante o procedimento. O *brain shift* no entanto permanece uma limitação também na neuronavegação, em especial após a drenagem liquórica ou a ressecção de parte do tumor. A aquisição de novas imagens de tomografia ou ressonância transoperatórias, no entanto pode mitigar parcialmente este deslocamento das estruturas cerebrais, com a fusão de novas imagens e a aquisição de novos pontos de referência, porém sua realização aumenta o tempo cirúrgico e o risco de contaminação (Skrinjar *et al.*, 2002; Iversen *et al.*, 2018). Outra desvantagem é a possibilidade da perda inadvertida da calibração durante o procedimento por deslocamento do referencial.

A fim de contornar a limitação do *brain shift*, o uso de neuroimagem transoperatória vem se demonstrando eficaz no auxílio da obtenção de ressecções tumorais satisfatórias. Entre estes métodos destacam-se a ressonância, tomografia e a ultrassonografia intraoperatórias. A ressonância oferece a possibilidade de uma imagem de alta definição e com a perspectiva de comparação com o exame pré-operatório, mas apesar de

seus benefícios é pouco utilizada pois sua realização demanda uma estrutura ampla e rígida, com um aumento significativo na complexidade logística e no custo do procedimento cirúrgico; quando disponível, estudos demonstram ganhos relevantes na ressecção tumoral (Rogers *et al.*, 2021; Dixon *et al.*, 2022). A tomografia é mais disponível e menos complexa em seu planejamento, mas fornece informações menos precisas quando comparada à ressonância, com a melhoria dos *softwares* e *hardwares* para a aquisição de imagem do tecido cerebral, alguns estudos recentes sugerem sua utilidade embora ainda de forma incipiente (Barbagallo *et al.*, 2018). A ultrassonografia é mais amplamente disponível e vem sendo utilizada há mais de uma década nas cirurgias de tumor cerebral, sua maior vantagem é a fácil aplicação e geração de imagens novas em tempo real e o baixo custo relativo, suas limitações envolvem uma curva de aprendizado maior na interpretação adequada das imagens, que são menos precisas quando comparadas à ressonância (de Lima Oliveira *et al.*, 2017; Dixon *et al.*, 2022). Recentemente o uso de ultrassonografia tridimensional acoplada a sistema de neuronavegação têm demonstrado boa perspectiva em suprir as deficiências de ambos os métodos combinados: a geração de imagem em tempo real para a correção de deslocamentos cerebrais bem como a correlação com a localização na imagem pré-operatória de maior definição (Aleo *et al.*, 2022; Barbagallo *et al.*, 2019).

Outra técnica emergente utilizada no intraoperatório é a adição de corantes e fluorescências para a demarcação tumoral, que podem guiar a identificação de lesões que por vezes são de difícil diferenciação do tecido

cerebral normal através de emissão de luz em comprimentos de onda específicos e filtros aplicados ao microscópio cirúrgico. As mais utilizadas em neuro-oncologia são a fluoresceína e o ácido 5-amino-levulinico (5-ALA). Ambas apresentam uma boa resposta de marcação tumoral, com estudos mais recentes demonstrando maior acurácia para o 5-ALA (Acerbi *et al.*, 2014; Barbagallo *et al.*, 2019; Schupper e Hadjipanayis, 2021).

Apesar de possibilitarem maior ressecção tumoral, tanto os corantes fluorescentes quanto os métodos de imagem e de estereotaxia permitem apenas uma avaliação anatômica e morfológica, do ponto de vista de preservação funcional são de utilidade limitada, restritos a correlações somatotópicas esperadas. Para a avaliação da neurofisiologia individual do paciente a ECD ainda é o método mais recomendado e mais preciso permitindo a avaliação do paciente tanto sob sedação quanto em técnicas com o paciente acordado, como no caso de lesões relacionadas com funções cognitivas como a fala; com a desvantagem de ser realizado apenas no intraoperatório (Maldaun *et al.*, 2014; Verst *et al.*, 2021; Seidel *et al.*, 2022). Para o planejamento pré-operatório, os métodos discutidos em seções anteriores podem ser utilizados.

A MRf apresenta um bom equilíbrio entre resolução espacial e funcionalidade, no entanto não apresenta reprodutibilidade suficiente para ser um exame de escolha, carecendo de maior desenvolvimento do método (Giussani *et al.*, 2010). A MEG apresenta boa resolução espacial, no entanto a dificuldade de realização, custo elevado e baixa disponibilidade são fatores limitantes ao seu uso, e poucos estudos correlacionam seus achados ao

planejamento pré-operatório efetivo em tumores, estando ainda mais relacionada a transtornos comportamentais e epilepsia (Kharkar e Knowlton, 2015). A ECT pode é usada de forma corriqueira no transoperatório de forma associada à ECD, mas para a avaliação de planejamento pré-operatório apresenta utilidade limitada a definição de limiares e previsibilidade de resposta ao mesmo exame no intraoperatório (Fukuoka *et al.*, 2004).

A EMT é um exame de custo relativo mais baixo quando comparado a outras modalidades, com o benefício de poder ser aplicada sem maiores restrições no pré-operatório e apresenta uma boa capacidade de avaliação de parâmetros funcionais e medidas de alteração na excitabilidade cortical, no entanto, seu uso isolado apresenta pouco benefício no planejamento pré-operatório, por apresentar resolução espacial limitada e ser operador dependente neste quesito. A maioria dos estudos iniciais sobre a EMT seja aplicação psiquiátrica ou neurológica não levava em consideração as particularidades da anatomia individual, incorrendo na possibilidade de estimulação em áreas sem precisão (Coenen *et al.*, 2001; Krings *et al.*, 2001b; Lotze *et al.*, 2003). A solução encontrada para o problema de posicionamento apropriado é associação do sistema de neuronavegação para posicionamento da bobina e criação de um mapa da área de examinada, compondo a EMTn (Wassermann *et al.*, 1996; Krings *et al.*, 2001a; Paiva *et al.*, 2012).

A despeito de qualquer avanço tecnológico, conhecimento profundo da neuroanatomia e a adequada avaliação clínica do paciente permanecem peça essencial no planejamento e tática operatórios, e a associação de

múltiplas modalidades de exames e técnicas vêm demonstrando ser a melhor complementação no tratamento neuro-oncológico (Tarapore *et al.*, 2012; Hervey-Jumper e Berger, 2016; Barbagallo *et al.*, 2019).

3.4.1.2 nEMT

Krings *et al.* (2001a) reconhecendo a limitação na capacidade de relacionar os pontos craniométricos do escalpo e as áreas que seriam estimuladas pela EMT, propuseram o acoplamento de um sistema de neuronavegação óptico para obter uma representação da projeção da bobina sobre uma reconstrução tridimensional do exame de ressonância magnética do paciente em avaliação, alguns anos após Siebner *et al.* (2009) consolidou o método, e Picht *et al.* (2009) reforçaram a viabilidade de avaliar a função cortical com objetivo de planejamento pré-operatório, e desde então diversos grupos reforçaram a segurança, viabilidade e reprodutibilidade do método, com correlação importante à ECD intraoperatoria (Forster *et al.*, 2012; Paiva, 2012; Paiva *et al.*, 2012; Bourguignon *et al.*, 2013; Duffau, 2013; Vitikainen *et al.*, 2013; Tarapore *et al.*, 2016; Ille *et al.*, 2018; Jeltema *et al.*, 2021).

Para a realização da EMTn, além do gerador e da bobina de EMT é necessário uma câmera de infravermelho, fiduciais de referência que serão adaptados à bobina e a cabeça do paciente e um computador com software adequado para a integração da navegação com a imagem reconstruída do paciente, Opcionalmente há a possibilidade da integração de um eletrodo se superfície na área a ser avaliada para a obtenção de PEM simultâneo (Sollmann *et al.*, 2017a e 2021).

Uma limitação a ser considerada é o fato de que o fiducial de referência ficara preso à bobina, enquanto a área estimulada estará em uma determinada profundidade, direção e orientação relativa ao plano da bobina que pode variar de acordo com o posicionamento da bobina quando o estímulo for realizado, após os estudos iniciais, estes fatores foram corrigidos por meio do desenvolvimento de ferramentas de calibração da bobina que automaticamente definem o campo de estimulação a ser projetado sobre a representação gráfica uma vez que o formato da bobina é determinado (Seynaeve *et al.*, 2019).

Em teoria o mapeamento por EMTn tem a capacidade de avaliar qualquer função cortical, as aplicações práticas para as quais têm-se encontrado validação em análises pré-operatórias são as funções motoras e de linguagem (Korvenoja *et al.*, 2006; Picht *et al.*, 2011; Paiva *et al.*, 2012; Picht *et al.*, 2013; Tarapore *et al.*, 2013; Bourguignon *et al.*, 2013; Rizzo *et al.*, 2014; Ottenhausen *et al.*, 2015; Southwell *et al.*, 2016; Krieg *et al.*, 2017; Seynaeve *et al.*, 2019; Raffa *et al.*, 2019b; Jung *et al.*, 2019; Lam *et al.*, 2019; Muir *et al.*, 2022). A avaliação de áreas profundas representa um desafio ao método, e do ponto de vista das áreas motoras, considerando a localização mais frequente da área cortical M1 representativa dos membros inferiores na porção vertical medial do giro pré-central, a avaliação da função sensoriomotora das pernas é tecnicamente limitada em relação aos membros superiores.

3.4.1.3 Mapeamento cortical cerebral das funções motoras

A localização do córtex motor primário é uma importante consideração neurocirúrgica quando do planejamento de tratamento de lesões adjacentes à área motora independentemente de sua origem (Ilmoniemi *et al.*, 1999). O uso do mapeamento intraoperatório por ECD é considerado quesito indispensável na preservação neurológica destes pacientes. Com o advento do mapeamento por EMTn diversos estudos têm demonstrado que esta avaliação pode fornecer informações úteis para o planejamento e a decisão cirúrgica, impactando no prognóstico e na sobrevida mesmo em casos de tumores de alto grau (Krieg *et al.*, 2014; Frey *et al.*, 2014; Picht *et al.*, 2016; Magill *et al.*, 2018; Sollmann *et al.*, 2019; Raffa *et al.*, 2019a; Hendrix *et al.*, 2021; Schiavao *et al.*, 2022).

Ao longo das últimas década, diversos grupos têm desenvolvido e refinado os métodos para o mapeamento cortical (Paiva *et al.*, 2012; Choudhri *et al.*, 2013; Forster *et al.*, 2014; Rizzo *et al.*, 2014; Hendrix *et al.*, 2016; Julkunen, 2014; Tarapore *et al.*, 2016; Aonuma *et al.*, 2018; Haddad *et al.*, 2021), com o potencial do método em estudos focando a reorganização plástica cortical sendo evidenciado em alguns estudos clínicos (Southwell *et al.*, 2016; Rivera-Rivera *et al.*, 2017; Conway *et al.*, 2017; Barz *et al.*, 2018; Bulubas *et al.*, 2018).

Um fator relevante a ser considerado é a integração do sistema cortical motor, embora a maior parte dos estudos e da avaliação transoperatória considere apenas o córtex motor primário M1, a relevância das áreas motoras secundárias e suplementares vem sendo cada vez mais

reconhecida, em especial quando há a existência de uma lesão que possa induzir a reorganização cortical do sistema motor (Bulubas *et al.*, 2016; Conway *et al.*, 2017; Schramm *et al.*, 2019; Mirbagheri *et al.*, 2020).

Apesar do benefício demonstrado no uso da EMTn como exame para avaliação pré-operatória em neurocirurgia para tumores cerebrais, seu uso na prática clínica, embora crescente, ainda não é corriqueiro, estando no Brasil restrito a poucos relatos e centros universitários; em alguns países como Estados Unidos da América e Alemanha já se considera o uso de forma mais padronizada, e as análises de custo-efetividade são favoráveis (Picht, 2014; Krieg *et al.*, 2017; Sollmann *et al.*, 2017b; Barz *et al.*, 2018; Butenschön *et al.*, 2018; Magill *et al.*, 2018).

Outras perspectivas sobre o mapeamento motor envolvem a possibilidade de acompanhar a reorganização sináptica e cortical entre procedimentos sequenciais, permitindo a reabilitação ideal do paciente e por vezes gerando dados preditivos sobre eventual acometimento motor em recidivas ou a perspectiva de reabilitação no médio e longo prazo (Sollmann *et al.*, 2018b; Bulubas *et al.*, 2020; Motomura *et al.*, 2020). Outra possibilidade em estudo é o uso da EMTn para guiar reconstruções de tractografia, permitindo uma avaliação completa do trato corticoespinal por meio da avaliação multimodal ainda antes do ato cirúrgico (Bulubas *et al.*, 2018; Sollmann *et al.*, 2018a; Fang *et al.*, 2019; Seynaeve *et al.*, 2019; Giamouriadis *et al.*, 2020; Pan *et al.*, 2020; Sollmann *et al.*, 2020).

Alguns estudos mais recentes sugerem ainda a possibilidade de inferir a graduação histológica do tumor, avaliar recorrências precoces e avaliar a

plasticidade cerebral com maior precisão (Rossi *et al.*, 2009; Raffa *et al.*, 2017; Sollmann *et al.*, 2018b; Cargnelutti *et al.*, 2020; Rossi *et al.*, 2021b). A avaliação da plasticidade cerebral, embora visualmente identificável em alguns casos, ainda não apresenta parâmetros objetivos para aferição em pré-operatório.

4 MÉTODOS

4.1 Casuística

Foram avaliados doentes com diagnóstico de lesões neoplásicas do sistema nervoso central nas proximidades do córtex motor com diagnóstico clínico-radiológico presumido de glioma, candidatos a tratamento cirúrgico, sendo esperado ao menos 30% da amostra confirmada por avaliação anatomopatológica como glioma de baixo grau histológico pela classificação da OMS 2016 (I ou II).

Selecionados consecutivamente indivíduos sem distinção de raça ou gênero entre 18 e 80 anos selecionados dos Ambulatórios de Neuro-oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) que atenderam aos critérios de elegibilidade descritos abaixo, no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2020.

Critérios de inclusão

- Lesão cerebral única localizada adjacente à área perirrolândica, dentro de uma área radial de 5cm em relação ao sulco central em sua porção relacionada ao “ômega” do giro pré-central.
- Caracterização radiológica pré-operatória sugestiva de lesão glial primária.

- Idade maior de 18 anos e menor de 80 anos.
- Condições de seguimento ambulatorial.
- Habilidade de compreender e reportar em português.

Critérios de exclusão

- KPS < 60
- Avaliação no Mini-Exame do Estado Mental < 22.
- Cirurgia prévia há menos de 1 ano para a lesão em análise.
- Quadro clínico ou sinais radiológicos de hipertensão intracraniana descompensada que necessite de cirurgia de urgência.
- Doença sistêmica grave não controlada.
- Presença de lesões encefálicas múltiplas.
- Impossibilidade técnica de obtenção dos limiares motores bilateralmente.
- Pacientes com claustrofobia ou impossibilitados de se submeter a ressonância magnética de campo fechado ou ao exame de EMT.
- Lesão profunda, definida por margem superficial do tumor distando mais de 1 cm da superfície interna do córtex cerebral mais próximo.
- Presença de contraindicações formais relativas ou absolutas à EMT (epilepsia não-controlada, portadores de dispositivos eletrônicos ou metálicos implantados, gravidez, doenças psiquiátricas graves).
- Recusa em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) ou em participar de alguma das etapas do estudo (Anexo

A).

O diagnóstico de glioma foi determinado pela avaliação radiológica em pacientes com história clínica compatível. Para efeitos de estratificação, foi considerado baixo grau o paciente portador de lesão sem captação de contraste relevante e ausência de áreas de necrose central, na presença destas alterações a categorização foi de alto grau radiológico.

Todos os pacientes foram submetidos a ressonância magnética em cortes finos de matriz quadrada para a realização das reconstruções de imagem.

4.1.1 Estratégia de recrutamento

Os participantes foram recrutados no Ambulatório de Neuro-Oncologia do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo do HCFMUSP, no Ambulatório de Tumores Cerebrais do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP e por meio da sinalização quando primeiro diagnóstico no Pronto-Socorro de Neurocirurgia do HCFMUSP. Os neurocirurgiões responsáveis por cada um destes setores emitiam uma sinalização de todos os pacientes com indicação cirúrgica para tumores intrínsecos na região perirrolândica, permitindo o contato com pacientes elegíveis para captação e avaliação dos critérios de inclusão do paciente pela equipe de pesquisadores.

Todos os pacientes que atenderam os critérios de elegibilidade receberam contato telefônico para refinamento da inclusão e foram convidados a participar do estudo. O horário foi disponibilizado conforme disponibilidade do aparelho de estimulação magnética transcraniana,

disponibilizado em regime semanal, e ajustado conforme preferência do paciente, sempre que possível entre 1 e 15 dias antes do procedimento cirúrgico. Frente à natureza progressiva de algumas lesões foi considerada a realização da avaliação em até 30 dias do recrutamento.

A programação e os tempos do preparo pré-operatório não foram afetados pelo estudo. Os pacientes que porventura preenchessem os critérios, mas não possuíssem exame de imagem no protocolo ou indisponibilidade de mídia digital foram encaminhados para complementação da ressonância magnética.

Todos os pacientes incluídos no período de triagem para o estudo receberam um número único de identificação de paciente antes de qualquer procedimento do estudo ser realizado, e foram catalogados para possível inclusão em outros estudos paralelos.

Por se tratar de uma avaliação única, não é esperado que o paciente necessite retornar para reavaliação presencial. Ao longo do estudo, os pacientes foram seguidos tanto no pré quanto no pós-operatório conforme a rotina habitual dos referidos ambulatorios, e caso necessário recrutados novamente através de contato telefônico, correio eletrônico, contato direto ou via telegrama escrito. O acompanhamento clínico regular com documentação e aplicação de escalas foi feito em regime ambulatorial habitual relacionado aos protocolos da instituição.

4.2 Locais da Pesquisa

O estudo foi realizado dentro do HCFMUSP em São Paulo. A avaliação da excitabilidade cortical e o mapeamento cortical através da estimulação magnética transcraniana foi realizada no Laboratório de Estimulação Magnética Transcraniana do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação, localizado no 2º andar do Instituto de Psiquiatria (IPq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Quadro 5 - Local de realização das avaliações

Local	
Captação dos pacientes	Ambulatórios: ICESP, IPq; Pronto Socorro ICHC
RM do encéfalo	Instituto de Radiologia, Instituto de Psiquiatria, ICESP
Entrevista e aplicação de TCLE	Instituto de Psiquiatria
EMT e Mapeamento Cortical	Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação Instituto de Psiquiatria

RM: ressonância magnética, TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, EMT: estimulação magnética transcraniana; ICESP: Instituto do Câncer do Estado de São Paulo; IPq: Instituto de Psiquiatria; ICHC: Instituto Central do Hospital das Clínicas

4.3 Pacientes e Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo prospectivo, unicêntrico, analítico observacional.

Foram selecionados 48 pacientes para a participação no estudo, dos quais 35 foram considerados para as análises finais após exclusões e perdas de amostra descritas na Figura 3.

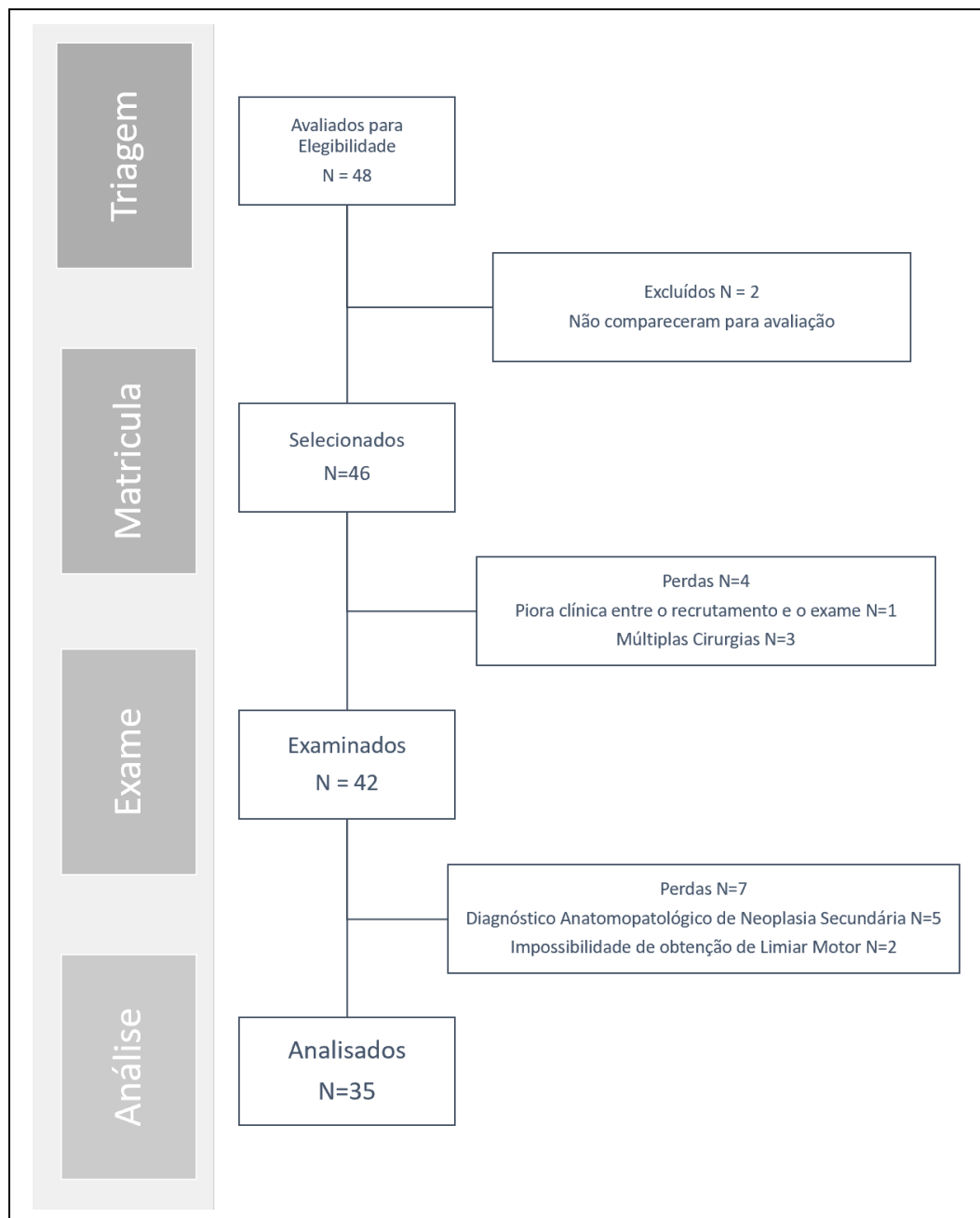


Figura 3 - Diagrama do fluxo de avaliação dos pacientes

Atendidos os critérios de elegibilidade os pacientes seguem as seguintes etapas sequenciais do estudo:

- D(-1)>-30) Realização e adequação dos exames de imagem, avaliação ambulatorial de rotina

- D(0) Aplicação de TCLE, entrevista, avaliação da excitabilidade cortical por EMT, reconstrução tridimensional da imagem e mapeamento cortical neuronavegado por EMT
- D(+1>15) Realização do procedimento cirúrgico conforme planejamento prévio
- D(+15>45) Avaliação ambulatorial de rotina pós operatória para checagem dos resultados de anatomia patológica.

4.4 Desfecho Primário

O desfecho clínico primário do estudo foi realizado por meio de análise matemática euclidiana e da representação gráfica dos pontos obtidos no mapeamento cortical utilizando o *software* Brainsight versão 2.4.6 (RogueResearch, Quebec, Canada)

4.5 Ética

O projeto foi aprovado na avaliação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, conforme o parecer 951.771, CAAE 40722214.4.0000.0068 (Anexo B)

Em observação aos aspectos da ética na pesquisa envolvendo seres humanos (Resolução CNS 466/12) é utilizado TCLE (Apêndice A), aplicado após ampla orientação sobre o procedimento. Os pesquisadores envolvidos comprometem-se a manter a confidencialidade dos dados e assumem o compromisso de publicação e divulgação dos resultados em congressos e

periódicos científicos.

O estudo é conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética da instituição e baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989).

A aplicação diagnóstica no presente estudo da EMT respeita os princípios éticos estabelecidos nas declarações acima e nas normas de ética do Ministério da Saúde (CNS Resolução no 466 12/12/2012). Os fundamentos éticos e diretrizes de aplicação clínica da EMT seguem os preceitos básicos de tratamento com esta técnica de acordo com a Conferência Internacional de Consenso de Segurança da EMT, março de 2008, em Siena, Itália e adotado pela Federação Internacional de Clínica Neurofisiológica e atualizados no e publicados pelo Safety of TMS Consensus Group (Rossi *et al.*, 2009) bem como suas subsequentes atualizações.

4.6 Financiamento

O presente estudo não contou com auxílio financeiro externo público ou privado, utilizando as instalações e estrutura já existentes no Laboratório de Estimulação Magnética Transcraniana do Serviço Interdisciplinar de Neuromodulação.

4.7 Segurança

O laboratório onde a avaliação por EMT foi realizado é localizado num instituto que conta com ambiente apropriado para o atendimento de possíveis efeitos adversos graves, em especial crises convulsivas, atendendo ao artigo 3º da Resolução do CFM 1986/2012.

Antes da realização da estimulação, todos os pacientes foram entrevistados segundo um questionário padronizado com questões relacionadas à segurança da EMT, adaptado e traduzido de Rossi *et al.* (2009) (Apêndice B).

Durante a estimulação e por cerca de 15 minutos após seu término os pacientes foram observados e encorajados a reportar efeitos adversos. Eventuais queixas foram registradas junto aos dados individuais obtidos com a avaliação.

4.8 Procedimentos

4.8.1 Avaliação clínica

Todos os pacientes foram avaliados conforme a rotina ambulatorial institucional, sendo submetidos à análise de suas condições de performance clínica através do uso das escalas de desempenho de KPS e ECOG durante a consulta pré-operatória. Estes dados são extraídos diretamente do prontuário informatizado da instituição.

O exame neurológico foi realizado nesta mesma avaliação em todos os pacientes, com a categorização da força motora de acordo com a escala de classificação do Conselho Britânico de Investigação Biomédica, variando de

graus 0 a 5. Foi avaliada a força global, com enfoque nos membros superiores.

Os pacientes ainda foram triados para distúrbios cognitivos que possam interferir na realização e compreensão dos testes de EMT, na presença de alterações, foram avaliados em maior profundidade através do Mini Exame do Estado Mental como forma de triagem para eventual exclusão. Esta avaliação foi realizada apenas no momento inicial.

Considerando a natureza da lesão glial e a possibilidade de abertura do quadro com eventos convulsivos, a ocorrência de epilepsia e as medicações em uso foram identificadas, e os pacientes com antecedente de crises epiléticas foram avaliados com maior cautela, mas mantidos no protocolo. Caso esta condição não estivesse controlada no momento da avaliação, o critério de exclusão seria aplicado.

As características epidemiológicas gerais foram tabuladas em conjunto aos dados clínicos.

4.8.2 Avaliação radiológica

Todos os pacientes foram submetidos a exame de ressonância magnética em protocolo compatível com para neuronavegação, já padronizado na instituição e amplamente utilizado como rotina nos procedimentos neurocirúrgicos. Pacientes com exames fora deste protocolo ou com exames em protocolo adequado, mas indisponibilidade de mídia digital para portabilidade das imagens foram submetidos a novo exame no HCFMUSP. Os exames utilizados foram realizados preferencialmente nesta instituição, salvo quando exames externos atendessem às necessidades do

protocolo.

Para o processamento da imagem e reconstrução tridimensional necessária para a realização da EMTn as sequencias utilizadas foram ponderadas em T1, com matriz quadrada de 256 x 256 voxels, cortes de espessura de 1,0 mm e resolução espacial de 1,0 mm x 1,0 mm x 1,0 mm, contendo ao menos 120 cortes axiais.

Adicionalmente para a avaliação das características tumorais as ponderações T2 e FLAIR foram utilizadas para aferir edema e aspectos infiltrativo das lesões. Todos os pacientes foram ainda submetidos a exame com gadolínio para avaliação de realce tumoral.

A alocação dos pacientes nos grupos “baixo grau” e “alto grau” levou em consideração a avaliação em laudo pela equipe de radiologia da instituição e posterior análise pela equipe de pesquisadores. Aspectos como volume da lesão tumoral, edema perilesional, presença de necrose e captação de contraste foram estudados para a categorização da impressão radiológica em dois grupos – Gliomas de baixo grau (GBG) e Gliomas de alto grau (GAG).

Foi realizado cálculo de volumetria tumoral e da área de edema utilizando o *software* Brainsight versão 3.2.6 (RogueResearch, Quebec, Canada) (Figura 4), por técnica de marcação direta de voxels e projeção de reconstrução gráfica tridimensional.

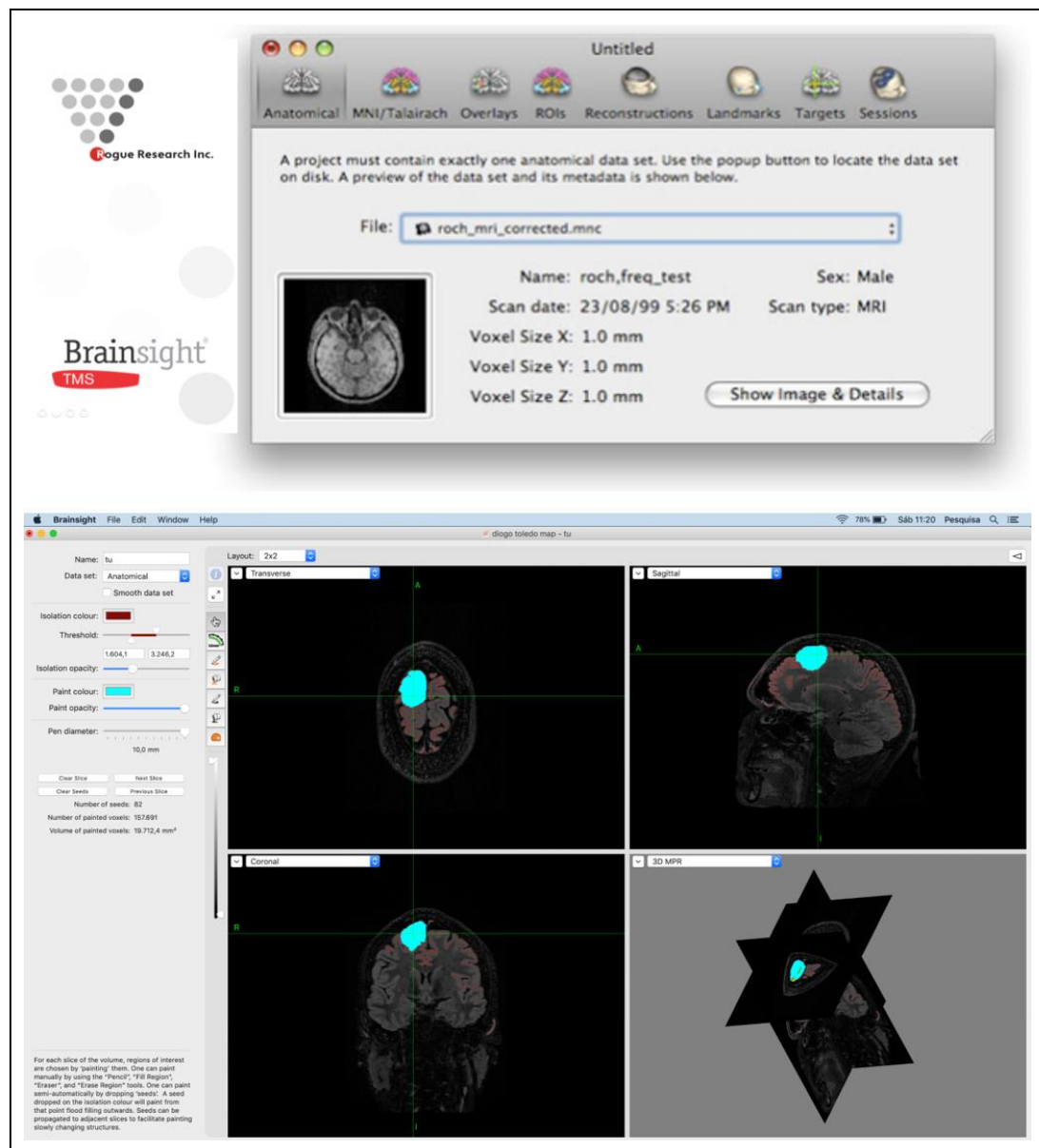


Figura 4 - Tela de trabalho Software Brainsight e cálculo volumétrico das lesões

4.8.3 Estimulação Magnética Transcraniana

4.8.3.1 Materiais

A EMT foi utilizada em duas fases durante o estudo. Inicialmente para aferição da excitabilidade cortical (AEC) bilateral e em sequência para o mapeamento cortical (MC) neuronavegado também bilateral. Todas as etapas foram realizadas com o estimulador MagPro X100[®] (MagVenture Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca) (Figura 5). Dois tipos de bobinas foram utilizados:

- Bobina Circular com resfriamento estático (110 mm diâmetro externo, MCF-125[®], MagVenture Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca) (Figura 6).
- Bobina Borboleta – em forma de figura de 8 com resfriamento ativo (2 x 86 mm diâmetro, COOL-B65[®], MagVenture Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca) (Figura 7).

A bobina circular foi utilizada para a AEC enquanto a bobina em forma de figura de 8 foi utilizada para acoplamento ao neuronavegador e realização do MC.

A bobina circular foi conectada a um módulo amplificador de eletromiografia (MagVenture Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca) com saída para três eletrodos de superfície de um canal (Alpine Biom, Skovlunde, Dinamarca) para registro do PEM durante a AEC e durante a aferição do LM.

Para a neuronavegação foi utilizado o sistema portátil de câmera Polaris Vicra (NDI, Ontario, Canada) (Figuras 8 e 9). O processamento de imagem, reconstrução tridimensional, operação da neuronavegação e

avaliação visual e gráfica foi realizado através do software Brainsight versão 3.2.6 (RogueResearch, Quebec, Canada) (Figura 4).

Os instrumentos para neuronavegação utilizados compõe o sistema Brainsight Frameless (RogueResearch, Quebec, Canada) (Figura 10) composto por quatro instrumentos: bloco para base de referência com esferas reflexivas, acoplador e antena com esferas reflexivas para bobina de EMT, cinta elástica com antena com esferas reflexivas para fixação craniana, apontador com esferas reflexivas para aquisição de pontos craniométricos.



Figura 5 - Estimulador MagPro X100



Figura 6 - Bobina circular para EMT



Figura 7 - Bobina figura de 8 para EMT



Figura 8 - Camera Polaris Vicra para neuronavegação por infravermelho



Figura 9 - Montagem da câmera Polaris Vicra



Figura 10 - Instrumentos para neuronavegação com esferas reflexivas Brainsight

4.8.3.2 Protocolo de avaliação de excitabilidade cortical

Todos os pacientes foram submetidos inicialmente à AEC. Cada indivíduo foi posicionado em uma poltrona acolchoada e confortável, com apoio para os braços e cabeça, reclinados para acesso à região de estimulação (Figura 11). Todos os adornos e objetos pessoais foram removidos, com especial atenção para objetos metálicos e eletrônicos. Nesta fase a aferição foi realizada por parâmetros anatômicos, utilizando uma touca branca, fita métrica e pincel atômico para marcações craniométricas. A AEC foi realizada em ambos os hemisférios cerebrais, especificamente nos córtices motores direito e esquerdo, seguindo protocolos padronizados na instituição e descritos em estudos prévios e concordantes com as recomendações da *International Federation of Clinical Neurophysiology*

(IFCN). A avaliação iniciou-se em todos os casos pelo hemisfério sadio, seguido pela avaliação do hemisfério doente. Três eletródios de superfície foram aplicados sobre a mão contralateral ao hemisfério examinado, com o eletródio ativo sobre o ventre músculo I interósseo dorsal, um segundo eletródio sobre o tendão do mesmo músculo e um terceiro eletródio à distância para agir como terra.



Figura 11 - Poltrona para exame

A localização do córtex motor foi feita com uso da bobina circular, posicionada perpendicularmente à convexidade do crânio, aplicando pulsos simples de EMT com intervalos de 2 a 3 segundos em mapeamento livre

sobre a região prevista para a projeção da área motora por pontos craniométricos, tal medida permite obter uma resposta motora visível (*motor twitch*) mas previne uma estimulação inadvertida de 1 Hz, capaz de alterar a excitabilidade cortical. Identificado o ponto de maior resposta motora, este era marcado na touca com o pincel atômico e denominado *hotspot*.

O próximo passo foi a definição do Limiar Motor, definido como a menor potência percentual da máquina capaz de evocar um PEM de no mínimo 50 mV em um intervalo de 5 ms em ao menos 50% entre 10 tentativas de estímulo sobre o *hotspot*.

Embora o presente estudo tenha enfoque na aferição do limiar motor e sua relação com o MC, a sequência das aferições seguiu o protocolo institucional previamente determinado conforme as etapas abaixo para evitar distorções na escolha do limiar de estimulação para o mapeamento, inicialmente com pulsos simples e sem sequência com pulsos pareados. Para esta fase foi definido o intervalo inter-estímulo (IIE) baseado no tempo em milissegundos entre o estímulo condicionante (infralimiar) e o estímulo teste (supralimiar).

1ª etapa - Pulsos simples.

- Aferição do LM.
- Média do PEM obtido em quatro pulsos sequenciais a 120% do LM.
- Média do PEM obtido em quatro pulsos sequenciais a 140% do LM.

2ª etapa - Pulsos pareados (80% do LM para estímulo condicionante; 120% do LM para estímulo teste).

- Média do PEM obtido em quatro pulsos sequenciais com IIE de 2 ms.

- Média do PEM obtido em quatro pulsos sequenciais com IIE de 15 ms.
- Média do PEM obtido em quatro pulsos sequenciais com IIE de 10 ms.
- Média do PEM obtido em quatro pulsos sequenciais com IIE de 4 ms.

As aferições foram completadas inicialmente no hemisfério sadio e em sequência no hemisfério com a presença do tumor.

Após o término da estimulação foram calculados os seguintes dados:

- LM - descrito em porcentagem da potência máxima obtida pelo gerador.
- PEM supralimiar - razão de PEM 140% do LM / PEM 120% do LM.
- IICIC (inibição intracortical de intervalo curto) - média dos PEMs IIE 2 ms e PEMs IIE 4 ms / média dos PEMs 120% do LM.
- FIC (facilitação intracortical) - média dos PEMs IIE 10 ms e PEMs IIE 15ms / média dos PEMs 120% do LM.

4.8.3.3 Mapeamento cortical por estimulação magnética transcraniana neuronavegada

Após a avaliação dos dados da ressonância magnética e verificação da adequação ao protocolo, as imagens em formato “comunicação de imagens digitais em medicina” (DICOM) foram selecionadas e transferidas ao *software* Brainsight versão 3.6.2. para tratamento e neuronavegação.

Inicialmente a imagem ponderada em T1 é adequada para o plano de imagem padronizado do espaço estereotático de Tailarach por meio da identificação do plano intercomissural com a marcação dos pontos AC-PC e

cálculo automatizado (Figura 12). Após esta normalização, foi realizada reconstrução tridimensional do cérebro do paciente incluindo a lesão a ser avaliada, gerando a imagem gráfica para referência de trabalho (Figura 13).

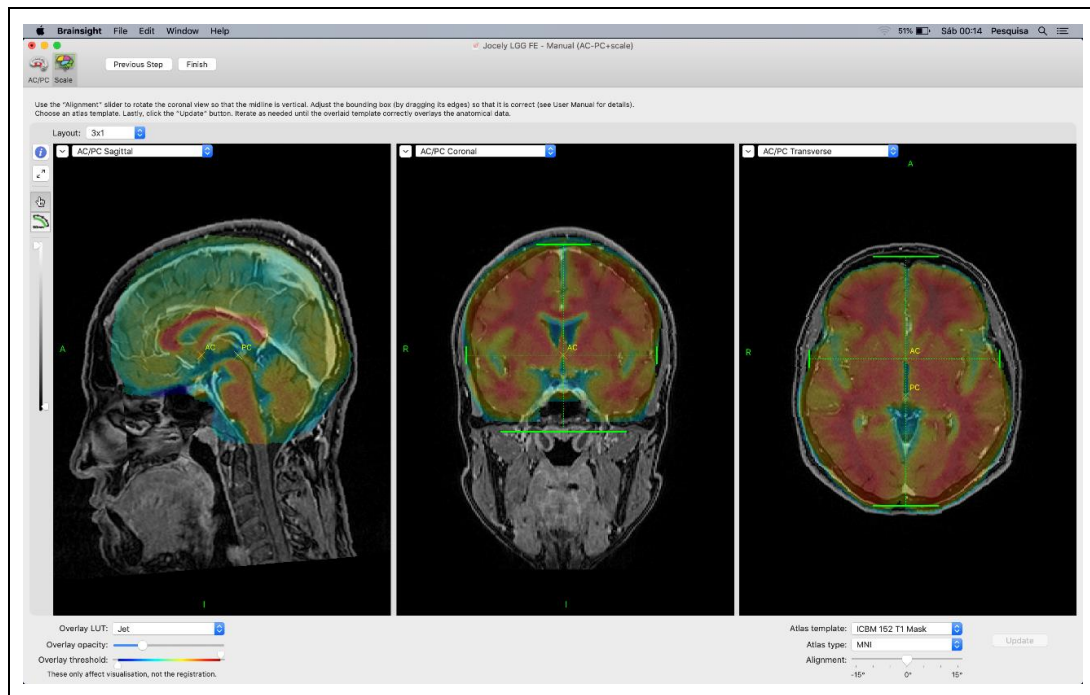


Figura 12 - Demarcação do plano intercomissural

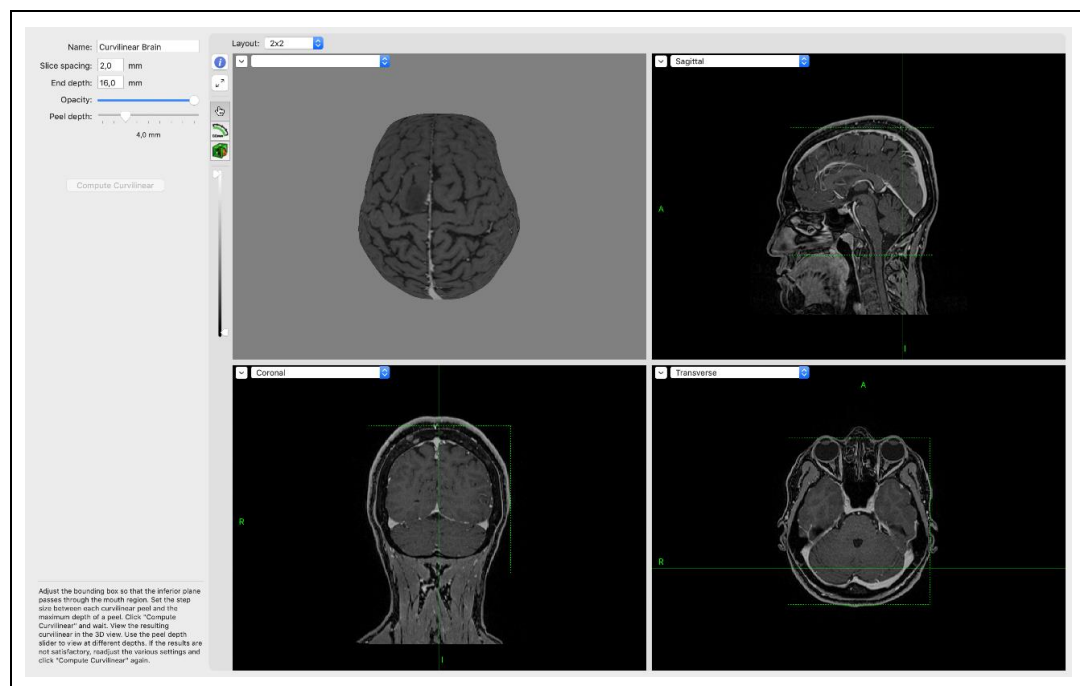


Figura 13 - Reconstrução tridimensional da superfície cerebral

Após esta reconstrução, era realizado o planejamento da área mínima a ser estimulada, padronizada por uma grade quadrática de 49 pontos distando 5 mm entre si, ajustados para a curvatura do cérebro reconstruído, alinhada medialmente à foice cerebral e anteroposteriormente de modo a incluir 70% de sua área sobre o giro pré-central e lobo frontal. Esta grade foi aplicada em ambos os hemisférios. Quando a lesão apresentava extensão além da grade padrão, uma segunda grade era aplicada de modo a cobrir toda a superfície tumoral (Figura 14).

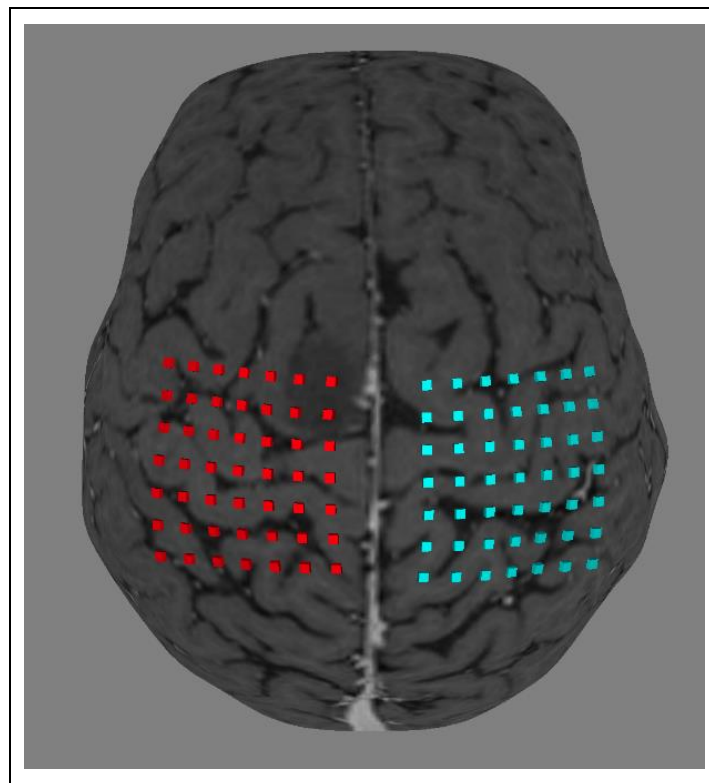


Figura 14 - Reconstrução tridimensional com posicionamento das grades para referencial da área de mapeamento

Objetivando a correção de distorções anatômicas causadas pela presença do tumor, foi definido pelo grupo de pesquisa a necessidade da criação de um ponto de referência foi marcado bilateralmente na borda mais

posterior do vértice do ômega observado no giro pré central, junto ao sulco central (ponto OSC) (Figura 15). Nos casos em que a alteração estrutural não permitia a localização precisa deste ponto, foi utilizada a sobreposição de um mapa cortical estereotático ajustado pelo plano de Talairach e utilizado o plano correspondente em ambos os hemisférios (Figura 16).

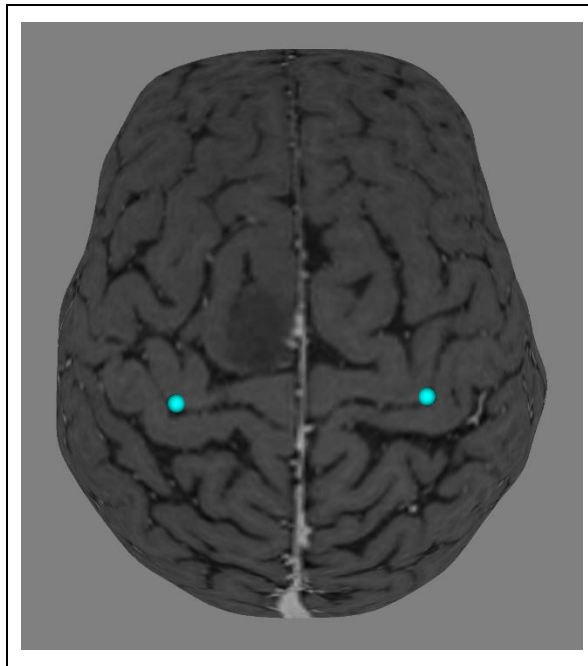


Figura 15 - Marcação dos pontos de referência OSC bilateralmente

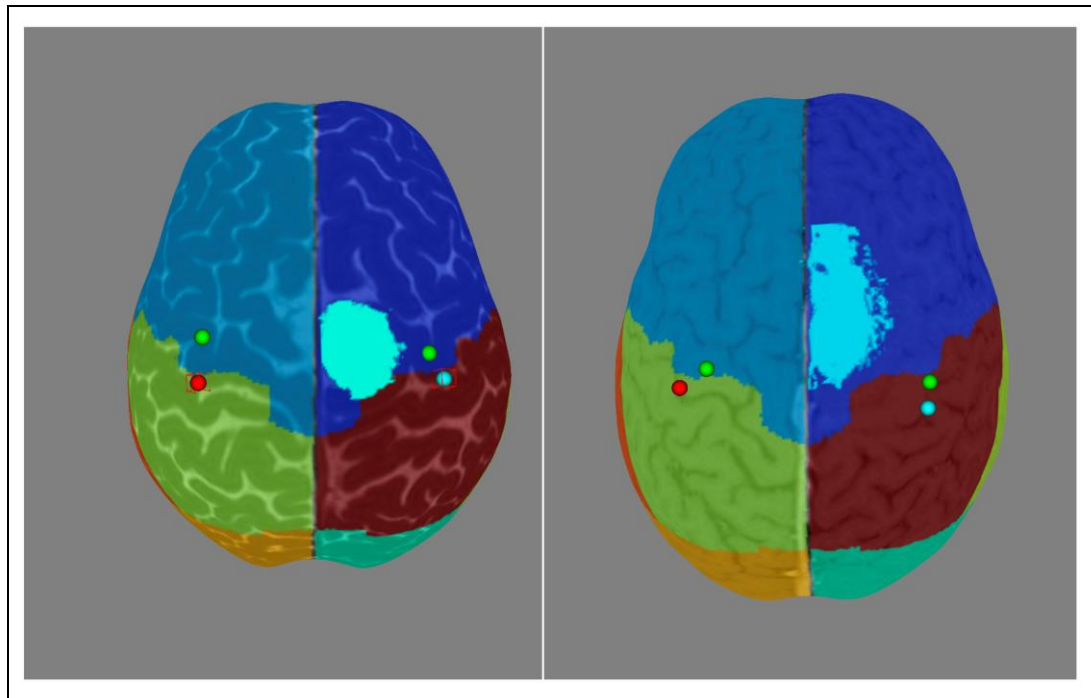


Figura 16 - Marcação dos pontos ômega do sulco central (OSC) e pontos do centro de gravidade (CG) em comparação ao modelo padrão, com uma boa coerência entre o mapa esperado e os pontos OSC (vermelho e azul) à esquerda, e uma discordância por deformação anatômica à direita. A marcação azul clara delimita a projeção cortical do tumor enquanto as áreas coloridas representam os lobos frontais (azuis), parietais (verde e vermelho) e occipitais (laranja e ciano)

O paciente era colocado em posição sentada em uma poltrona reclinável com decúbito a 45°, com sistema de fita elástica com as esferas de tecido reflexivo de raios infravermelhos afixada a cabeça do paciente, reclinando-a de forma a facilitar o reconhecimento das esferas pela torre do sistema de navegação (Figura 17). O paciente foi solicitado a manter a musculatura relaxada para evitar que contrações musculares voluntárias resultem em erro na construção do mapa cortical.



Figura 17 - Afixação da cinta craniana para referencial do paciente

Para a realização do corregristo pela câmera infravermelha e sobreposição da varredura foram padronizados quatro pontos de referência – tragus direito, tragus esquerdo, glabella e nasion – a aquisição destes pontos era determinado com o uso do instrumento apontador junto ao paciente já em uso da cinta com a antena de rastreamento.

Confirmada a acurácia da localização fornecida pelo rastreamento da neuronavegação, procedia-se a estimulação magnética transcraniana. Era acoplada a antena de navegação na bobina figura de 8 e calibrada sua precisão com o uso do bloco com a base de referência a cada novo paciente (Figura 18). O limiar motor era atualizado para a nova bobina já calibrada através da estimulação do *hotspot* previamente definido para cada hemisfério com a mesma metodologia já descrita.



Figura 18 - Acoplamento do referencial à bobina figura de 8

Para o início do mapeamento a potência do aparelho era ajustada a 120% do novo limiar motor para cada hemisfério e todos os pontos da matriz quadrática virtual eram estimulados sucessivamente com intervalos de 2 a 3 segundos, ao menos seis vezes em cada ponto. A navegação era contínua, com o posicionamento da câmera infravermelha à frente e acima do paciente, sendo exibido em uma projeção virtual sobre a reconstrução tridimensional do cérebro do paciente. Durante todo o mapeamento eram realizados ajustes para garantir a adequada captação do sistema óptico evitando imprecisões.

Os estímulos eram considerados positivos quando o paciente apresentava resposta motora visual (*motor twitch*) em mais de 50% dos estímulos realizados por ponto. Cada ponto com resposta era marcado manualmente no *software* Brainsight, nomeado de acordo com a intensidade e localização da resposta motora apresentada e criado um marcador virtual sobre a projeção tridimensional, construindo dessa forma o mapa cortical motor.

Ao término da estimulação de todos os pontos, as áreas ao redor dos pontos positivos eram estimuladas com distâncias milimétricas até a obtenção de ao menos 25 pontos positivos. Ao final do mapeamento do hemisfério sadio, era procedido o mapeamento do hemisfério doente. Todos os pacientes receberam um mínimo de 200 estímulos individuais, acima do mínimo necessário para a criação de mapas para uso clínico (van de Ruit *et al.*, 2015).

Os pacientes em que não foi possível obter resposta em algum dos hemisférios não foram incluídos na casuística.

4.8.4 Avaliação anatomopatológica

Todos os pacientes foram agrupados de acordo com o aspecto radiológico da lesão para a análise dos dados obtidos na EMT, em analogia à análise por intenção de tratamento.

No seguimento final ao término da captação, todos os pacientes foram reavaliados de acordo com o espectro das lesões gliais difusas do adulto de acordo com a classificação da OMS 2021.

4.8.5 Análise dos dados

Os dados da excitabilidade foram compilados para avaliar a relação entre os dados do hemisfério doente do LM e da razão do LM com a graduação radiológica e histológica do tumor, além da graduação de volume e edema cerebral.

Os dados do mapeamento cortical foram analisados inicialmente de forma visual através da reconstrução gráfica tridimensional gerada pelo *software* Brainsight, categorizando deslocamento da área motora e dispersão dos pontos observados entre o hemisfério doente e o hemisfério sadio (Figura 19, 20 e 21).

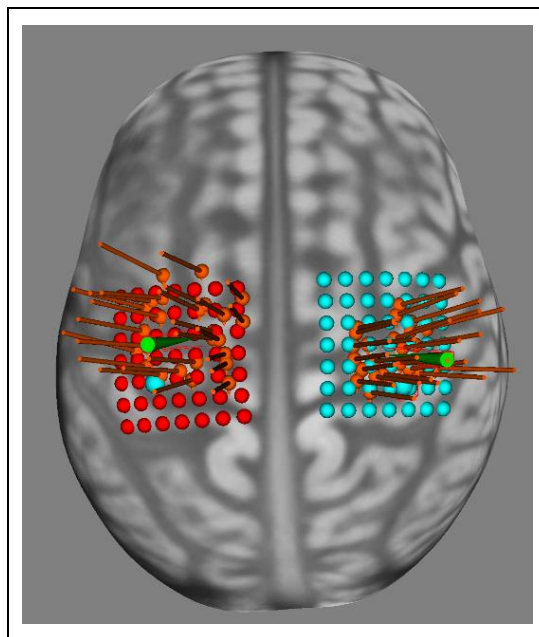


Figura 19 - Exemplo de mapeamento realizado sobre um modelo de cérebro padrão, evidenciando os pontos de referência OSC, as grades referenciais e as setas laranjas evidenciando os pontos com resposta positiva à EMT

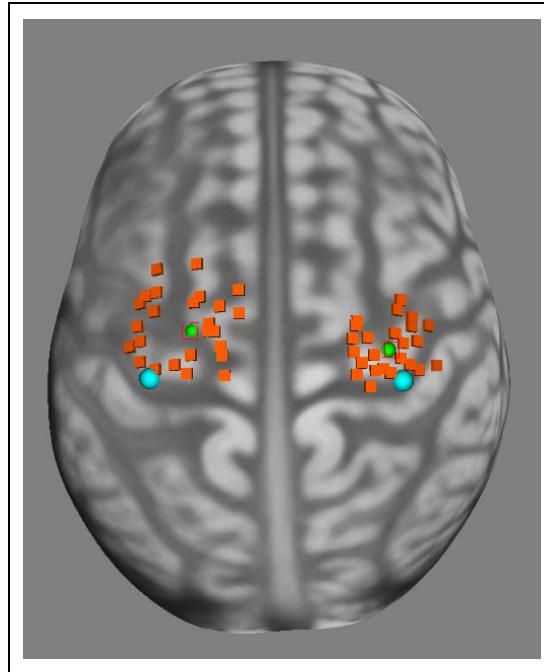


Figura 20 - Exemplo de mapeamento realizado sobre um modelo de cérebro padrão, marcação azul para pontos de referência OSC, marcações laranjas para pontos com resposta positiva à EMT, marcação verde para pontos CG

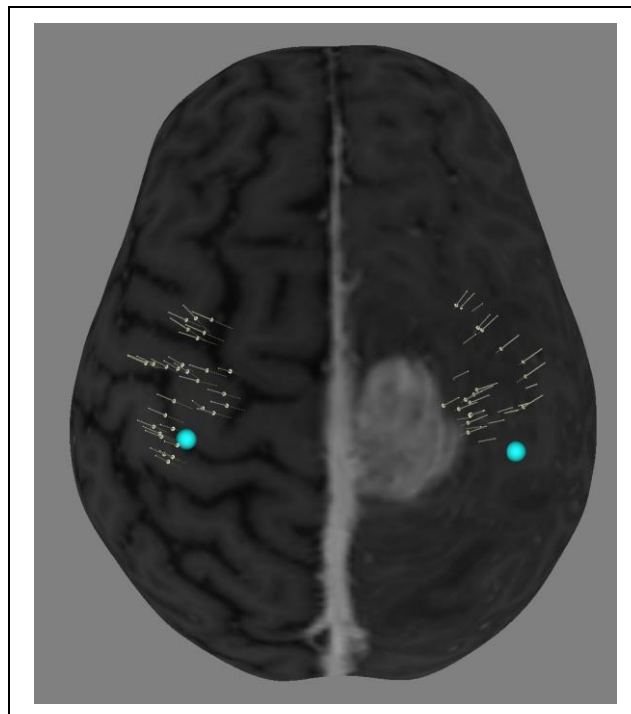


Figura 21 - Representação gráfica dos pontos estimulados nas setas brancas. Representação gráfica dos pontos OSC em azul, área acinzentada demonstrando a projeção superficial da lesão tumoral

A análise matemática foi realizada por cálculo vetorial no espaço Euclidiano, com a atribuição automática de coordenadas x, y, z para cada ponto, normalizadas para o espaço estereotático de Tailarach. Uma vez extraídos, os valores individuais das coordenadas foram analisados sequencialmente da seguinte forma:

- a) Cálculo do ponto médio dos estímulos amostrados em cada plano X, Y e Z. O ponto gerado por estas novas coordenadas representa o centro de gravidade (CG) da nuvem de estímulos e foi plotado sobre a representação tridimensional cortical

$$mXL = \frac{\sum_{x=1}^n Xn}{n}; mYL = \frac{\sum_{y=1}^n Yn}{n}; mZL = \frac{\sum_{z=1}^n Zn}{n}$$

Fórmula para o cálculo de média de pontos coplanares

Onde:

mXL: média das coordenadas dos pontos no plano X

mYL: média das coordenadas dos pontos no plano Y

mZL: média das coordenadas dos pontos no plano Z

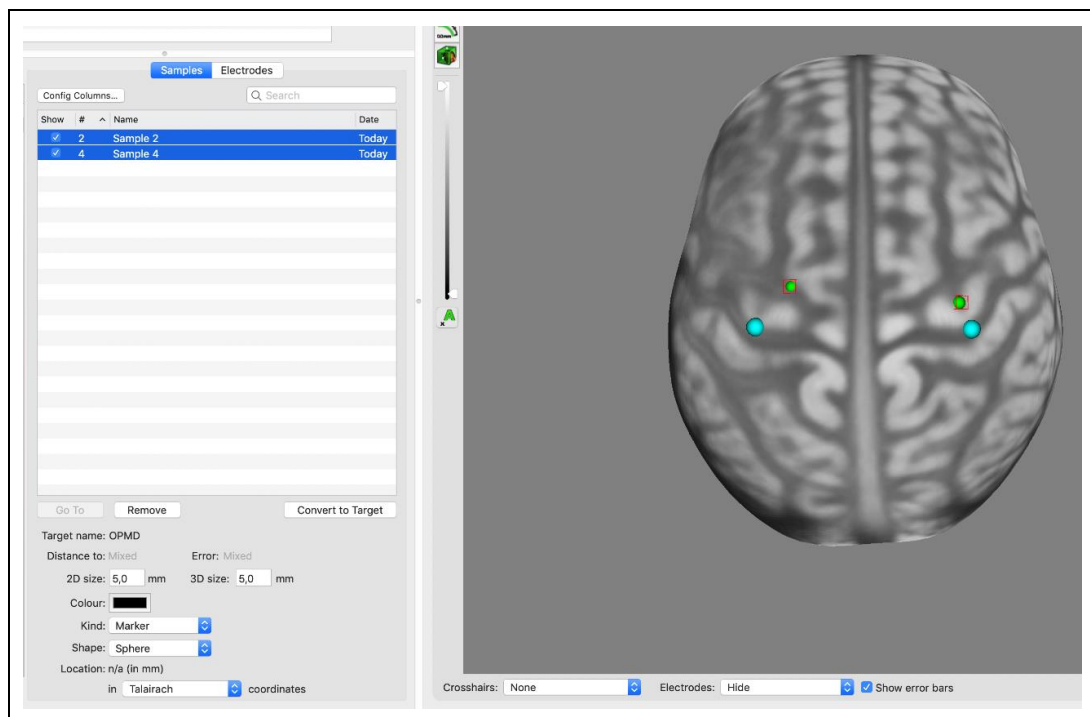


Figura 22 - Imagem da tela do software Brainsight para representação gráfica dos pontos OSC (azul) e CG (verde)

- b) Cálculo das distâncias em cada plano ortogonal entre o centro de gravidade e o ponto de referência OSC. Estas distâncias podem ser representadas em valores positivos ou negativos, representando a direção e o sentido do deslocamento no plano.

$$\Delta L_{ortX} = X_{oscL} - mXL; \Delta L_{ortY} = Y_{oscL} - mYL; \Delta L_{ortZ} = Z_{oscL} - mZL$$

Fórmula para o cálculo da distância ortogonal coplanar entre dois pontos

Onde:

ΔL_{ortX} : distância ortogonal entre a média X e a coordenada no plano X do ponto de referência OSC

ΔL_{ortY} : distância ortogonal entre a média Y e a coordenada no plano Y do ponto de referência OSC

ΔL_{ortZ} : distância ortogonal entre a média Z e a coordenada no plano Z do ponto de referência OSC

- c) Cálculo da distância real entre os pontos CG e OSC

$$\Delta L = \sqrt{(\Delta L_{ortX})^2 + (\Delta L_{ortY})^2 + (\Delta L_{ortZ})^2}$$

Fórmula para o cálculo de distância vetorial no plano tridimensional, obtendo distâncias reais e absolutas em números positivos.

Onde:

ΔL : distância vetorial entre o CG e o ponto OSC

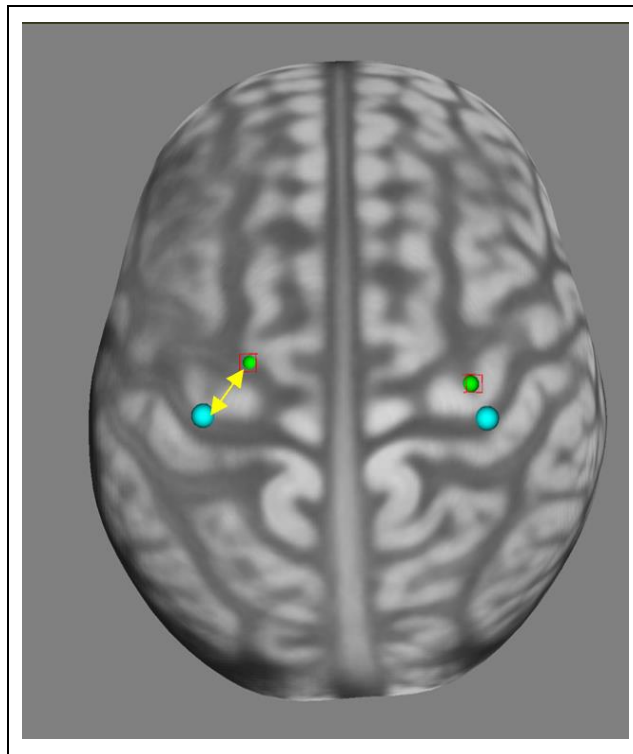


Figura 23 - Representação gráfica da distância calculada ΔL sobre um modelo de teste padrão (seta amarela)

Os cálculos acima foram realizados tanto para o hemisfério doente quanto para o hemisfério sadio e os pontos CG foram plotados sobre a reconstrução tridimensional do software Brainsight utilizando as coordenadas mXL, mYL e mZL. Uma representação gráfica final foi gerada para a avaliação visual, contendo os pontos de referência OSC, os pontos de estímulo, os pontos CG e a projeção cortical do tumor e, quando presente, do edema cerebral.

Para cálculo da dispersão e variabilidade dos pontos, foram realizadas as seguintes análises:

- d) Cálculo da distância entre cada ponto estimulado (PE) e o CG correspondente.

$$\Delta PC_n = \sqrt{((\Delta PCX_n)^2 + (\Delta PCY_n)^2 + (\Delta PCZ_n)^2)}$$

Onde:

ΔPC : distância entre cada PE e CG em cada plano ortogonal

n: total de pontos estimulados

x_n ; y_n ; z_n : cada ponto estimulado e seu referencial sequencial

ΔPC_n : distância vetorial entre cada PE e CG e seu referencial sequencial

e) Cálculo da Variância da distância vetorial entre cada um dos pontos estimulados e o CG correspondente.

$$VAR_{pc} = \sum_{x=1}^n (\Delta PC_n - m\Delta PC)$$

Onde:

VAR_{pc} : Variância da distância vetorial entre PE e CG

$m\Delta PC$: média das distâncias vetoriais entre PE e CG

f) Cálculo do desvio padrão das distâncias entre PE e CG.

$$DP_{pc} = \sqrt{\frac{VAR_{pc}}{n}}$$

Onde:

DP_{pc} : Desvio padrão das distâncias vetoriais entre PE e CG

g) Cálculo do coeficiente de variação das distâncias PE e CG (CV_{pc}), representando a homogeneidade de cada amostra em percentagem.

$$CV_{pc} = \frac{DP_{pc} * 100}{m\Delta PC}$$

Onde:

CV_{pc} : Coeficiente de variação das distâncias vetoriais entre PE e CG

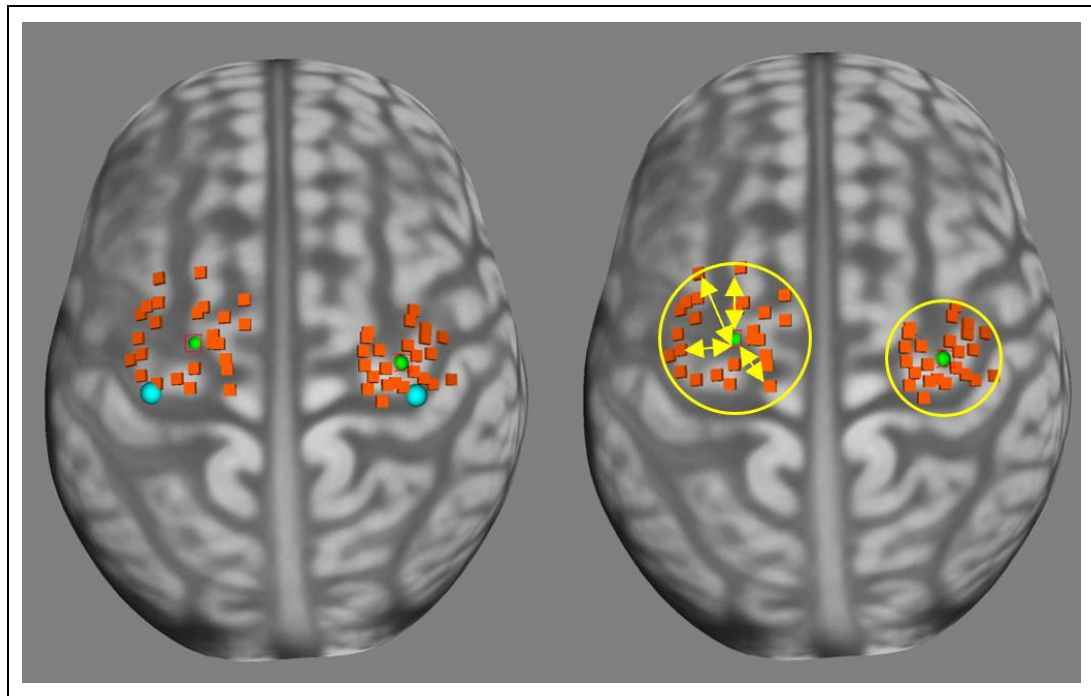


Figura 24 - Representação gráfica das distâncias ΔPC_n (linhas amarelas), do DPpc (circulo amarelo) e CVpc (setas amarelas)

- h) Para o cálculo dos desfechos primários, foram realizadas análises de deslocamento, dispersão e variabilidade (ΔL , DPpc e CVpc respectivamente) do hemisfério doente em relação ao controle do hemisfério normal de cada paciente, determinadas $R\Delta L$, $RDPpc$ e $RCVpc$ representados respectivamente pelas fórmulas abaixo.

$$R\Delta L = \frac{\Delta LD}{\Delta LS} ; RDPpc = \frac{DPpcD}{DPpcS} ; RCVpc = \frac{CVpcD}{CVpcS}$$

Onde:

$R\Delta L$: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável

ΔLD : distância vetorial CG para OSC do hemisfério doente

ΔLS : distância vetorial CG para OSC do hemisfério saudável

$RDPpc$: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável

$DPpcD$: dispersão das distâncias PE para CG do hemisfério doente

$DPpcS$: dispersão das distâncias PE para CG do hemisfério saudável

$RCVpc$: razão entre os coeficientes de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável

$CVpcD$: coeficiente de variação da distância PE para CG do hemisfério doente

$CVpcS$: coeficiente de variação da distância PE para CG do hemisfério saudável

- i) Como desfechos secundários foram avaliadas as razões entre $R\Delta L$, RDP_{pc} e RCV_{pc} entre os hemisférios doente e saudável com a presença de déficit pré-operatório, grau radiológico do tumor, grau histológico do tumor, relação da razão do LM entre o hemisfério doente e saudável (RLM).

$$RLM = \frac{LMD}{LMS}$$

Onde:

RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

LMD: Limiar motor do hemisfério doente

LMS: Limiar motor do hemisfério saudável

- j). Para a comparação da magnitude dos efeitos dos deslocamentos e das razões estudadas, os dados foram normalizados matematicamente em módulo para garantir números positivos, e em inverso de frações para razões maiores que 1. A avaliação compensatória dos vetores de direção e sentido foi compensada de forma descritiva com terminologia relativa quando relevante: medial, lateral, anterior, posterior, afastamento, aproximação, concentração, dispersão, homogeneização e heterogeneização.

4.8.6 Análise estatística

As variáveis qualitativas categóricas foram apresentadas em valores absolutos e frequência relativa e analisadas por teste de Qui-quadrado.

As variáveis quantitativas contínuas foram descritas em medidas de tendência central e desvios padrão.

As análises matemáticas foram realizadas com auxílio do *software* Microsoft Excel 365. As análises estatísticas foram realizadas pelos *softwares* Jamovi versão 2.3.18.0 (R Core Team, 2021; The Jamovi Project, 2022) e IBM SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v28.0.0.0.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a natureza paramétrica dos valores quantitativos observados. Para os dados paramétricos foi utilizado o teste t-Student, enquanto para amostras não paramétricas foi utilizado o teste U de Mann-Whitney. Para a avaliação entre R Δ L, RCVpc e RLM foi utilizado o teste de correlação de correlação de Spearman para verificar a existência de relação entre as medidas.

Foi adotado o nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$), conforme preconizado para ensaios biológicos e clínicos.

5 RESULTADOS

5.1 Dados Demográficos e Clínicos

A amostra final incluiu 35 pacientes com avaliação completa, com predomínio do gênero masculino (23 pacientes / 65,7%) e idade média de 48,2 anos (desvio padrão de $\pm 15,8$), com idade mínima de 18 anos e máxima de 79 anos (mediana de 47). Os pacientes com GAG apresentaram tendência a idades mais elevadas com média de 54,8 anos comparado a uma média de 39,3 anos para pacientes com GBG ($p < 0,001$) (Figura 25, Gráfico 1).

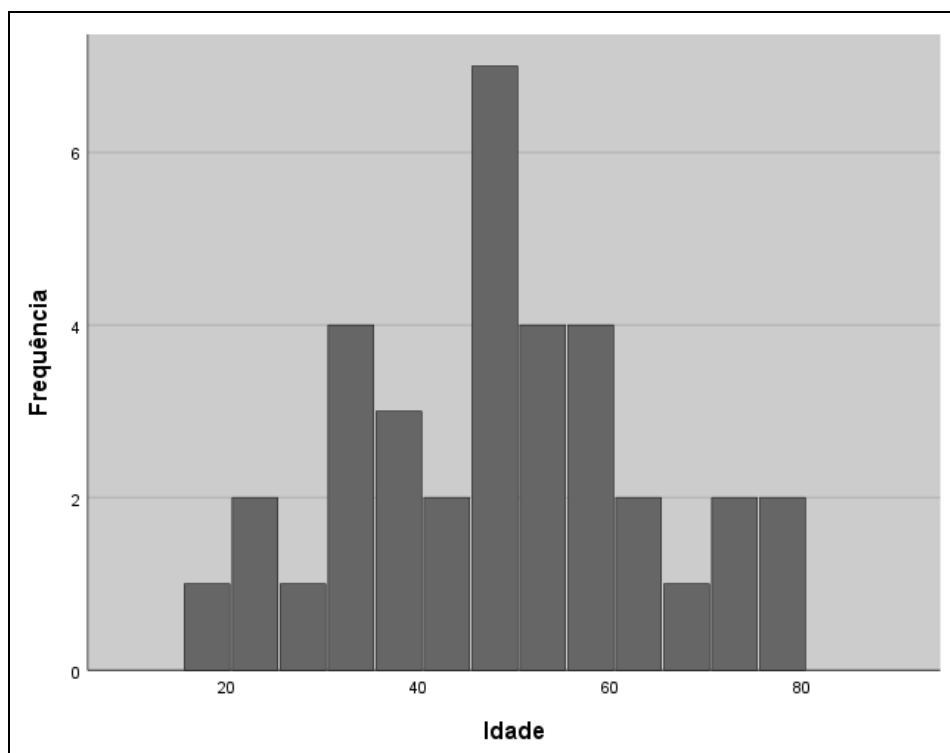
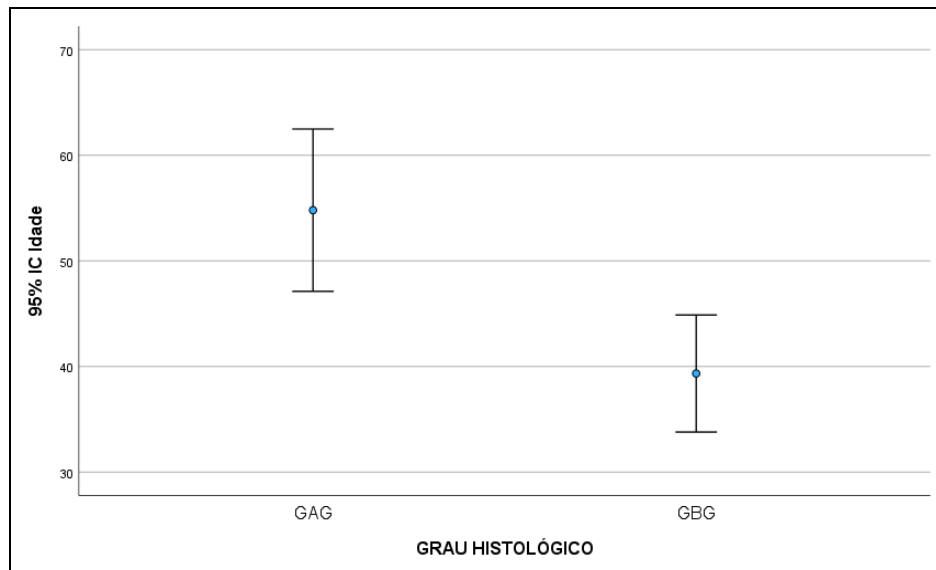


Figura 25 - Histograma de idade na amostra global

Gráfico 1 - Distribuição do grau radiológico estimado pela idade dos pacientes



GAG: Glioma de alto grau; GBG: glioma de baixo grau

Considerando-se a performance clínica dos pacientes no momento da avaliação, 25 pacientes apresentavam KPS igual ou superior a 90 (71,4%) e 29 pacientes foram classificados como ECOG 0 ou 1 (82,8%). Em relação ao quadro motor, 20 indivíduos (57,1%) não apresentavam déficits, 10 indivíduos (28,5%) apresentavam força grau 4 e o restante grau de força 3 no membro afetado, nenhum dos pacientes avaliados apresentava déficit com grau 2 ou menor.

O relato de crises convulsivas antes da realização da cirurgia foi obtido em 17 pacientes (48,5%), no entanto o uso de anticonvulsivantes, seja de forma terapêutica ou profilática foi relatado por 27 pacientes (77,1%). Fenitoina foi o anticonvulsivante mais utilizado, por 10 pacientes, dois pacientes estavam em uso de duas medicações simultâneas (carbamazepina e lamotrigina; carbamazepina e levetiracetam); seis utilizavam carbamazepina, quatro ácido valpróico, cinco lamotrigina, dois

levetiracetam, um lacosamida e um fenobarbital. Em todos os casos que apresentaram crises convulsivas, este foi o sintoma inicial, o restante dos pacientes teve diagnóstico incidental, em virtude de cefaleia ou déficit motor progressivo. Todos os pacientes que apresentavam algum grau de edema cerebral estavam em uso de corticoide oral (dexametasona) (Tabela 1).

Tabela 1 - Características clínicas e demográficas dos participantes do estudo

Variável [n (%)]	Direita	Esquerda	Total n (%)	p
Idade	48 ±16,4	48,1 ±15,8	48,2±15,9	0,686
Masculino	13 (56,5)	10 (43,5)	23 (65,7)	0,561
Feminino	8 (66,7)	4 (33,3)	12 (34,3)	
Dados Clínicos				
Hemiparesia	9 (60)	6 (40)	14 (42,9)	1,000
3	4 (80)	1 (20)	5 (14,3)	0,535
4	5 (50)	5 (50)	10 (28,6)	
5	12 (60)	8 (40)	20 (57,1)	
Total	21 (60,1)	14 (40)	35 (100)	
Crise Convulsiva	10 (58,8)	7 (41,2)	17 (48,6)	0,890
Uso de Anticonvulsivante	17 (63)	10 (37)	27 (77,1)	0,511
KPS	90 (80-100)	90 (82,5-90)	90 (80-100)	0,653
ECOG	0 (0-1)	0,5 (0-1)	0 (0-1)	0,442

KPS: *Karnofsky Performance Status*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

A distribuição dos tumores foi avaliada inicialmente do ponto de vista radiológico, com 23 pacientes com GBG (65,7%) e o restante com GAG. A prevalência de lesões em hemisfério cerebral direito foi maior com 21 casos (60%). O volume tumoral variou de 4,5 mL a 73,25 mL (Mediana 19,71; Q1 11,59; Q3 28,87); 15 pacientes (42,8%) apresentaram edema peritumoral mensurável, com volumes variando de 2,5 mL a 117,1 mL (Mediana 17,9; Q1, 10,69; Q3 60,37). A distribuição das características tumorais está descrita na Tabela 2.

Tabela 2 - Características dos tumores avaliados

[N (%)]	Direita	Esquerda	Total	p	
Grau Radiológico					
GBG	14 (60,9)	9 (31,1)	23 (65,7)	0,084	
GAG	7 (58,3)	5 (41,7)	12 (34,3)		
Grau Histológico					
GBG	11 (73,3)	4 (26,7)	15 (42,9)	0,163	
GAG	10 (50)	10 (50)	20 (57,1)		
Classificação OMS					
I	1 (100)	0	1 (2,9)	0,480	
II	10 (71,4)	4 (28,6)	14 (40)		
III	4 (44,4)	5 (55,6)	9 (25,7)		
IV	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (31,4)		
Total	21 (60)	14 (40)	35 (100)		
Tipo Histológico					
Ganglioglioma	1 (100)	0	1 (2,9)	0,844	
Astrocitoma	9 (60)	6 (40)	15 (42,9)		
Oligodendroglioma	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (22,9)		
Glioblastoma	6 (54,5)	5 (45,5)	11 (31,4)		
Perfil Molecular					
IDH	Selvagem	7 (43,8)	9 (53,3)	16 (47,1)	0,092
	Mutado	13 (72,2)	5 (27,8)	18 (52,9)	
ATRX	Preservado	9 (56,3)	7 (43,8)	16 (59,3)	0,930
	Ausente	6 (54,4)	5 (45,5)	11 (40,7)	
Dimensões					
Volume do tumor (cm ³)	28 ±17,1	17,3 ±16,4	23,7 ±17,4	0,073	
Presença de edema (cm ³)	9 (60)	6 (40)	15 (42,9)	1,000	
Volume do edema (cm ³)	18,4 ±32,5	8,4 ±16,1	14,4 ±27,3	0,297	
Volume do tumor >15cm ³	15 (71,4)	6 (28,6)	21 (60)	0,091	
Volume do tumor > 30cm ³	8 (88,9)	1 (11,1)	9 (25,7)	0,040	
Volume do edema > tumor	3 (42,9)	4 (57,1)	7 (20)	0,301	
Topografia					
Localização Anteroposterior					
	Anterior	16 (59,3)	11 (40,7)	27 (77,1)	0,869
	Posterior	5 (62,5)	3 (37,5)	8 (22,9)	
Localização Lateromedial					
	Lateral	10 (55,6)	8 (44,4)	18 (51,4)	0,581
	Medial	11 (64,7)	6 (35,3)	17 (48,6)	
Distância da borda do tumor para o ponto de referência OSC (mm)	25 ±17	20,1 ±15,2	23 ± 16,2	0,384	
Distância do centro do tumor para o ponto de referência OSC (mm)	41,3 ±18	36,6 ±15,1	39,4 ±16,8	0,424	
Envolvimento superficial ou profundo do OSC	7 (70)	3 (30)	10 (28,6)	0,445	

ATRX: *Alpha thalassemia (Mental retardation syndrome X-linked)*; GAG: Glioma de alto grau; GBG: Glioma de baixo grau; IDH: Isocitrato desidrogenase; OSC: Ponto ômega do sulco central - referencial.

O mapeamento foi realizado nos 35 pacientes sem intercorrências significativas. Não houve ocorrência de crises convulsivas durante os exames. Dois pacientes apresentaram quadro de cefaleia após a conclusão do exame, com melhora após prolongamento do período de observação por cerca de uma hora.

O Anexo C descreve as características clínicas e tumorais dos pacientes avaliados de forma sequencial.

Todos os mapeamentos foram submetidos à representação gráfica sobre o exame individualizado do próprio paciente, onde foram demarcados os pontos de referência OSC bilateralmente, todos os pontos de estimulação onde houve resposta motora e os pontos médios CG bilateralmente. Foram demarcadas ainda em cada paciente a área cortical do tumor e edema quando disponível. Os cálculos foram realizados sobre imagens fonte em sequência T1 e T1contrastado para a volumetria tumoral e T1 e FLAIR para a volumetria do edema. As imagens selecionadas para avaliação visual foram escolhidas de acordo com a sequência com a maior quantidade de cortes disponível capaz de gerar uma reconstrução tridimensional curvilínea do córtex cerebral com a menor quantidade de artefatos. Os casos são demonstrados a seguir em ordem sequencial de realização do exame (Figuras de 26 a 60).

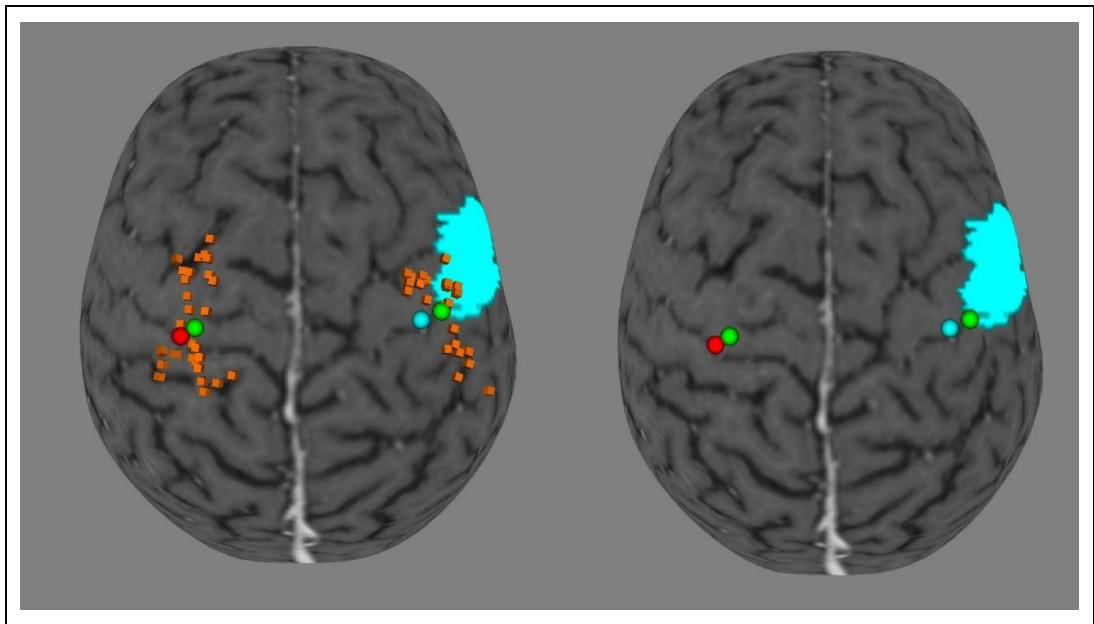


Figura 26 - Mapeamento do paciente 1. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

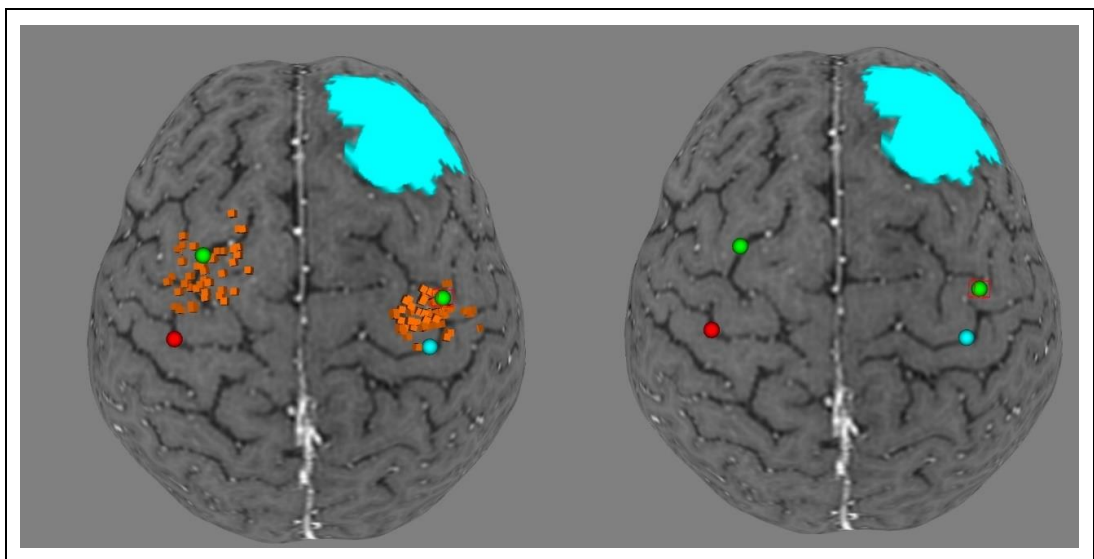


Figura 27 - Mapeamento do paciente 2. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

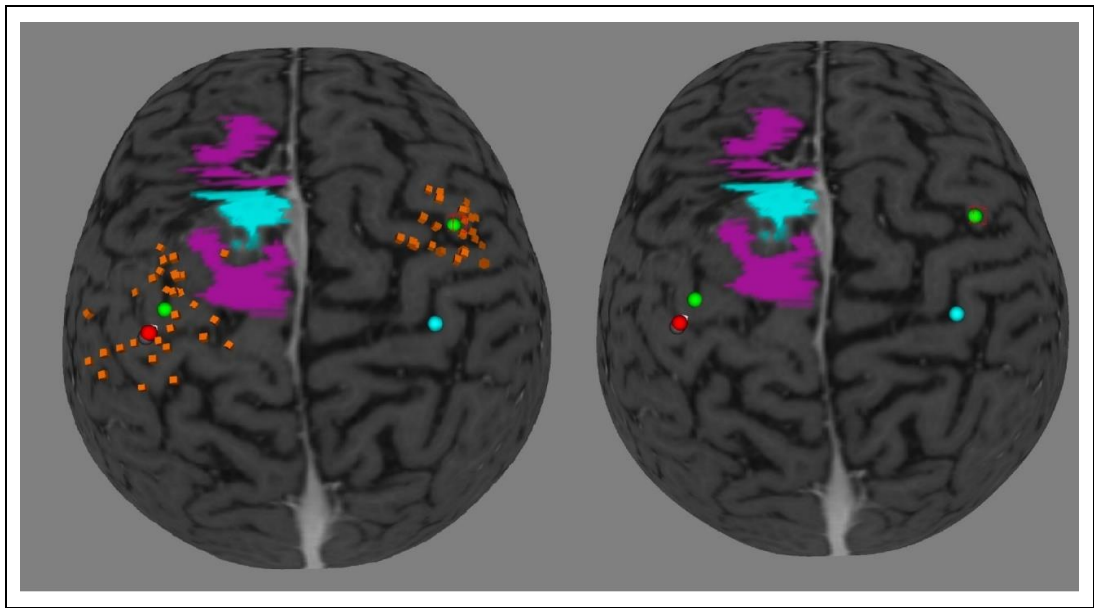


Figura 28 - Mapeamento do paciente 3. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

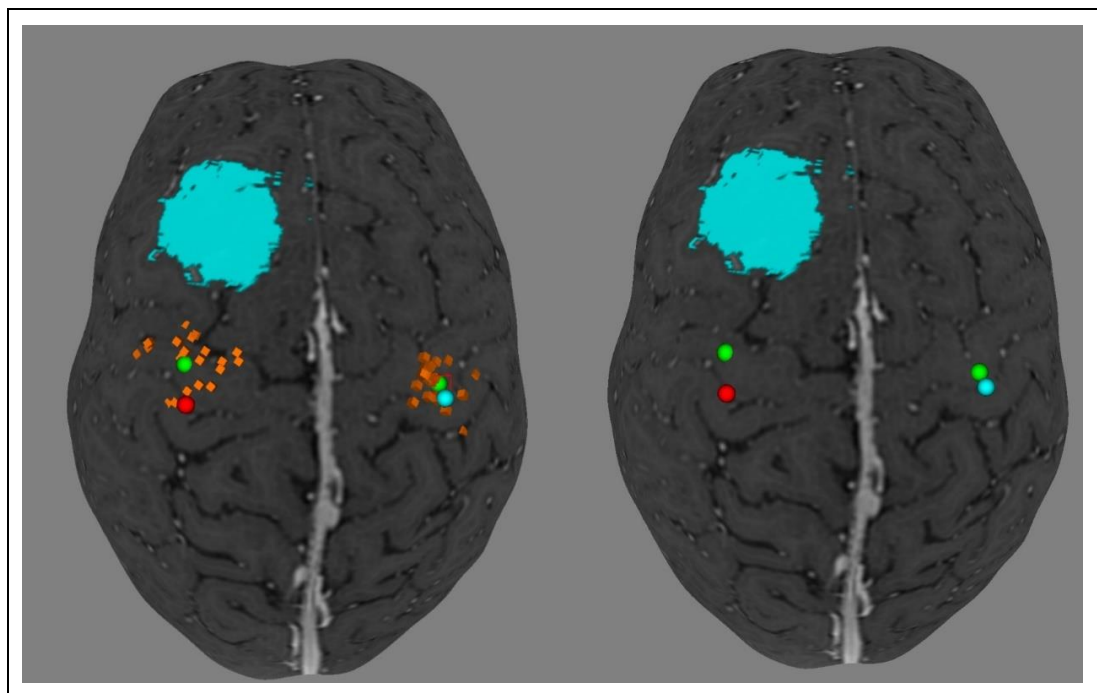


Figura 29 - Mapeamento do paciente 4. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

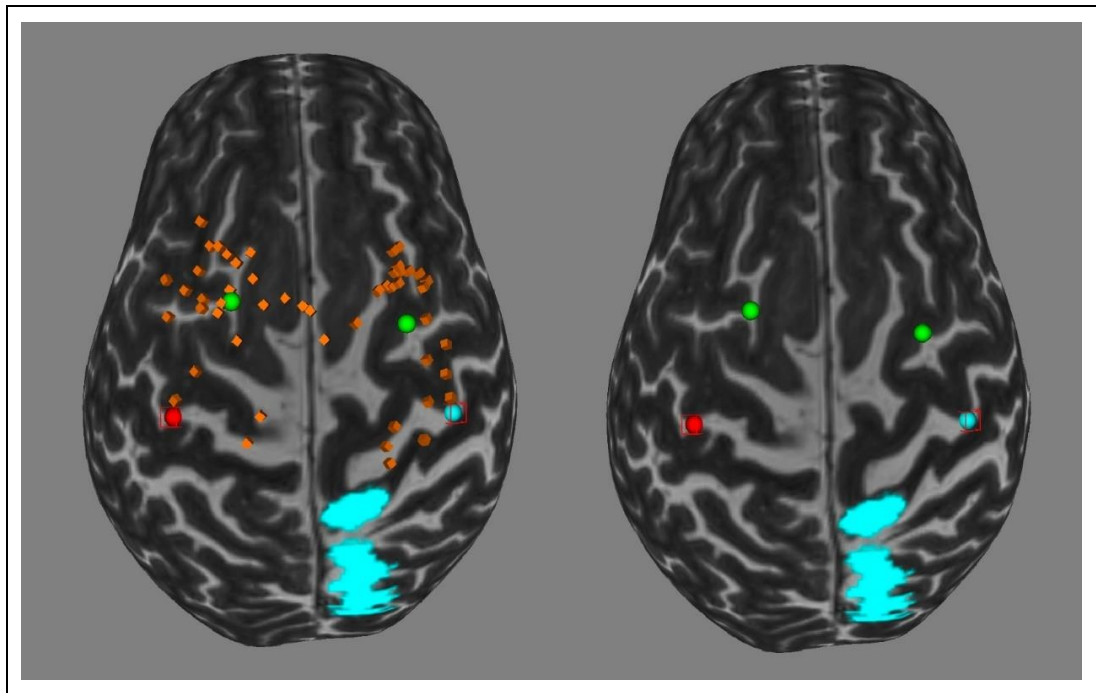


Figura 30 - Mapeamento do paciente 5. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

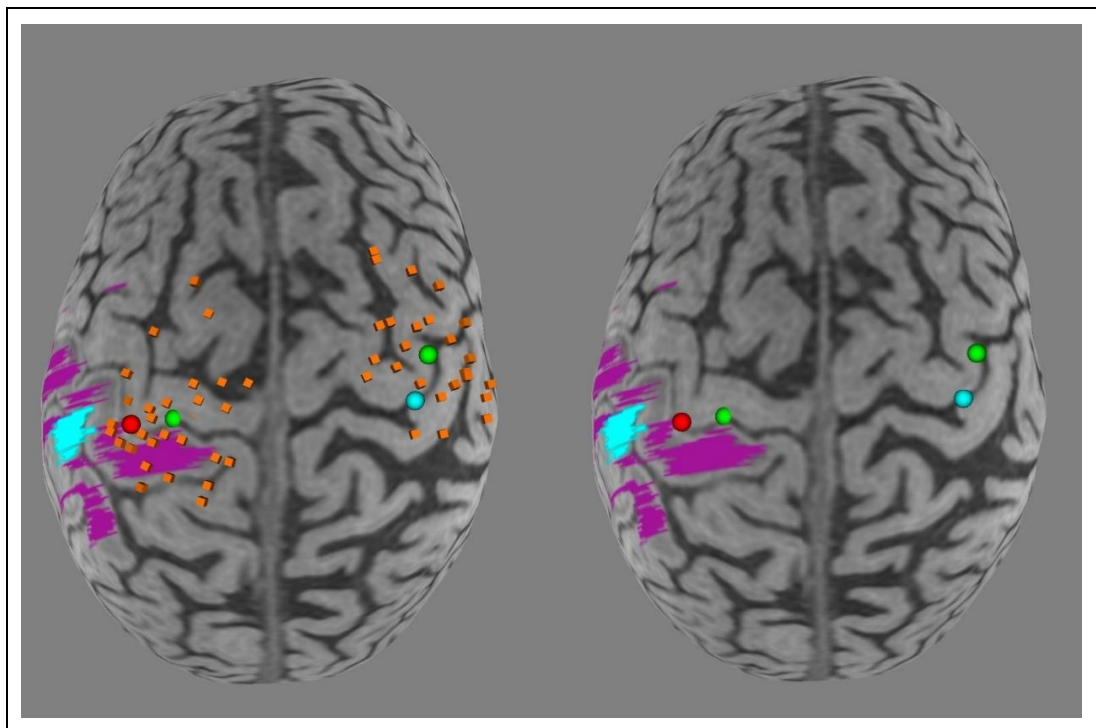


Figura 31 - Mapeamento do paciente 6. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

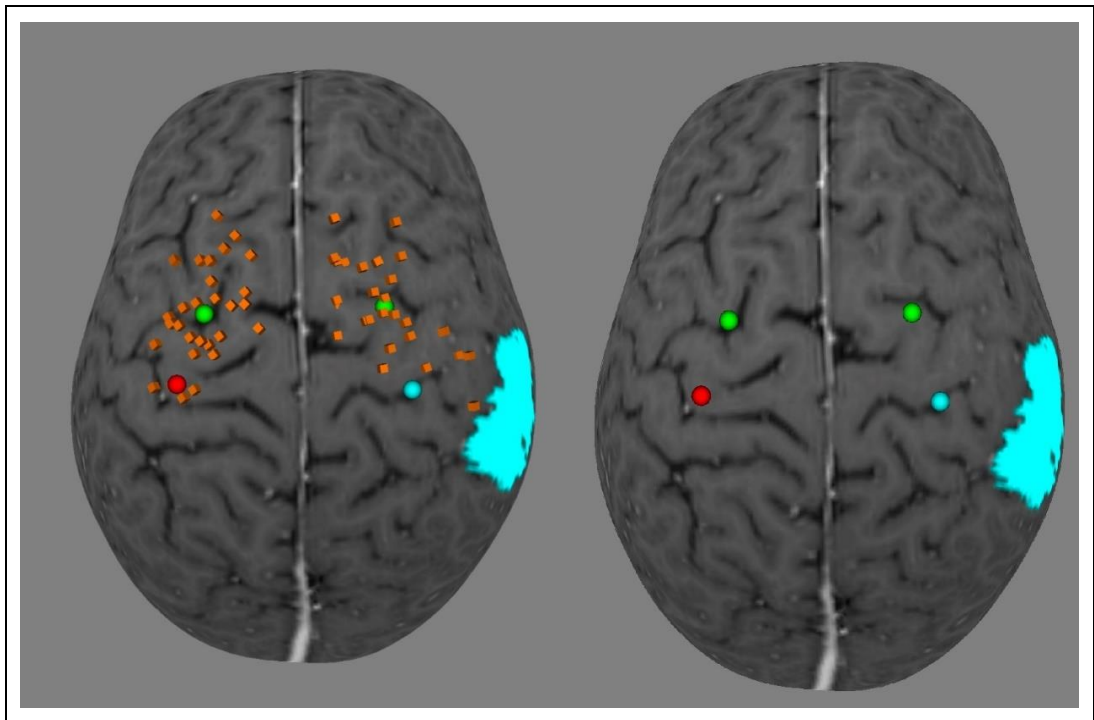


Figura 32 - Mapeamento do paciente 7. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

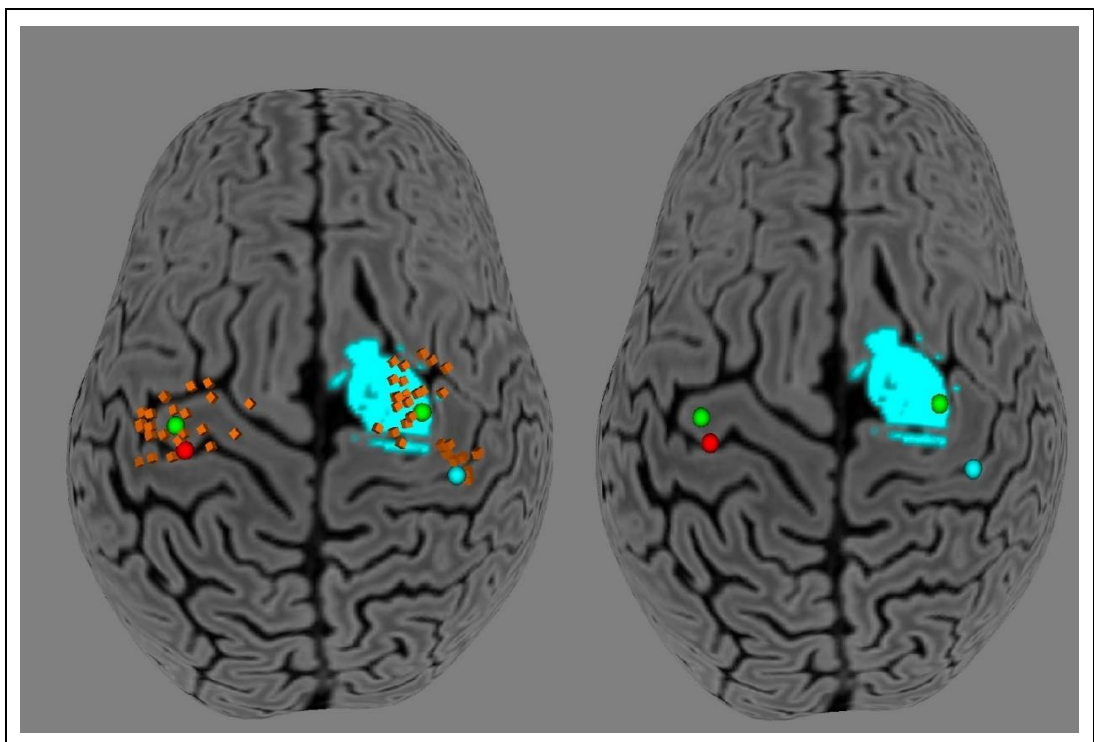


Figura 33 - Mapeamento do paciente 8. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

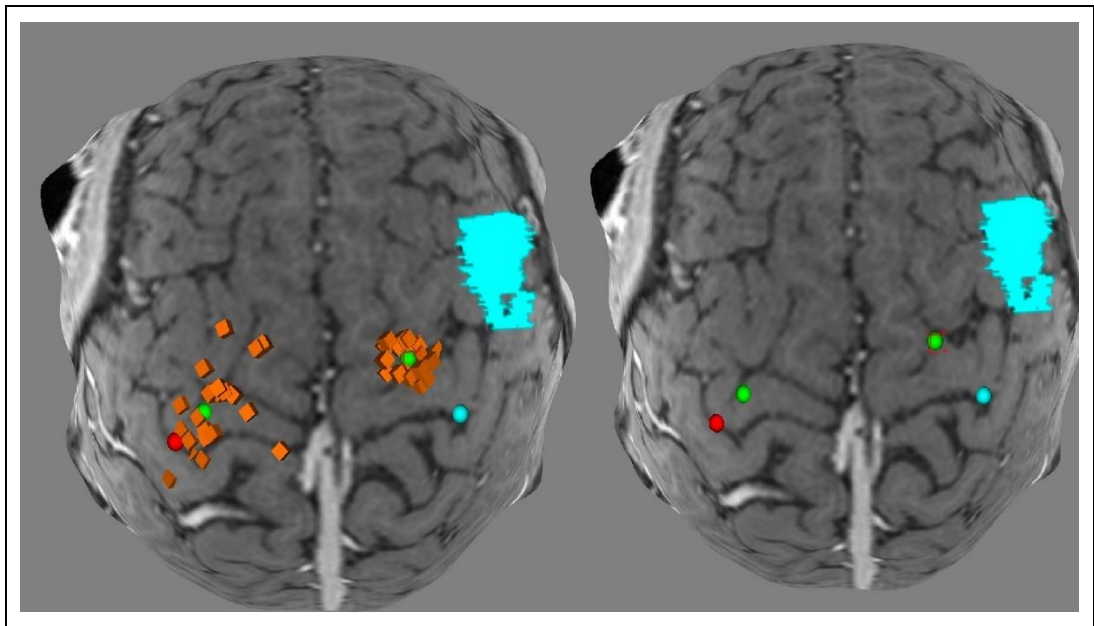


Figura 34 - Mapeamento do paciente 9. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

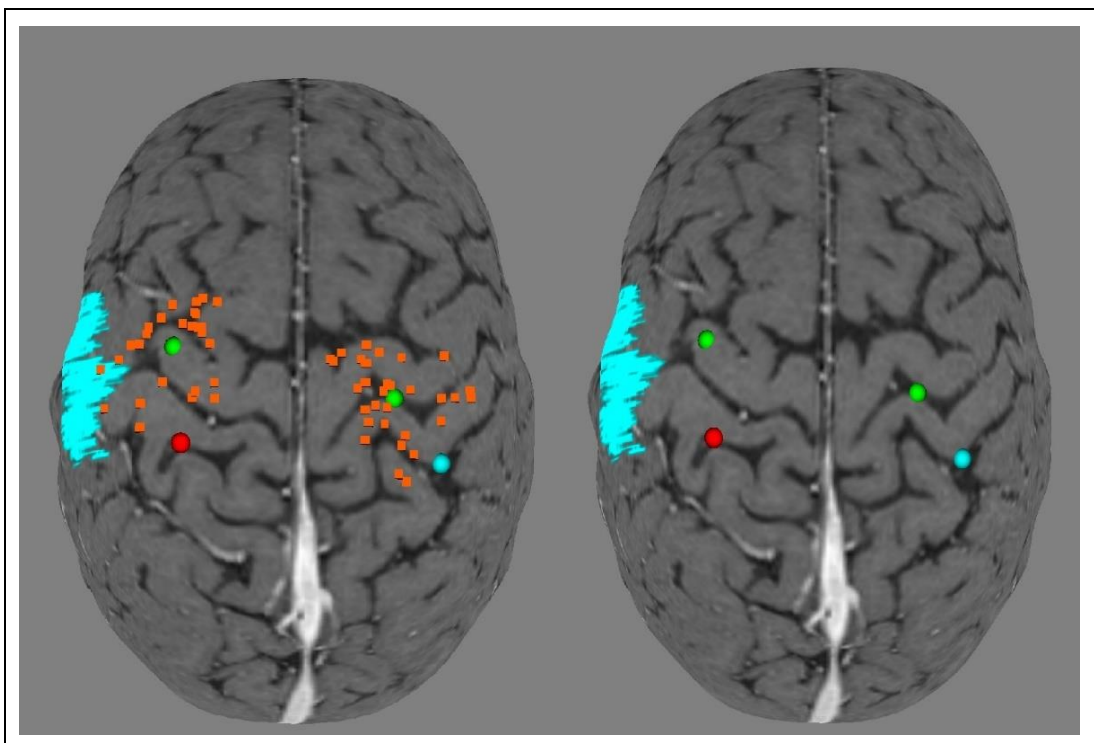


Figura 35 - Mapeamento do paciente 10. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

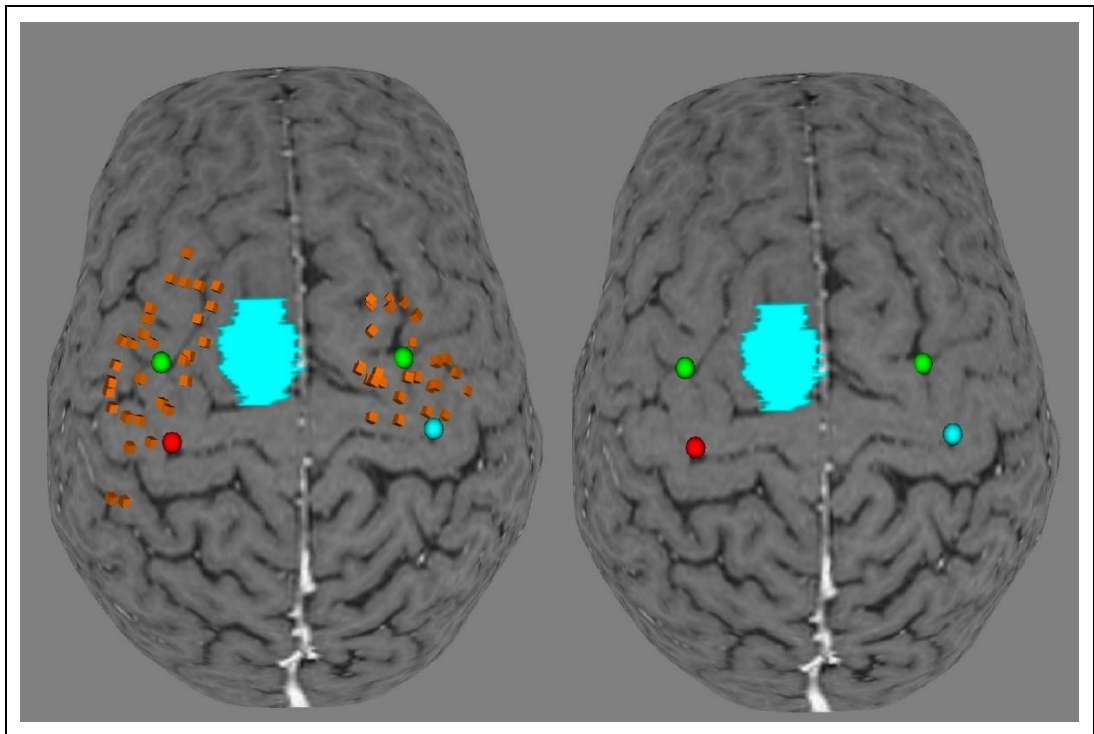


Figura 36 - Mapeamento do paciente 11. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

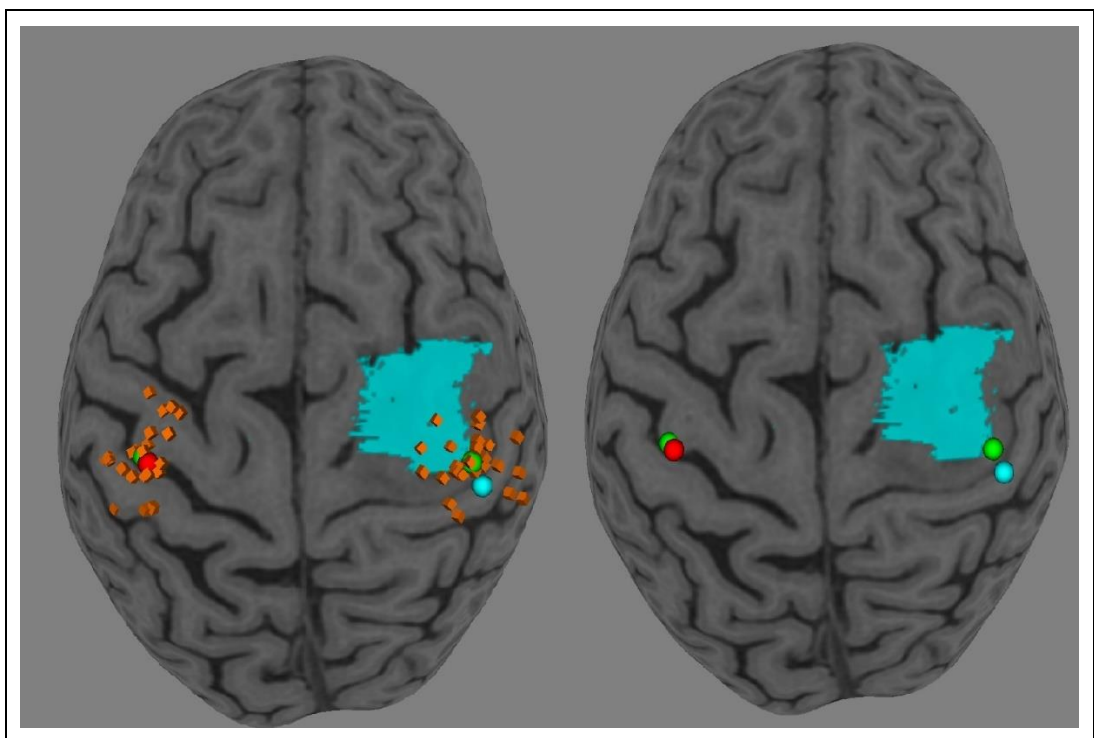


Figura 37 - Mapeamento do paciente 12. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

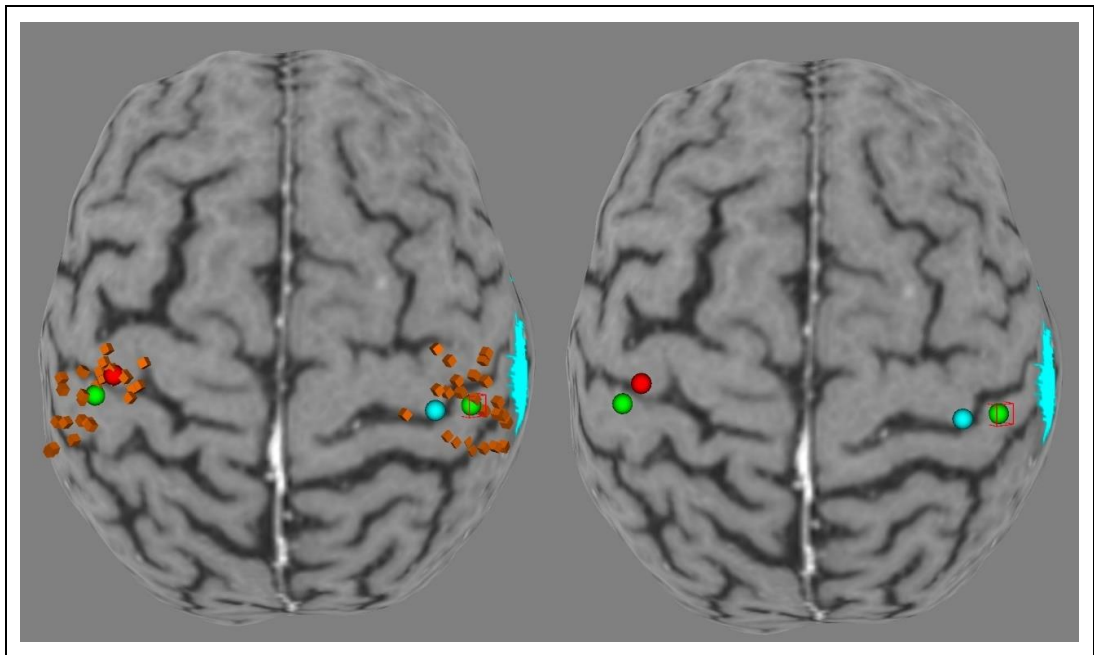


Figura 38 - Mapeamento do paciente 13. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

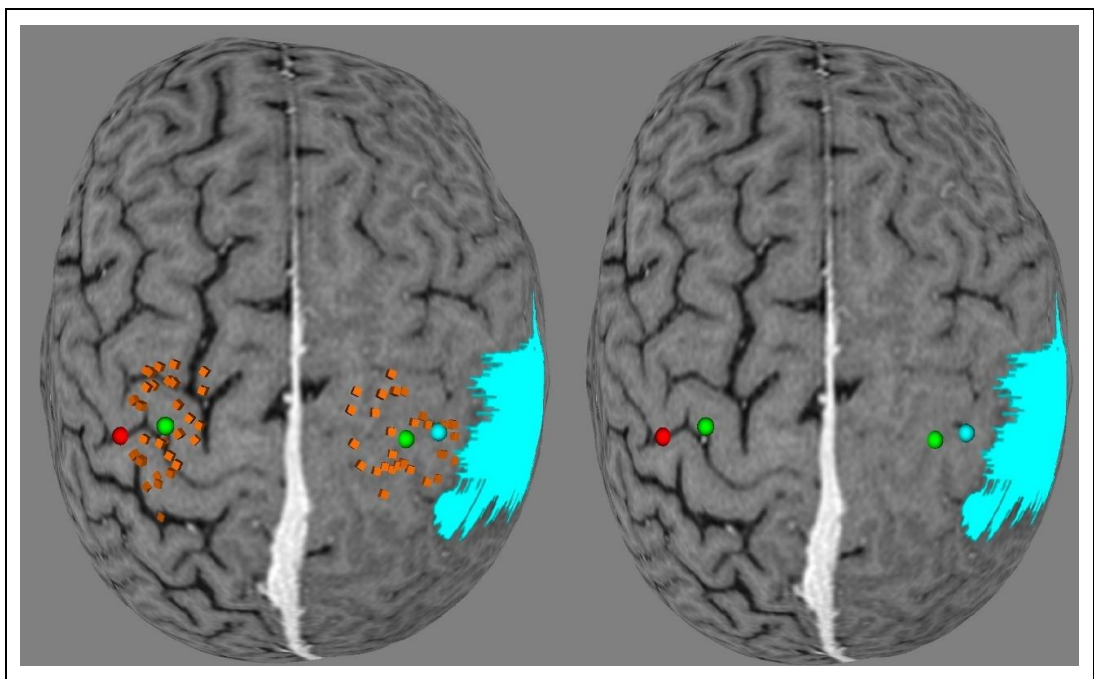


Figura 39 - Mapeamento do paciente 14. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

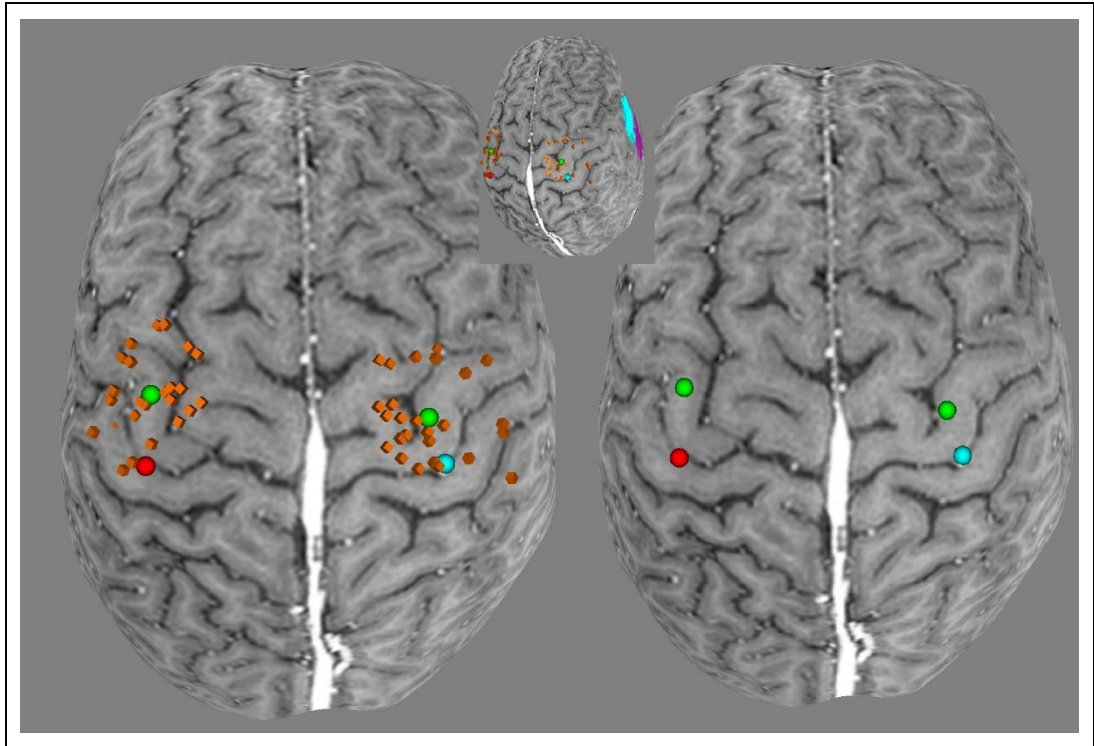


Figura 40 - Mapeamento do paciente 15. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa), visão lateral direita (em destaque)

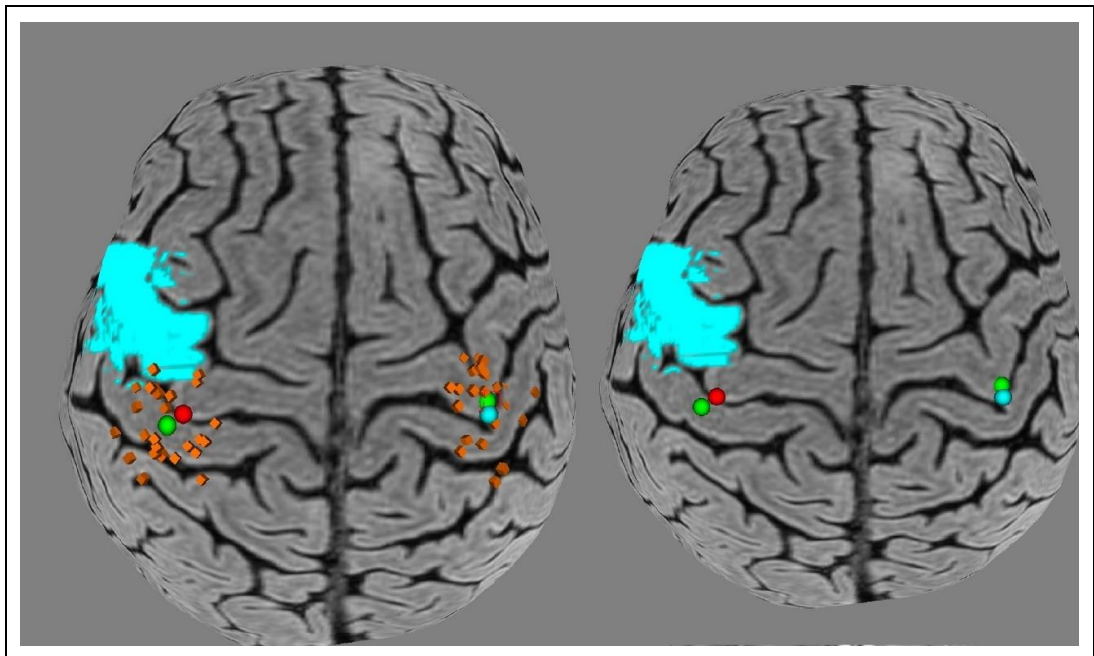


Figura 41 - Mapeamento do paciente 16. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

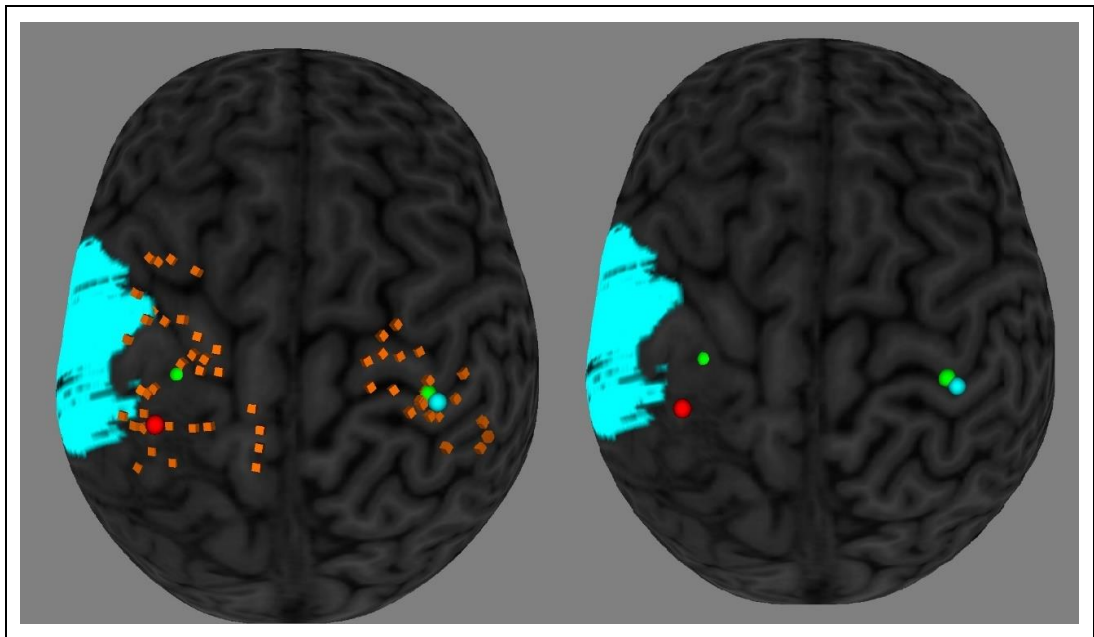


Figura 42 - Mapeamento do paciente 17. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

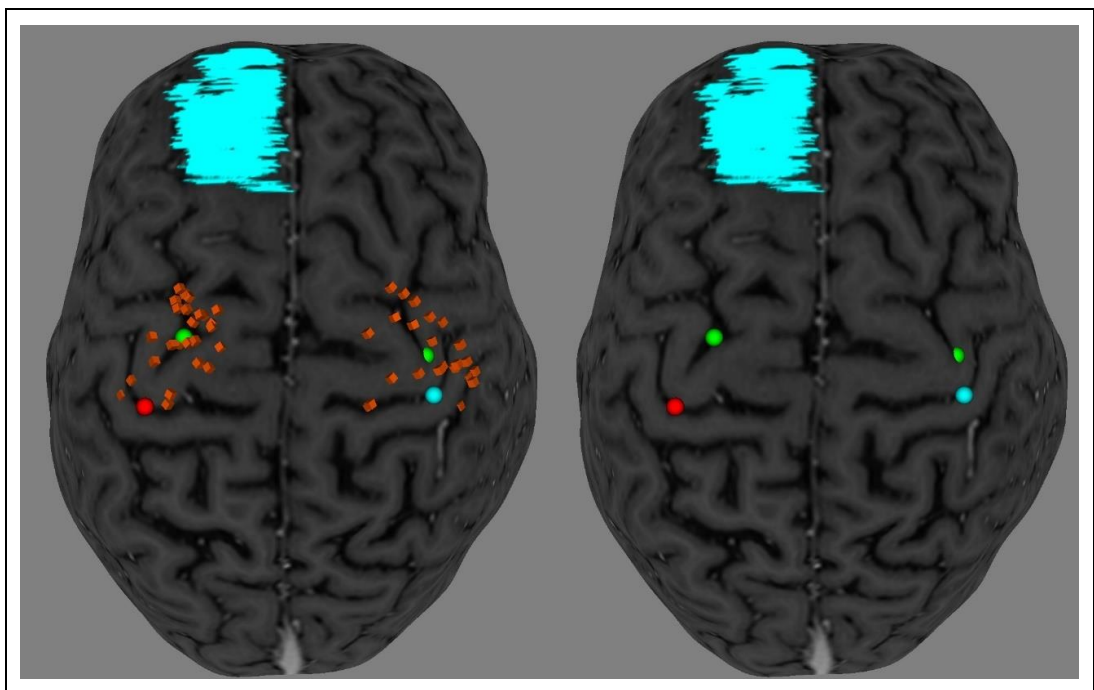


Figura 43 - Mapeamento do paciente 18. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

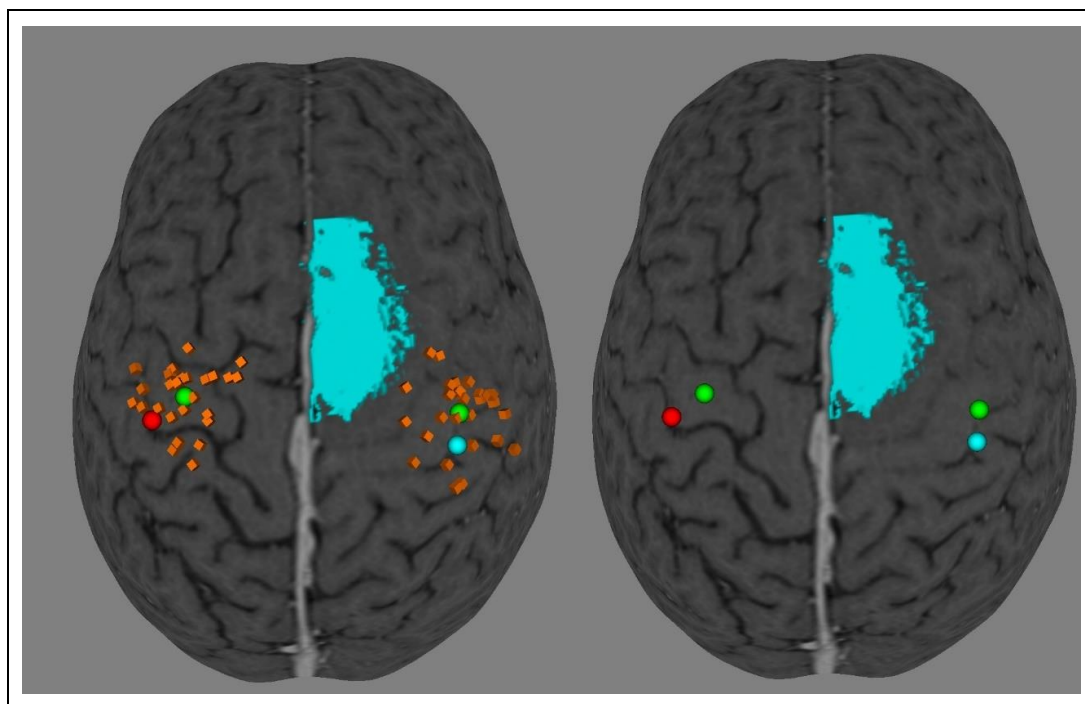


Figura 44 - Mapeamento do paciente 19. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

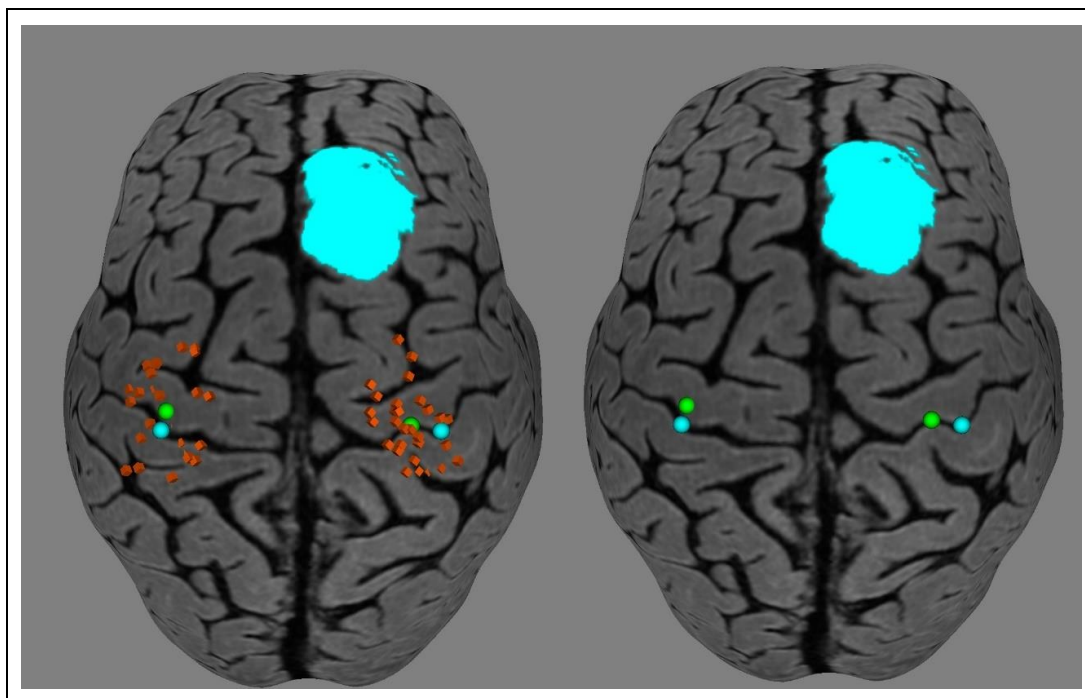


Figura 45 - Mapeamento do paciente 20. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

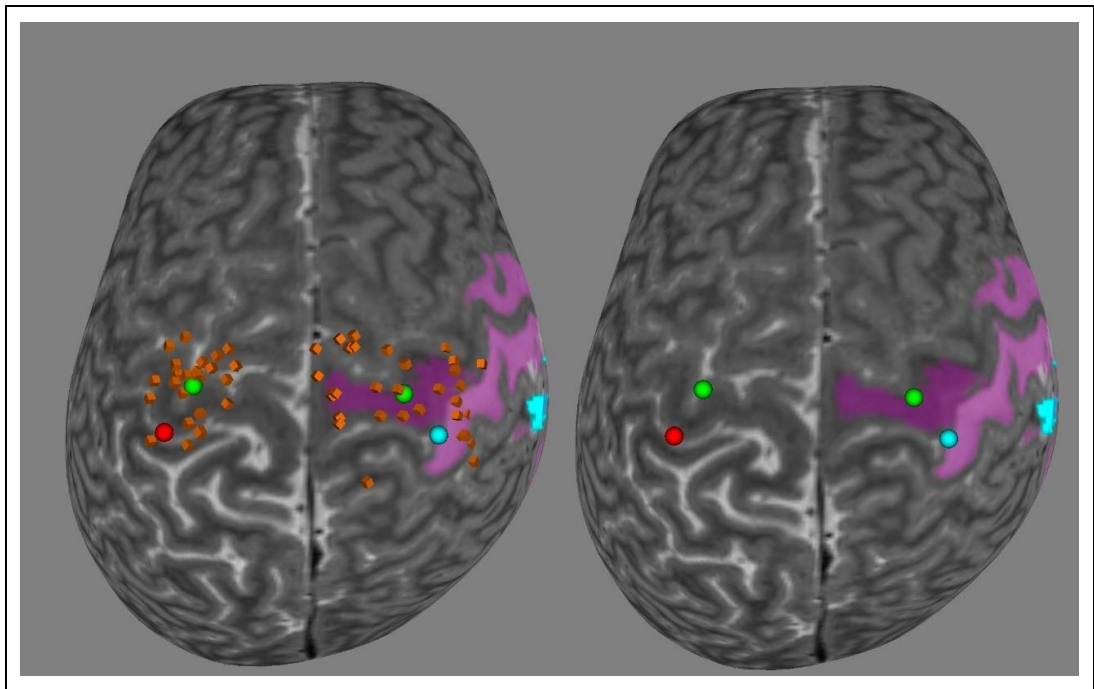


Figura 46 - Mapeamento do paciente 21. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

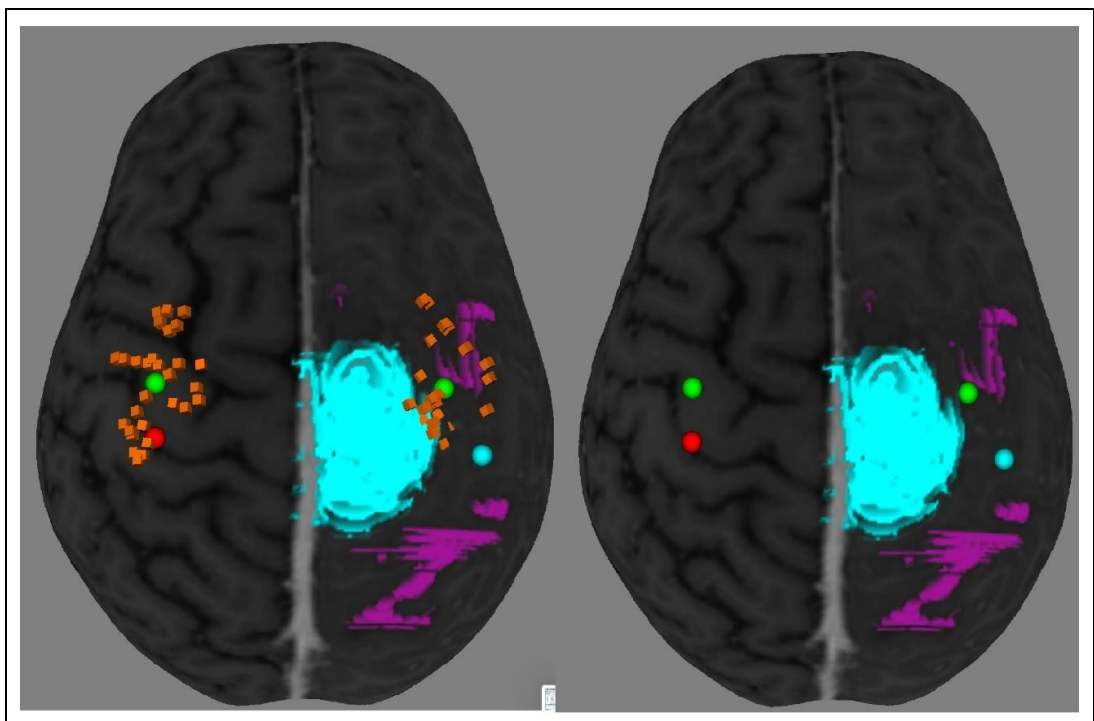


Figura 47 - Mapeamento do paciente 22. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

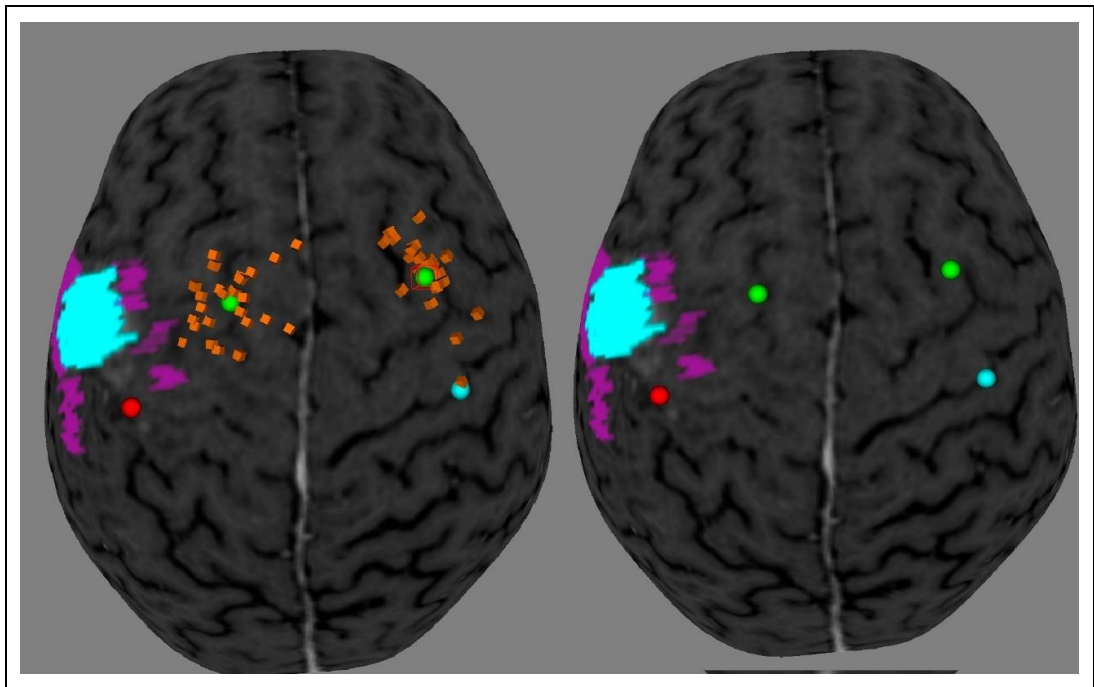


Figura 48 - Mapeamento do paciente 23. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

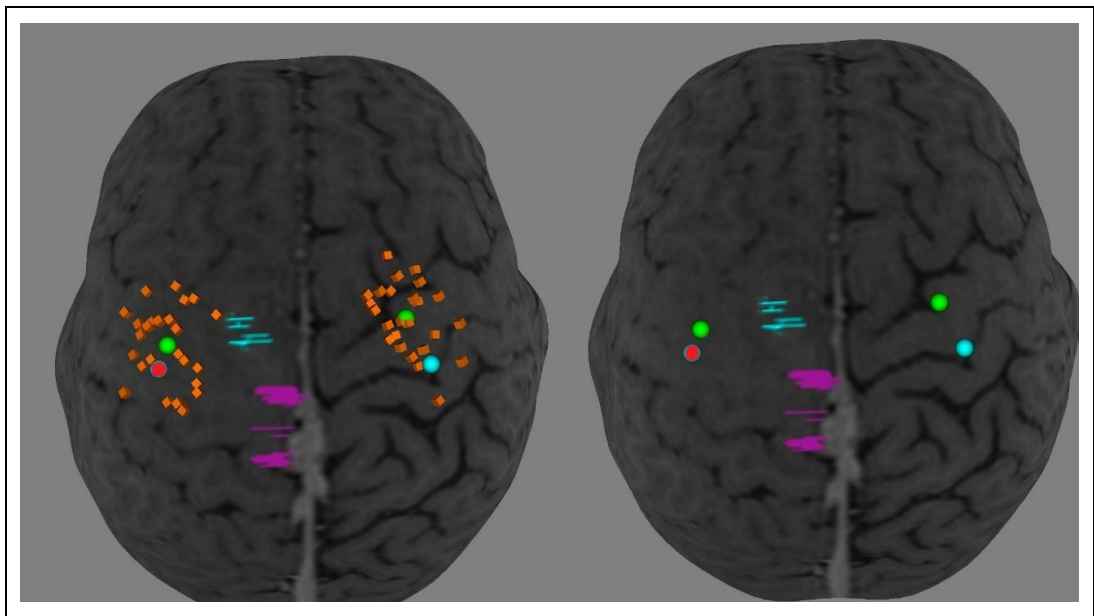


Figura 49 - Mapeamento do paciente 24. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

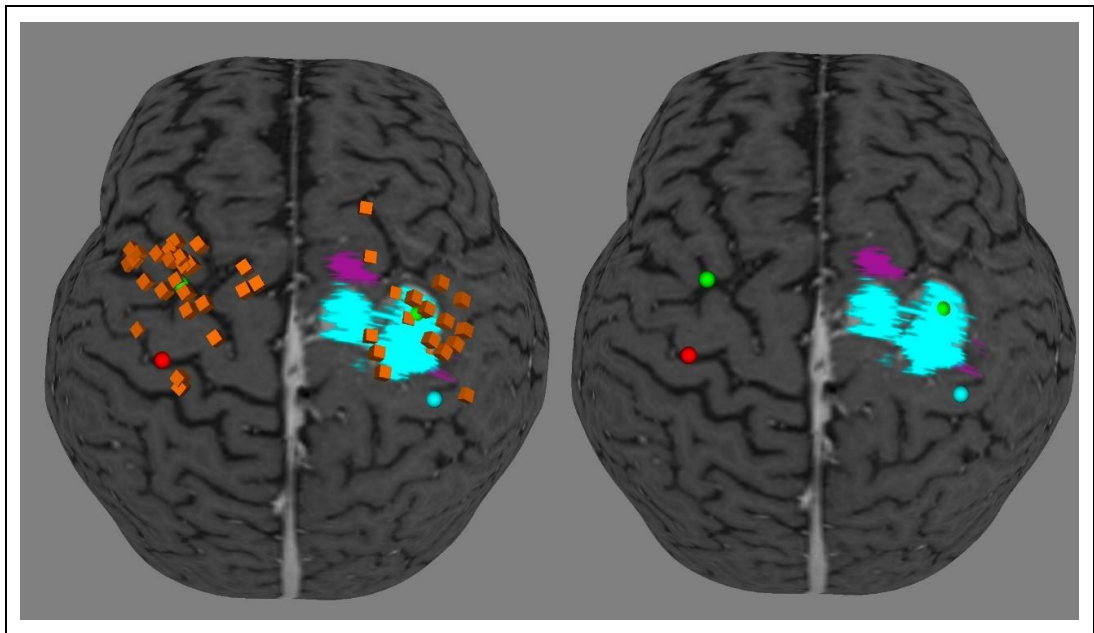


Figura 50 - Mapeamento do paciente 25. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

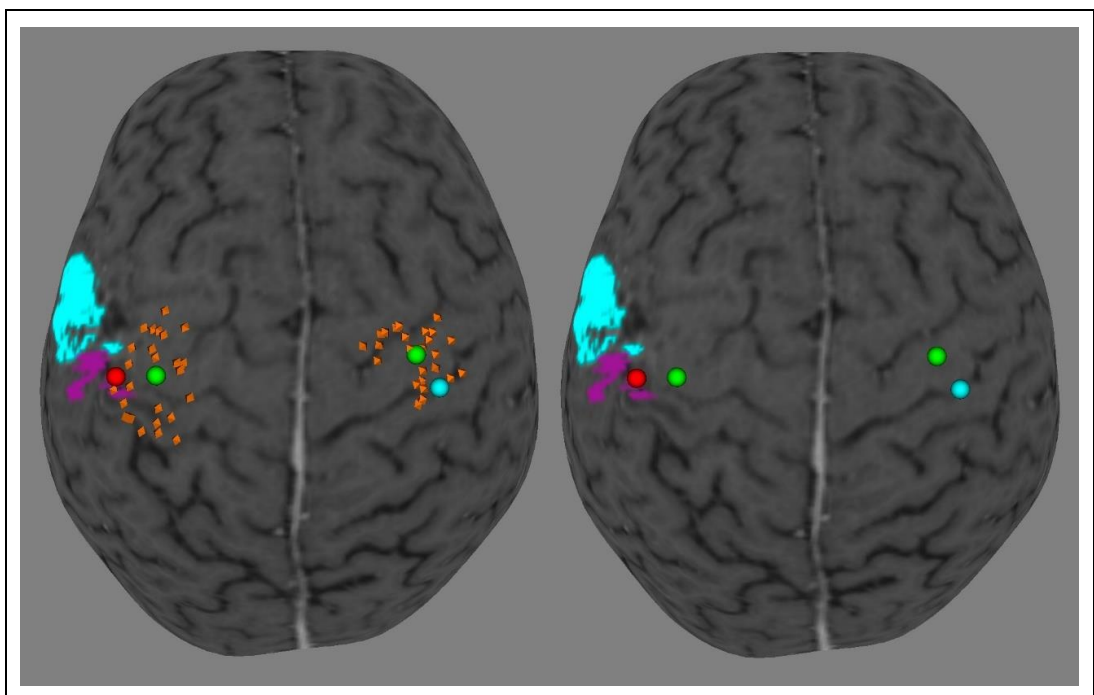


Figura 51 - Mapeamento do paciente 26. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

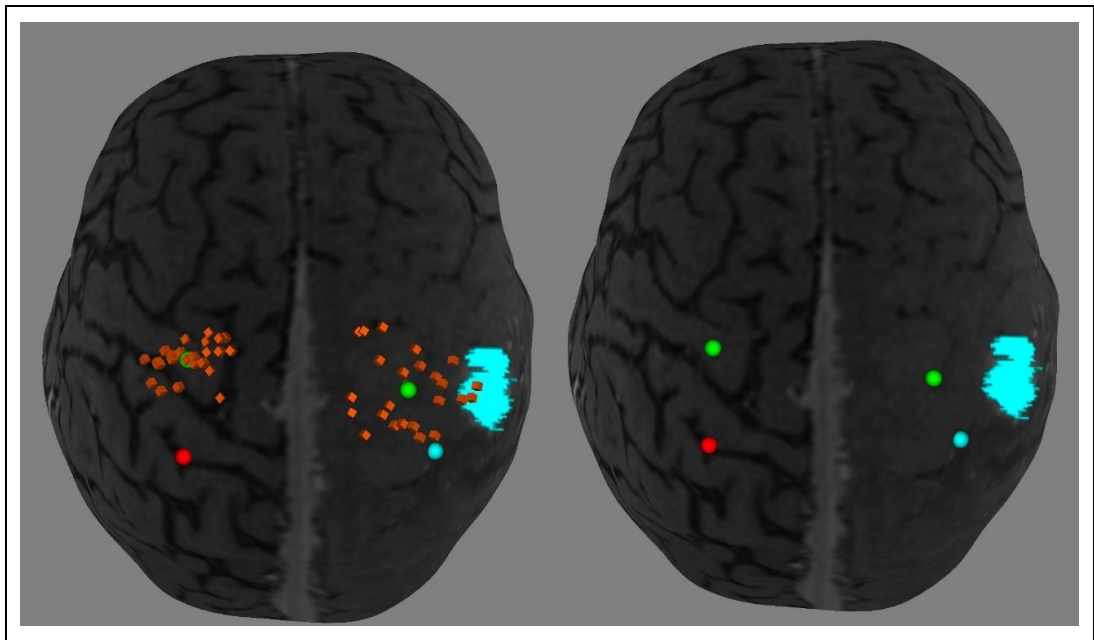


Figura 52 - Mapeamento do paciente 27. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

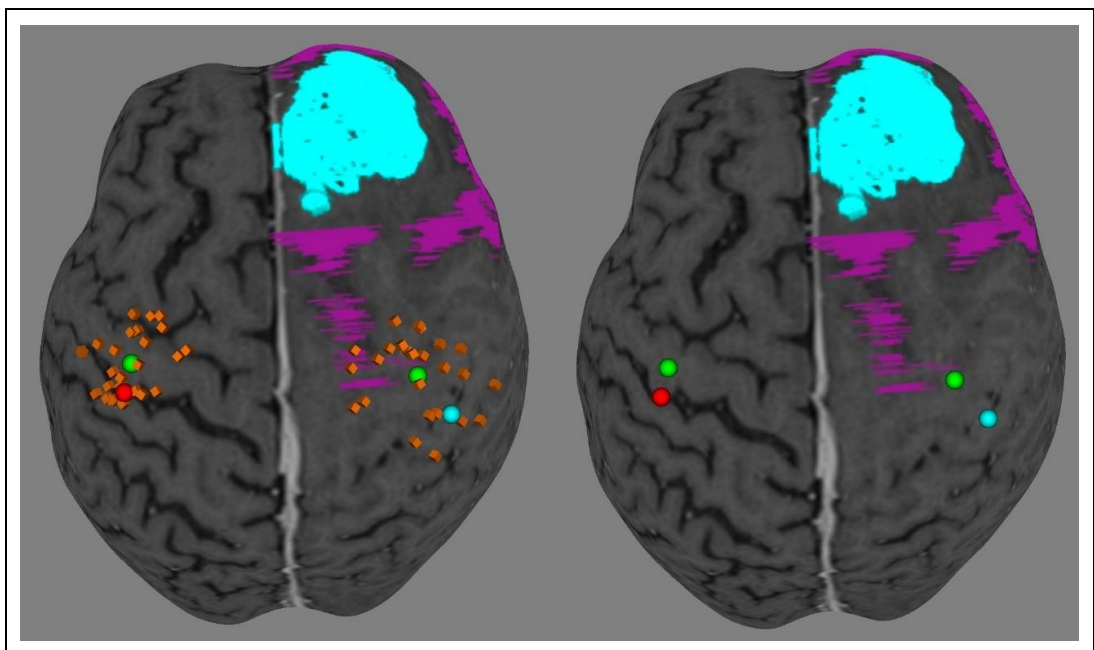


Figura 53 - Mapeamento do paciente 28. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

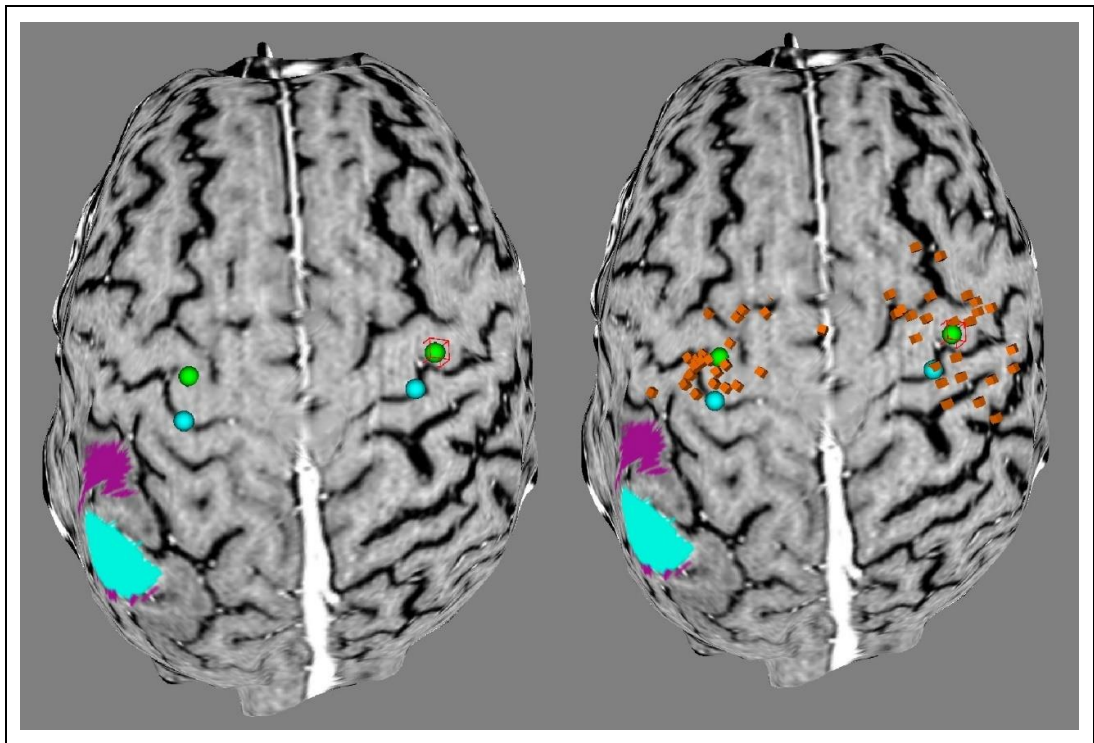


Figura 54 - Mapeamento do paciente 29. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

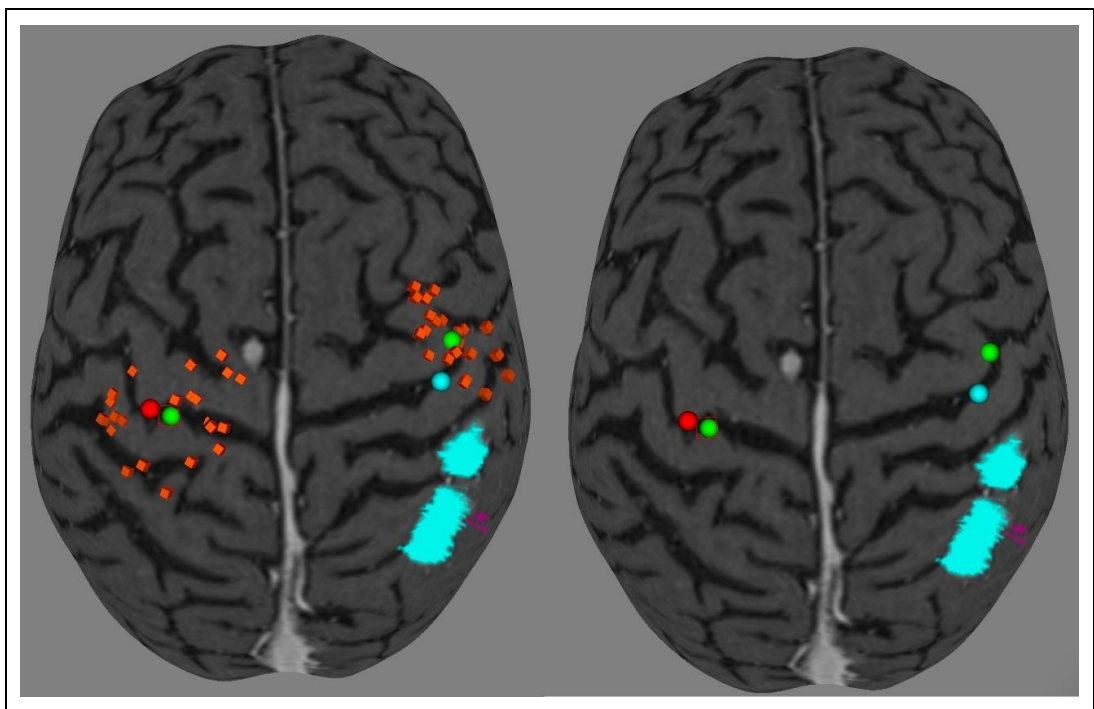


Figura 55 - Mapeamento do paciente 30. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

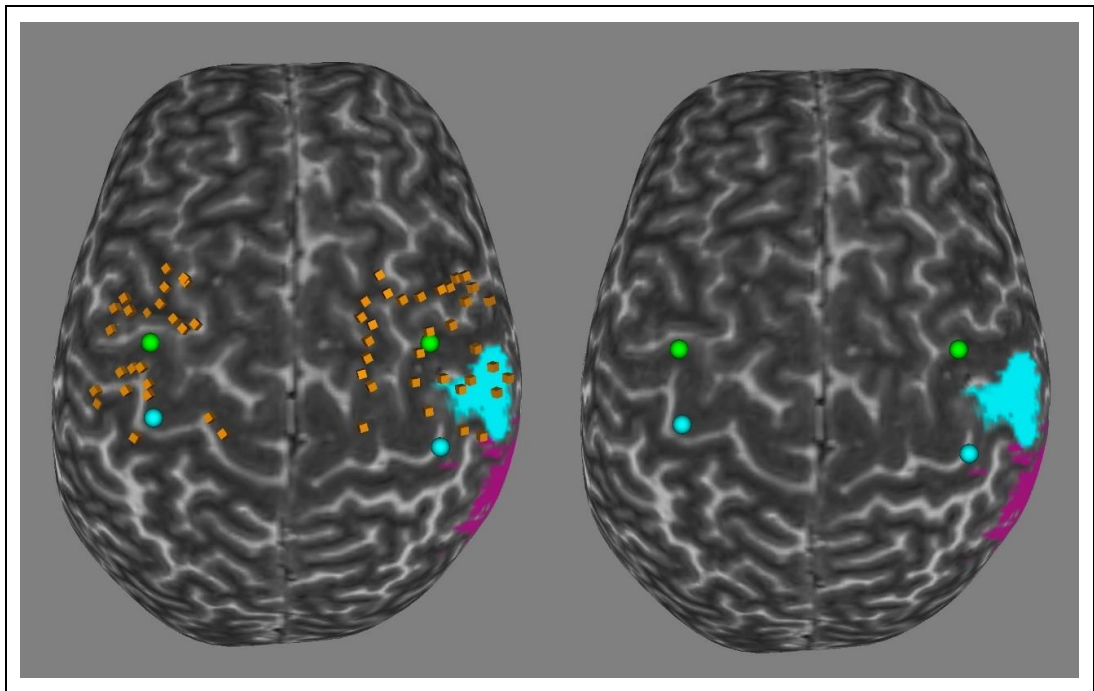


Figura 56 - Mapeamento do paciente 31. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

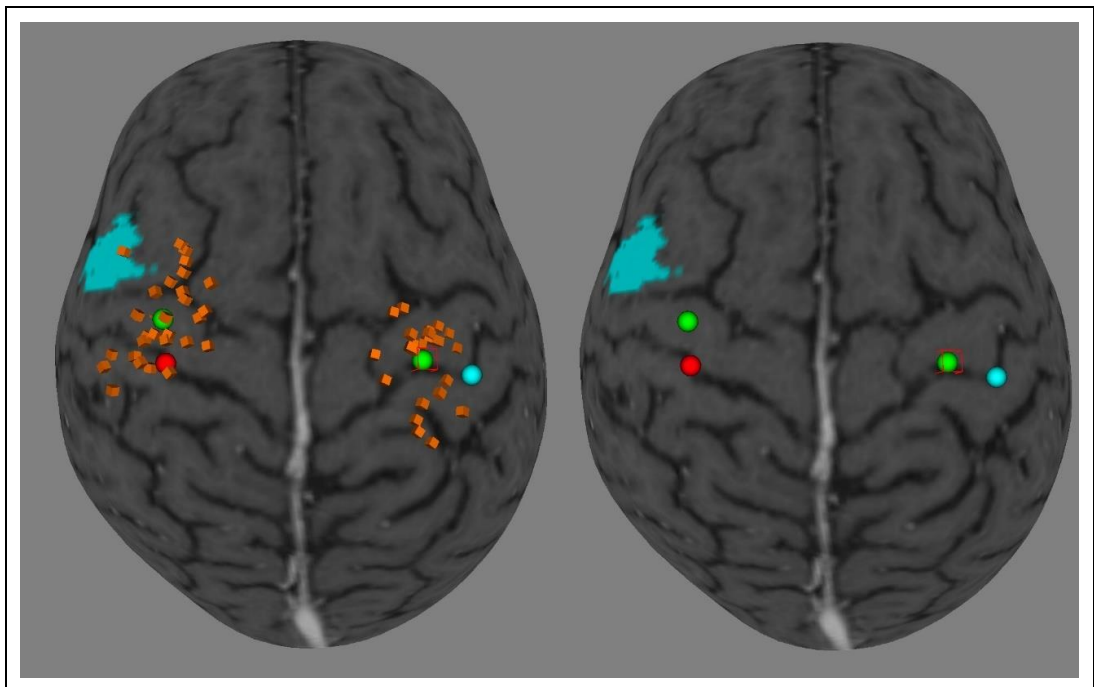


Figura 57 - Mapeamento do paciente 32. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

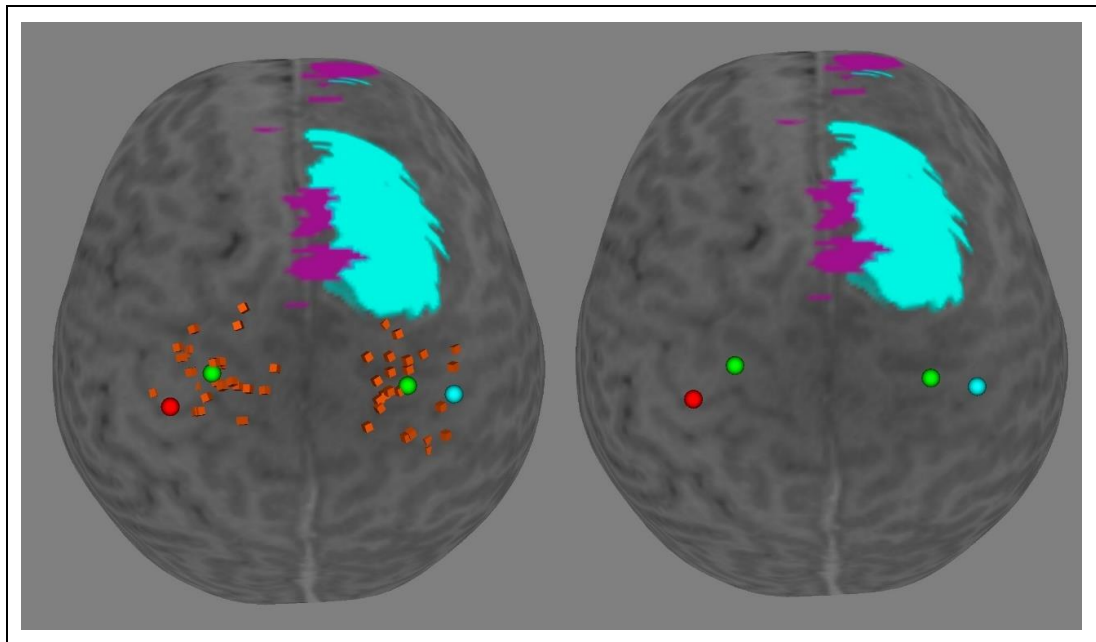


Figura 58 - Mapeamento do paciente 33. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

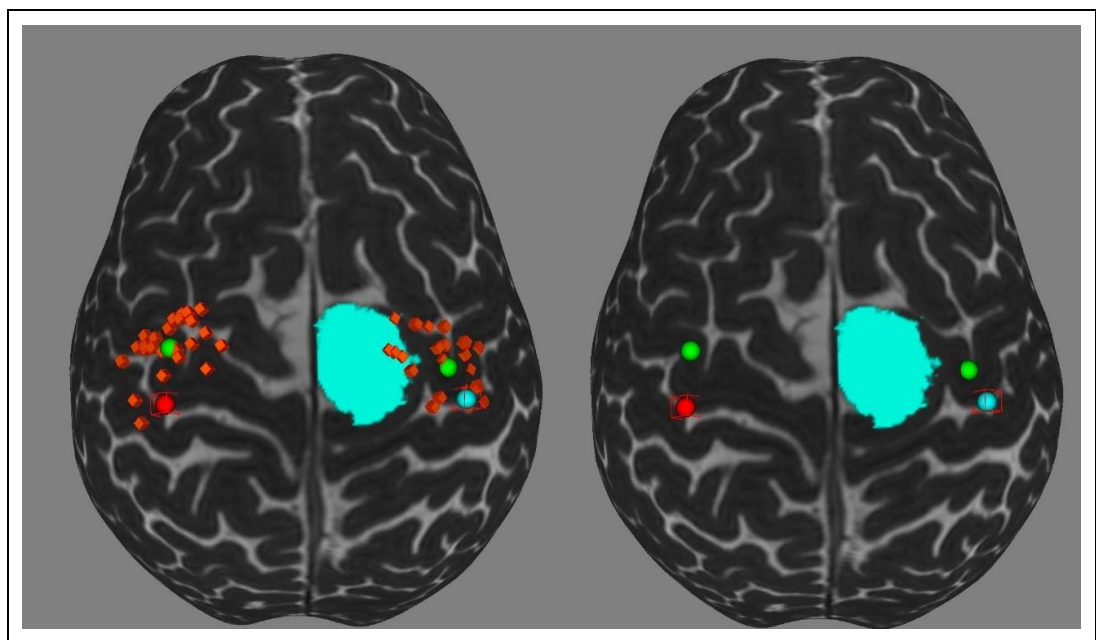


Figura 59 - Mapeamento do paciente 34. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

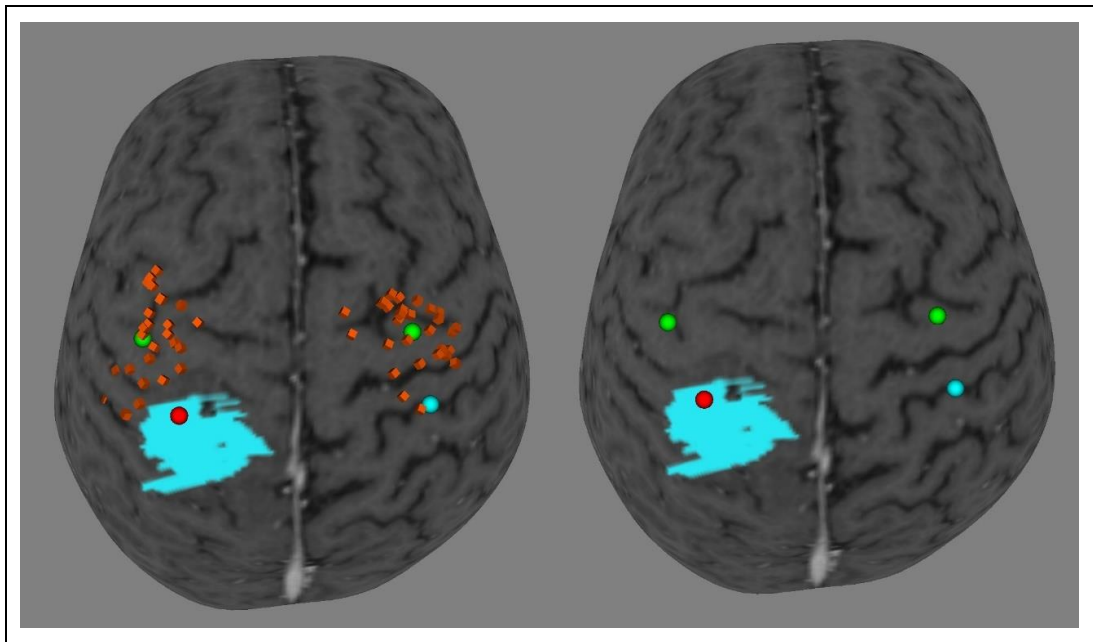


Figura 60 - Mapeamento do paciente 35. Pontos OSC (azul e vermelho); PE (laranja); Pontos CG (verde); Área tumoral (marcação azul); Área de edema (marcação roxa)

A avaliação visual demonstrou clareza na demonstração das características qualitativas, em especial a direção do deslocamento e a variabilidade dos pontos estimulados. A comparação por sobreposição gráfica de todos os pontos sugere que há maior variabilidade dos pontos nos hemisférios doentes – para esta análise foi optado pela representação bidimensional, uma vez que o eixo Z (profundidade) representa o alcance de profundidade da bobina e se relaciona mais com a curvatura da calota craniana e do encéfalo (Gráficos 2 e 3).

Gráfico 2 - Distribuição dos pontos estimulados obtidos plotados sobre os eixos anteroposterior e lateromedial em todos os hemisférios saudáveis. O ponto central representa o centro do plano de Talairach

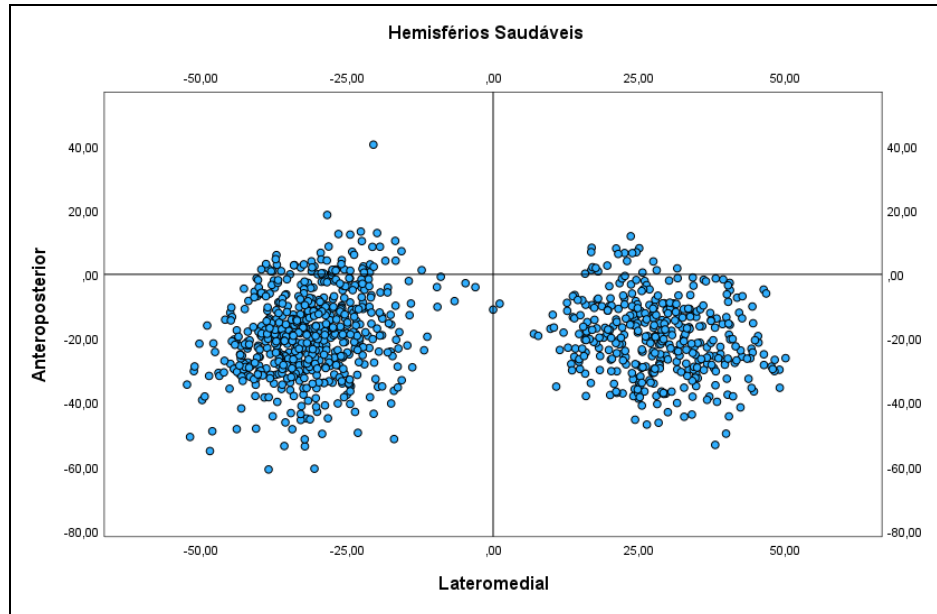
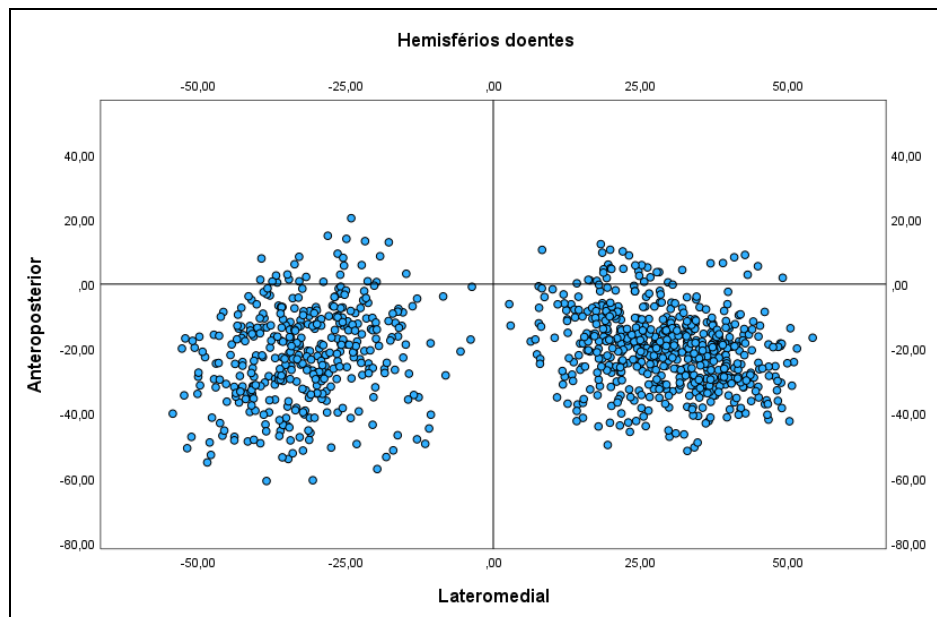


Gráfico 3 - Distribuição dos pontos estimulados obtidos plotados sobre os eixos anteroposterior e lateromedial em todos os hemisférios doentes. O ponto central representa o centro do plano de Talairach



A análise matemática foi realizada em relação aos valores de $R\Delta L$, RDP_{pc} , RCV_{pc} e RLM normalizados. Foi ainda realizada a média dos valores de ΔL , DP_{pc} , CV e LM dos hemisférios saudáveis esquerdo e direito para inferir os valores de referência controle para as variáveis estudadas. Os resultados encontrados estão descritos na Tabela 4. Valores de mediana da razão maiores significam uma maior magnitude de diferença entre o hemisfério doente e o hemisfério saudável, independentemente do tipo e direção de alteração induzida.

Tabela 3 - Avaliação da significância e distribuição dos valores de $R\Delta L$, RDP_{pc} , RCV_{pc} e RLM em relação à estimativa controle

Variável	Controle	Mediana	Q1	Q3	p
$R\Delta L$	1,0006	1,363	1,193	1,995	<0,001
RDP_{pc}	1,0062	1,170	1,041	1,301	<0,001
RCV_{pc}	1,0041	1,214	1,134	1,318	<0,001
RLM	1,0000	1,143	1,075	1,250	<0,001

Teste utilizado: Wilcoxon; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); $R\Delta L$: razão entre as distâncias vetoriais CG-OSC do hemisfério doente e saudável; RCV_{pc} : razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDP_{pc} : razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM : razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Referente à correlação entre os valores de $R\Delta L$, RDP_{pc} , RCV_{pc} e RLM e os parâmetros clínicos, não foi observada diferença relacionada a gênero ou à ocorrência de crises convulsivas e uso de antiepilépticos. A magnitude do deslocamento $R\Delta L$ apresentou relação inversa à presença de déficit motor, enquanto o RLM apresentou relação direta tanto com a ocorrência de déficit quanto com o grau de força motora (Tabelas de 5 a 9 e Gráficos de 4 a 6).

Tabela 4 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e gênero dos pacientes

Variável	Genero	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	Feminino	12	1,3493	1,1627	1,5623	0,440
	Masculino	23	1,4131	1,2004	2,3106	
RCVpc	Feminino	12	1,2320	1,1621	1,3181	0,310
	Masculino	23	1,2093	1,0806	1,3179	
RDPpc	Feminino	12	1,1578	1,0275	1,2238	0,362
	Masculino	23	1,1698	1,0429	1,3779	
RLM	Feminino	12	1,1716	1,0890	1,2452	0,195
	Masculino	23	1,1270	1,0476	1,2500	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Tabela 5 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e presença de déficit motor

Variável	Hemiparesia	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	Sim	15	1,3236	1,1436	1,5454	0,036
	Não	20	1,7149	1,2012	2,4322	
RCVpc	Sim	15	1,2307	1,1483	1,3179	0,382
	Não	20	1,1932	1,0926	1,3207	
RDPpc	Sim	15	1,0957	1,0300	1,2990	0,347
	Não	20	1,2127	1,0455	1,3588	
RLM	Sim	15	1,2162	1,0862	1,2821	0,028
	Não	20	1,0919	1,0656	1,1483	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Gráfico 4 - Representação gráfica do tipo Boxplot da ocorrência de hemiparesia em relação ao valor de RAL

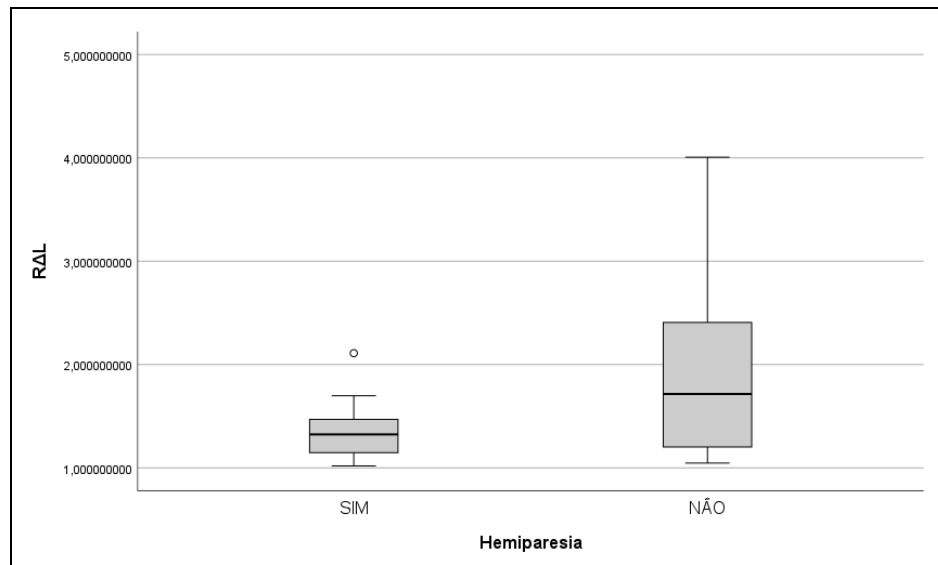


Gráfico 5 - Representação gráfica do tipo Boxplot da ocorrência de hemiparesia em relação ao valor de RLM

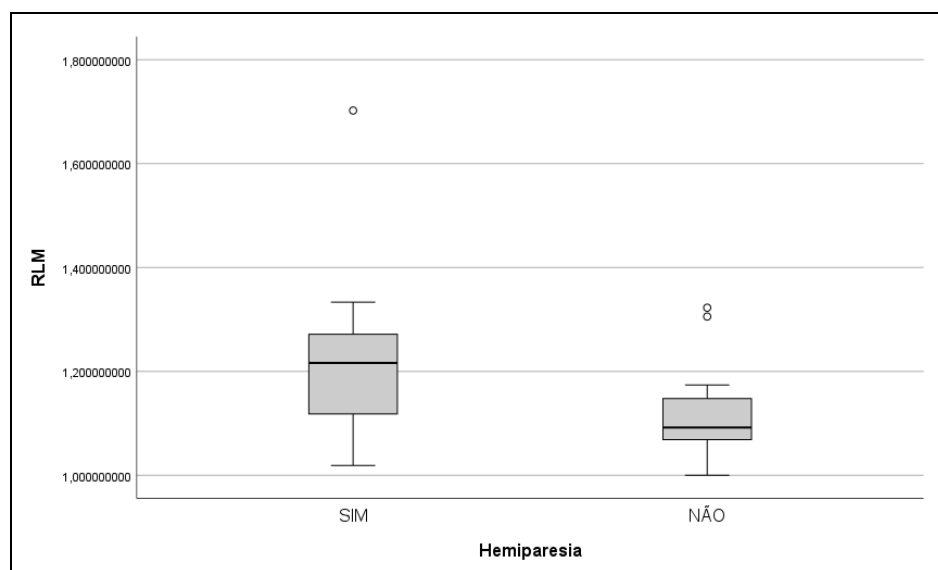


Tabela 6 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e o grau de força no lado doente

Variável	Grau de Força no lado soente	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	3	5	1,3236	1,1649	1,7227	0,101
	4	10	1,2818	1,1139	1,5651	
	5	20	1,7149	1,2012	2,4322	
RCVpc	3	5	1,2094	1,0941	1,4095	0,644
	4	10	1,2312	1,1937	1,2956	
	5	20	1,1932	1,0926	1,3207	
RDPpc	3	5	1,0591	1,0227	1,3000	0,602
	4	10	1,1328	1,0384	1,2541	
	5	20	1,2127	1,0455	1,3588	
RLM	3	5	1,2500	1,1932	1,5177	0,019
	4	10	1,1770	1,0220	1,2662	
	5	20	1,0919	1,0656	1,1483	

Teste utilizado: Kruskal-Wallis; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vectoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Gráfico 6 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre o grau de força motora no hemisfério doente e o valor de RLM

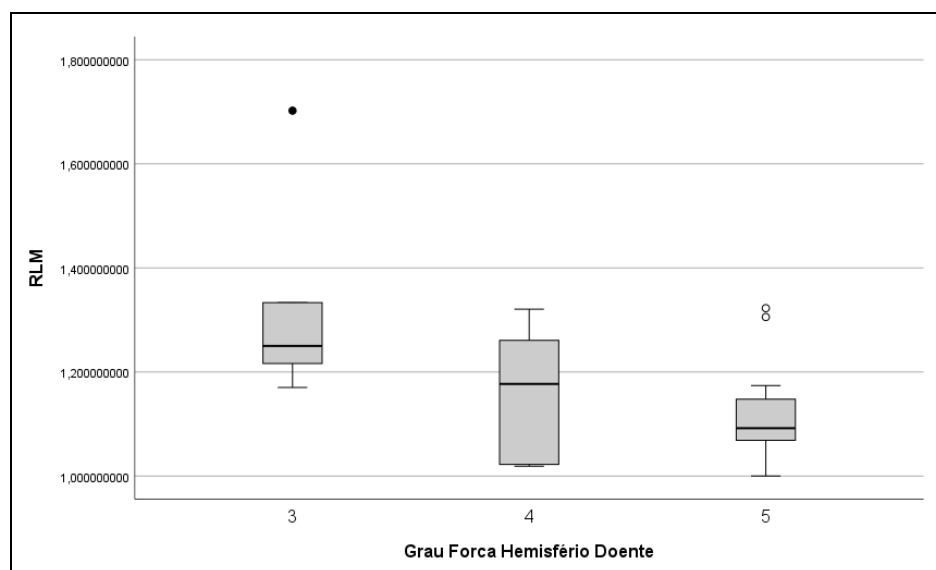


Tabela 7 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e a ocorrência de crises convulsivas

Variável	Epilepsia	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	Não	18	1,3643	1,1719	2,0238	0,636
	Sim	17	1,3626	1,1968	2,1376	
RCVpc	Não	18	1,2607	1,1448	1,4033	0,163
	Sim	17	1,1993	1,1082	1,2333	
RDPpc	Não	18	1,1883	1,0363	1,3830	0,660
	Sim	17	1,1425	1,0421	1,2689	
RLM	Não	18	1,1367	1,0754	1,2564	0,503
	Sim	17	1,1429	1,0349	1,2120	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Tabela 8 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e o uso de anticonvulsivantes

Variável	Uso de anticonvulsivantes	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	Não	8	1,4345	1,1941	2,6318	0,862
	Sim	27	1,3626	1,1932	1,9953	
RCVpc	Não	8	1,2213	1,1473	1,5945	0,524
	Sim	27	1,2135	1,1286	1,2984	
RDPpc	Não	8	1,2588	1,1700	1,6001	0,132
	Sim	27	1,0957	1,0383	1,2427	
RLM	Não	8	1,1367	1,0770	1,2467	0,658
	Sim	27	1,1429	1,0476	1,2500	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Em relação à performance clínica esperada, observou-se associação dos maiores valores de RLM com piores pontuações em avaliações de KPS e em especial na avaliação ECOG (Tabelas 10 e 11 e Gráficos 7 e 8).

Tabela 9 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e a performance avaliada pela escala KPS

Variável	KPS	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	70	3	1,3626	1,2148	1,7361	0,614
	80	6	1,2653	1,1139	1,4505	
	90	14	1,3849	1,1813	2,0860	
	100	11	1,8618	1,1932	2,5405	
RCVpc	70	3	1,4078	1,3281	1,4095	0,188
	80	6	1,2289	1,1790	1,3946	
	90	14	1,1932	1,0746	1,2998	
	100	11	1,2093	1,1342	1,2984	
RDPpc	70	3	1,2368	1,0155	1,2689	0,762
	80	6	1,1318	1,0355	1,2292	
	90	14	1,1947	1,0780	1,3837	
	100	11	1,1425	1,0249	1,3986	
RLM	70	3	1,2162	1,0976	1,2331	0,048
	80	6	1,2579	1,1341	1,4161	
	90	14	1,0839	1,0432	1,1787	
	100	11	1,1429	1,0213	1,1692	

Teste utilizado: Kruskal-Wallis; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Tabela 10 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e a performance avaliada pela escala ECOG

Variável	ECOG	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	0	18	1,4905	1,1813	2,3681	0,704
	1	11	1,3626	1,2037	1,6973	
	2	4	1,2692	1,1399	1,3754	
	3	2	1,7227	1,3359	2,1096	
RCVpc	0	18	1,1932	1,1153	1,3033	0,699
	1	11	1,2333	1,1344	1,3281	
	2	4	1,2177	1,0823	1,3648	
	3	2	1,2781	1,1483	1,4078	
RDPpc	0	18	1,1759	1,0398	1,3258	0,458
	1	11	1,1707	1,0937	1,3779	
	2	4	1,1645	1,0176	1,3005	
	3	2	1,0373	1,0155	1,0591	
RLM	0	18	1,0957	1,0410	1,1540	0,028
	1	11	1,0976	1,0784	1,2609	
	2	4	1,2525	1,1902	1,5903	
	3	2	1,2748	1,2162	1,3333	

Teste utilizado: Kruskal-Wallis; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vectoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Gráfico 7 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre a pontuação na escala KPS e o valor de RLM

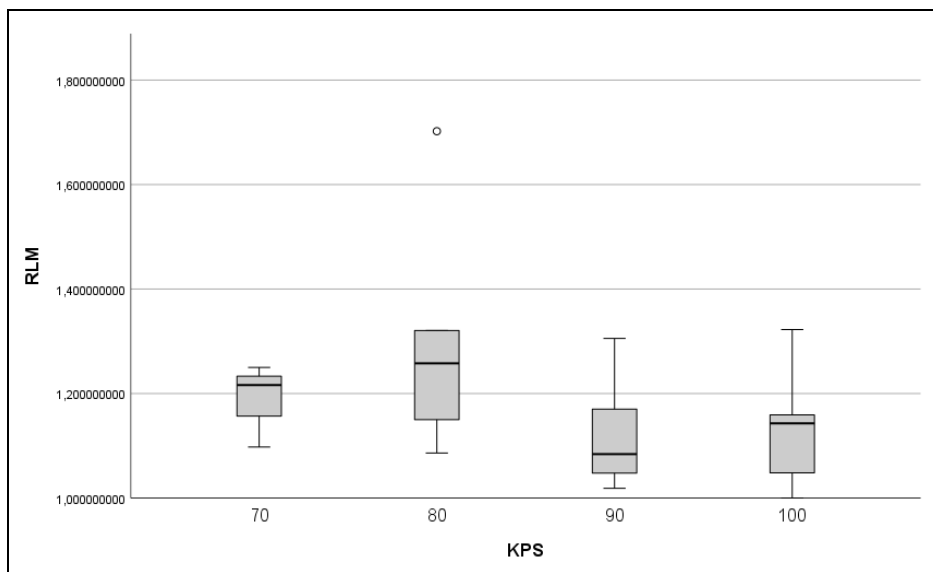
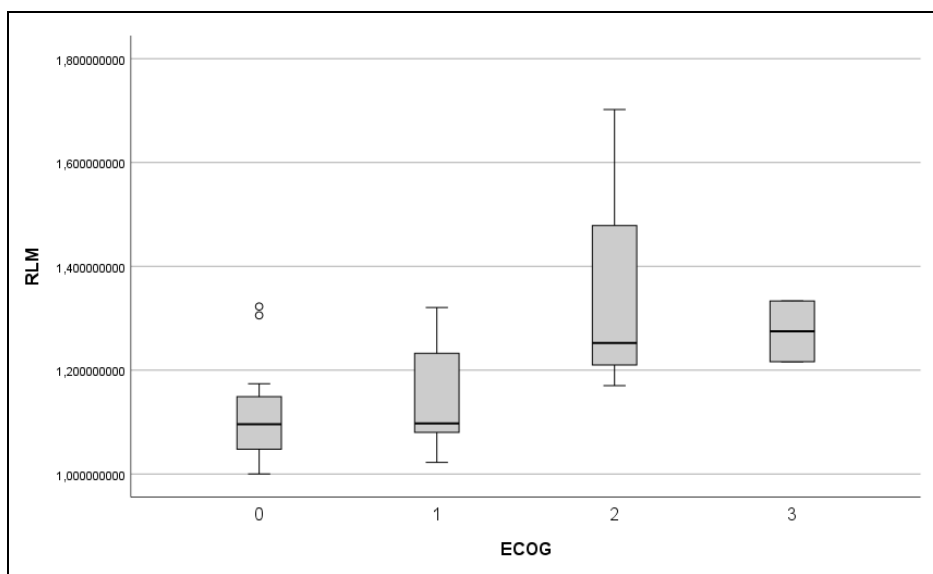


Gráfico 8 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre a pontuação na escala ECOG e o valor de RLM



Referente à correlação entre os valores de R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM com as características tumorais, a única correlação significativa observada foi a ocorrência de menor variabilidade entre as distâncias para tumores com mais de 15 ml de volume. O grau tumoral radiológico e histológico sugere uma tendência de que lesões de alto grau apresentem menor deslocamento R Δ L mas maior diferença no limiar motor, no entanto sem significância estatística. Quando considerados apenas os tumores de grau IV (glioblastomas), os valores de RLM foram significativamente maiores (Tabelas 12 e 13 e Gráfico 9).

Tabela 11 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e as características tumorais de grau radiológico dicotomizado, grau histológico dicotomizado, grau pela classificação da OMS e tipo histológico

Variável	Característica tumoral	N	Mediana	Q1	Q3	p
Grau Radiológico						
R Δ L	GAG	12	1,2692	1,1578	1,6211	0,172 *
	GBG	23	1,5454	1,1932	2,3580	
RCVpc	GAG	12	1,2289	1,1926	1,3884	0,195 *
	GBG	23	1,1993	1,0878	1,2984	
RDPpc	GAG	12	1,1144	1,0328	1,2849	0,420 *
	GBG	23	1,1707	1,0580	1,3779	
RLM	GAG	12	1,2331	1,0684	1,3058	0,073 *
	GBG	23	1,1053	1,0750	1,1692	
Grau Histológico						
R Δ L	GAG	20	1,3463	1,1645	1,6790	0,298 *
	GBG	15	1,5679	1,1932	2,3580	
RCVpc	GAG	20	1,2197	1,1379	1,3256	0,564 *
	GBG	15	1,2093	1,0755	1,2984	
RDPpc	GAG	20	1,1703	1,0469	1,3005	0,564 *
	GBG	15	1,1425	1,0354	1,3015	
RLM	GAG	20	1,1601	1,0759	1,2594	0,254 *
	GBG	15	1,1270	1,0299	1,1692	

Continua

						Conclusão
Variável	Característica tumoral	N	Mediana	Q1	Q3	p
Grau OMS						
RΔL	II	14	1,4905	1,1926	2,4037	0,620 #
	III	9	1,3626	1,1765	2,0405	
	IV	11	1,3236	1,1436	1,6973	
RCVpc	II	14	1,1980	1,0746	1,2919	0,147 #
	III	9	1,1870	1,1110	1,2756	
	IV	11	1,2318	1,2094	1,4078	
RDPpc	II	14	1,1163	1,0328	1,2474	0,204 #
	III	9	1,1707	1,0947	1,3999	
	IV	11	1,1698	1,0300	1,2990	
RLM	II	14	1,1349	1,0277	1,1704	0,152 #
	III	9	1,0862	1,0613	1,1770	
	IV	11	1,2500	1,0862	1,3208	
Tipo Histológico						
RΔL	Astrocitoma	15	1,5454	1,1932	2,4570	0,643 #
	Glioblastoma	11	1,3236	1,1436	1,6973	
	Oligodendroglioma	8	1,3596	1,1933	2,1745	
RCVpc	Astrocitoma	15	1,1993	1,1286	1,2984	0,127 #
	Glioblastoma	11	1,2318	1,2094	1,4078	
	Oligodendroglioma	8	1,1607	1,0786	1,2750	
RDPpc	Astrocitoma	15	1,1707	1,0580	1,3986	0,313 #
	Glioblastoma	11	1,1698	1,0300	1,2990	
	Oligodendroglioma	8	1,0947	1,0391	1,2322	
RLM	Astrocitoma	15	1,1429	1,0784	1,1739	0,103 #
	Glioblastoma	11	1,2500	1,0862	1,3208	
	Oligodendroglioma	8	1,0726	1,0234	1,1442	

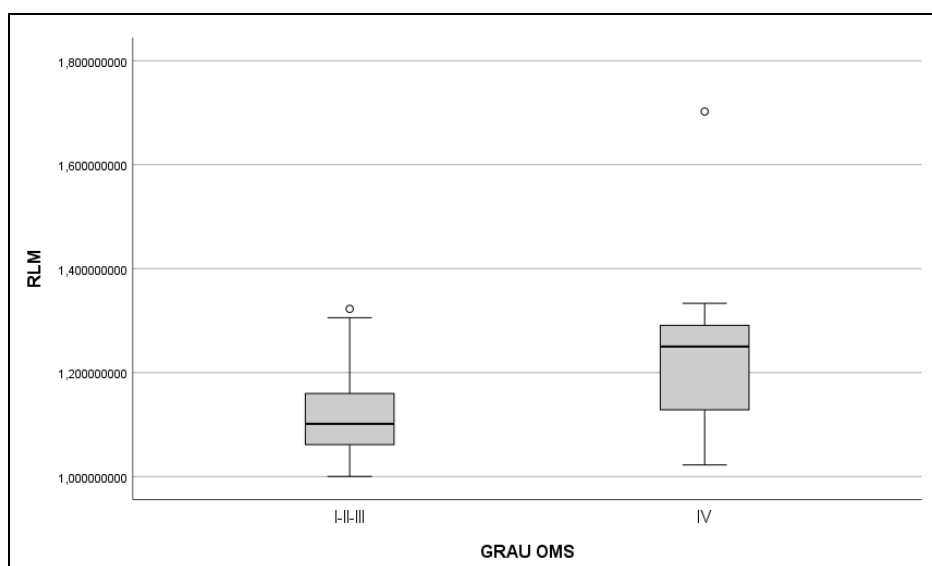
* Teste utilizado: U de Mann-Whitney; # Teste utilizado: Kruskal-Wallis; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), quartil superior (Q3, 75%); ΔLD: distância entre os pontos CG e OSC no hemisfério doente; CVpcD: variação da distância PE para CG no hemisfério doente; DPpcD dispersão das distâncias PE para CG entre no hemisfério doente; LMD: limiar motor do hemisfério doente; GAG: glioma de alto grau; GBG: glioma de baixo grau

Tabela 12 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e tumores de grau IV da OMS

Variável	Grau IV	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	Não	24	1,4792	1,1950	2,3462	0,268
	Sim	11	1,3236	1,1436	1,6973	
RCVpc	Não	24	1,1932	1,0980	1,2963	0,142
	Sim	11	1,2318	1,2094	1,4078	
RDPpc	Não	24	1,1578	1,0455	1,3588	0,612
	Sim	11	1,1698	1,0300	1,2990	
RLM	Não	24	1,1014	1,0545	1,1644	0,025
	Sim	11	1,2500	1,0862	1,3208	

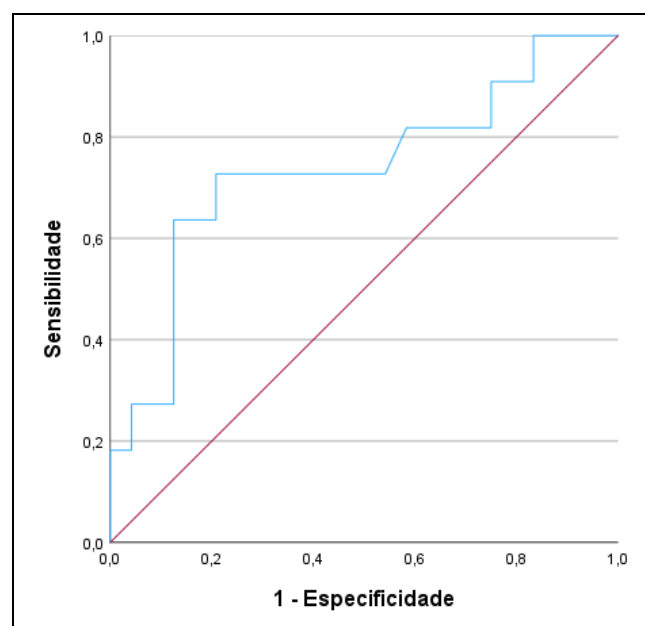
Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Gráfico 9 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação os valores de RLM e a ocorrência de tumores de grau IV da OMS



Avaliando a especificidade e sensibilidade da relação da razão normalizada de limiar motor entre os hemisférios doente e saudável, obteve-se uma curva ROC com área sob curva de 0,737 e valores balanceados de especificidade e sensibilidade para corte RLM de 1,169 (Habibzadeh *et al.*, 2016) (Gráfico 10 e Tabelas 14 e 15).

Gráfico 10 - Curva ROC para RLM e Grau IV OMS



Os segmentos diagonais são produzidos por empates

Tabela 13 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e marcadores IDH1 e ATRX

Variável	Marcador	N	Mediana	Q1	Q3	p
IDH 1						
RΔL	mutado	18	1,3878	1,1986	2,3225	0,422
	selvagem	16	1,3297	1,1458	1,9208	
RCVpc	mutado	18	1,1869	1,0847	1,2919	0,198
	selvagem	16	1,2289	1,1611	1,3270	
RDPpc	mutado	18	1,0947	1,0376	1,2312	0,266
	selvagem	16	1,1883	1,0469	1,3742	
RLM	mutado	18	1,1349	1,0432	1,1704	0,313
	selvagem	16	1,1871	1,0759	1,2594	
ATRX						
RΔL	ausente	11	1,5454	1,1526	2,5405	0,512
	preservado	16	1,3401	1,1950	1,8795	
RCVpc	ausente	11	1,1867	1,0806	1,2333	0,251
	preservado	16	1,2312	1,1382	1,3207	
RDPpc	ausente	11	1,1707	1,0902	1,4012	0,294
	preservado	16	1,1513	1,0391	1,2849	
RLM	ausente	11	1,1053	1,0750	1,2041	0,827
	preservado	16	1,1349	1,0513	1,2310	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Tabela 14 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas R Δ L, RDPpc, RCVpc e RLM e volume tumoral com corte em 15 mL

Variável	VOL > 15 mL	N	Mediana	Q1	Q3	p
R Δ L	Não	14	1,2857	1,1191	2,0238	0,454
	Sim	21	1,3927	1,2020	2,1376	
RCVpc	Não	14	1,3030	1,1736	1,4220	0,020
	Sim	21	1,1993	1,0842	1,2320	
RDPpc	Não	14	1,2123	1,0410	1,3253	0,538
	Sim	21	1,1425	1,0398	1,3003	
RLM	Não	14	1,1601	1,0835	1,2662	0,235
	Sim	21	1,0976	1,0387	1,1871	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); R Δ L: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

A localização do tumor foi avaliada pelo hemisfério doente, localização nos planos anteroposterior e lateromedial (ambos com o centro do eixo no ponto OSC) e envolvimento direto do ômega do giro pré-central correspondente à área M1 da mão. Em nenhum dos casos foi observada significância entre a localização e os parâmetros do mapeamento cortical (Tabela 16).

Tabela 15 - Avaliação da relação entre as variáveis relativas RΔL, RDPpc, RCVpc e RLM e a localização do tumor

Variável	Localização do tumor	N	Mediana	Q1	Q3	p
RΔL	Direita	21	1,3927	1,2020	1,9857	0,752
	Esquerda	14	1,2857	1,1503	2,1107	
	Anterior	27	1,4131	1,2004	2,3106	0,113
	Posterior	8	1,2054	1,0670	1,5572	
	Lateral	18	1,2692	1,1523	1,5651	0,067
	Medial	17	1,6973	1,2068	2,4075	
	Ômega M1	10	1,3463	1,1906	1,8532	1,000
RCVpc	Direita	21	1,2094	1,1385	1,3038	0,606
	Esquerda	14	1,2325	1,1208	1,3503	
	Anterior	27	1,2094	1,1286	1,2898	0,221
	Posterior	8	1,3030	1,1382	1,4063	
	Lateral	18	1,2312	1,1342	1,3480	0,335
	Medial	17	1,1870	1,1314	1,2941	
	Ômega M1	10	1,1413	1,0847	1,2313	0,162
RDPpc	Direita	21	1,0902	1,0327	1,2679	0,103
	Esquerda	14	1,2123	1,1327	1,3265	
	Anterior	27	1,1450	1,0383	1,3009	0,802
	Posterior	8	1,1879	1,0942	1,3351	
	Lateral	18	1,1883	1,0784	1,2995	0,708
	Medial	17	1,0957	1,0369	1,3896	
	Ômega M1	10	1,1332	1,0518	1,2996	0,928
RLM	Direita	21	1,1489	1,0387	1,2356	0,987
	Esquerda	14	1,1161	1,0776	1,2527	
	Anterior	27	1,1270	1,0625	1,2500	0,630
	Posterior	8	1,1596	1,0828	1,2497	
	Lateral	18	1,1596	1,0835	1,2564	0,335
	Medial	17	1,1053	1,0551	1,1721	
	Ômega M1	10	1,1871	1,0665	1,3253	0,162

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RDPpc: razão entre as dispersões das distâncias PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável

Não foi possível identificar relação entre a direção e os efeitos qualitativos dos efeitos plásticos e os valores de $R\Delta L$, RDP_{pc} , RCV_{pc} e RLM .

Avaliadas a localização do tumor, grau radiológico e histológico com os parâmetros aferidos de sentido de deslocamento, bem como a dispersão e a variabilidade das distâncias, também sem significância. Foi observada relação da localização do tumor com a presença e o grau de hemiparesia, com lesões envolvendo o ômega do giro pré-central, lesões posteriores e laterais apresentando maior prevalência de déficit motor, embora com valor significativo apenas para a localização lateral (Tabela 17).

Tabela 16 - Avaliação da relação entre a ocorrência de hemiparesia e a localização do tumor

Variável	Local	N	%	p
Hemiparesia	Lateral	11	61,1	0,025^a
	Medial	4	23,5	
	Anterior	9	33,3	0,051 #
	Posterior	6	75	
	Ômega M1	7	70	0,062 #
	Não M1	8	32	

^a Teste estatístico utilizado: Qui-Quadrado de Pearson; # Teste estatístico utilizado: Exato de Fisher; Valores expressos em n (%)

Quando avaliados os valores absolutos de ΔL , DP_{pc} , CV_{pc} e LM do hemisfério doente (ΔLD , DP_{pcD} , CV_{pcD} e LMD), não foi identificada relação com parâmetros clínicos nem com a localização do tumor relativa ao ponto de referência OSC (Tabela 18).

Tabela 17 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e a localização do tumor

Variável	Localização do tumor à M1	N	Mediana	Q1	Q3	p
Δ LD	Lateral	18	11,9134	10,6148	21,5066	0,613
	Medial	17	11,2097	8,6032	19,3948	
	Anterior	27	11,8457	8,8689	19,1862	0,286
	Posterior	8	12,2481	10,8492	25,5545	
	Ômega M1	10	15,4191	6,6910	24,2809	
CVpcD	Lateral	18	41,8510	34,4126	48,6282	0,335
	Medial	17	42,7979	40,9368	48,5830	
	Anterior	27	42,3055	38,8525	47,7145	0,475
	Posterior	8	46,9707	35,0079	53,8178	
	Ômega M1	10	43,7844	35,6134	49,5654	
DPpcD	Lateral	18	5,2049	3,8770	5,8592	0,883
	Medial	17	4,7923	4,3010	5,7818	
	Anterior	27	4,7923	4,2039	5,3457	0,122
	Posterior	8	5,7080	4,6944	7,1002	
	Ômega M1	10	5,1382	4,1272	6,9106	
LMD	Lateral	18	58,0000	47,5000	64,2500	0,369
	Medial	17	50,0000	46,0000	63,5000	
	Anterior	27	55,0000	46,0000	64,0000	0,576
	Posterior	8	52,0000	46,7500	61,7500	
	Ômega M1	10	54,5000	48,7500	68,0000	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); Δ LD: distância entre os pontos CG e OSC no hemisfério doente; CVpcD: variação da distância PE para CG no hemisfério doente; DPpcD dispersão das distâncias PE para CG entre no hemisfério doente; LMD: limiar motor do hemisfério doente

A comparação destes valores absolutos do hemisfério doente com a topografia do tumor e as características qualitativas dos deslocamentos plásticos demonstrou relação do coeficiente de variabilidade e da dispersão com tendência de maior variabilidade, maior dispersão e deslocamento mais anterior para maiores valores de CVpcD e DPpcD (Tabela 19).

Tabela 18 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e as características qualitativas de plasticidade cortical

Variável	Plasticidade Qualitativa	N	Mediana	Q1	Q3	p
SENTIDO RAL						
Δ LD	Afastamento	21	17,1858	10,9501	23,5533	0,052
	Aproximação	14	10,5967	8,9428	12,1891	
CVpcD	Afastamento	21	42,7979	36,5813	48,1775	0,727
	Aproximação	14	42,3141	40,1068	48,6868	
DPpcD	Afastamento	21	4,7147	4,1451	5,6130	0,210
	Aproximação	14	5,3436	4,3226	5,9072	
LM D	Afastamento	21	55,0000	47,5000	63,5000	0,907
	Aproximação	14	52,5000	46,0000	66,2500	
RDISP						
Δ LD	Concentração	13	11,2770	9,6550	24,6010	0,511
	Dispersão	22	11,9134	8,7361	18,4577	
CVpcD	Concentração	13	38,8525	34,2225	43,2923	0,008
	Dispersão	22	46,8562	41,6375	49,1939	
DPpcD	Concentração	13	4,2579	3,8568	4,7237	0,005
	Dispersão	22	5,2756	4,7662	6,2999	
LM D	Concentração	13	57,0000	45,5000	62,0000	0,555
	Dispersão	22	54,5000	47,7500	64,2500	
RVAR						
Δ LD	Heterogêneo	16	10,8930	8,0670	17,9576	0,102
	Homogêneo	19	13,2192	10,6904	23,4540	
CVpcD	Heterogêneo	16	48,5830	44,0554	53,8178	<0,001
	Homogêneo	19	38,8525	34,6077	41,8136	
DPpcD	Heterogêneo	16	5,2049	4,8378	6,4641	0,015
	Homogêneo	19	4,3442	3,8972	5,4704	
LM D	Heterogêneo	16	53,0000	46,2500	63,7500	0,883
	Homogêneo	19	55,0000	46,0000	64,0000	
SENTIDO RALx						
Δ LD	Lateral	11	10,6904	8,3375	18,2148	0,163
	Medial	24	13,0808	10,2662	20,6008	
CVpcD	Lateral	11	43,2075	36,9539	48,4474	0,930
	Medial	24	42,3141	39,0809	49,0379	
DPpcD	Lateral	11	4,7327	4,0864	5,2002	0,299
	Medial	24	5,2291	4,2407	6,1699	
LM D	Lateral	11	50,0000	46,0000	59,0000	0,370
	Medial	24	56,0000	46,5000	64,7500	

Continua

Variável	Plasticidade Qualitativa	N	Mediana	Q1	Q3	Conclusão
						p
SENTIDO RΔLy						
ΔLD	Anterior	31	12,9424	10,3879	20,8574	0,056
	Posterior	4	9,0068	6,6657	11,2720	
CVpcD	Anterior	31	42,7979	39,7662	48,6405	0,032
	Posterior	4	33,7928	31,6918	43,4064	
DPpcD	Anterior	31	5,1167	4,3442	6,0258	0,026
	Posterior	4	3,8443	3,4752	4,5686	
LM D	Anterior	31	55,0000	46,0000	64,0000	1,00
	Posterior	4	53,0000	46,2500	67,2500	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); Sentido RΔL: Relação qualitativa de aproximação ou afastamento do ponto CG para OSC entre o hemisfério doente e o hemisfério saudável; RDISP: Avaliação qualitativa da relação da dispersão entre o hemisfério doente e o hemisfério saudável; RVAR: Avaliação qualitativa da relação da variabilidade entre o hemisfério doente e o hemisfério saudável; Sentido RΔLx: Relação qualitativa da relação entre o deslocamento CG para OSC entre o hemisfério doente e o hemisfério saudável no eixo lateromedial; Sentido RΔLy: Relação qualitativa da relação entre o deslocamento CG para OSC entre o hemisfério doente e o hemisfério saudável no eixo anteroposterior; ΔLD: distância entre os pontos CG e OSC no hemisfério doente; CVpcD: variação da distância PE para CG no hemisfério doente; DPpcD dispersão das distâncias PE para CG entre no hemisfério doente; LMD: limiar motor do hemisfério doente

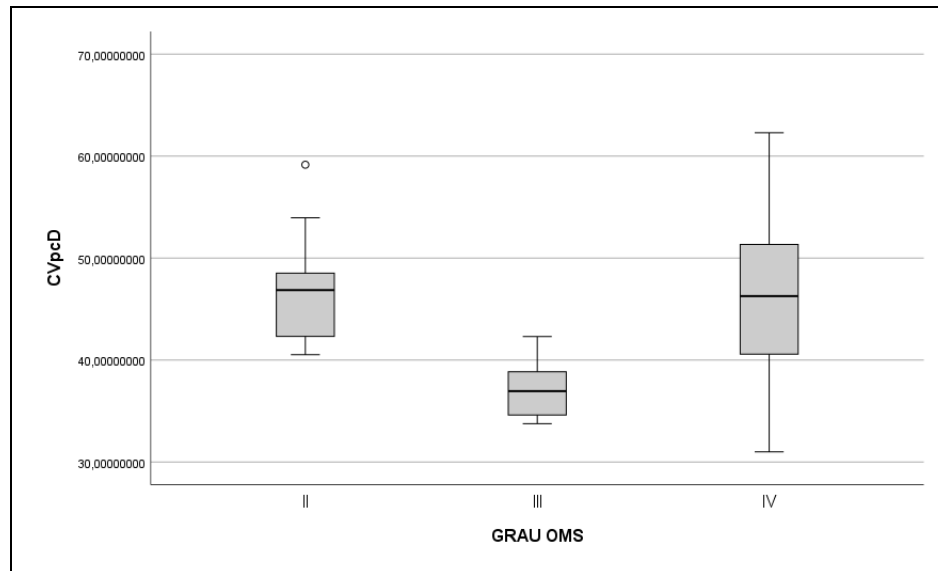
Quanto ao grau tumoral, o valor absoluto do hemisfério doente pode-se observar menores valores do coeficiente de variabilidade associado com tumores de grau III, sem apresentar linearidade com o aumento ou a redução do grau. Não houve relação com o grau radiológico, histológico, ou o tipo de tumor (Tabela 20 e Gráfico 11).

Tabela 19 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e as características tumorais de grau radiológico dicotomizado, grau histológico dicotomizado, grau pela classificação da OMS e tipo histológico

Variável	Característica tumoral	N	Mediana	Q1	Q3	p
Grau Radiológico						
Δ LD	GAG	12	12,4618	10,9147	22,5360	0,278 *
	GBG	23	11,2097	8,8689	19,8308	
CVpcD	GAG	12	44,5324	39,0809	52,3697	0,400 *
	GBG	23	42,3055	36,9539	47,7145	
DPpcD	GAG	12	5,2291	4,2116	5,9703	0,719 *
	GBG	23	4,7923	4,2579	5,6124	
LMD	GAG	12	61,5000	52,0000	65,5000	0,107 *
	GBG	23	50,0000	46,0000	59,0000	
Grau Histológico						
Δ LD	GAG	20	11,6291	10,7192	22,3871	0,681 *
	GBG	15	11,8457	8,8689	19,8308	
CVpcD	GAG	20	40,5728	35,0154	48,4445	0,093 *
	GBG	15	46,5994	41,8136	48,5256	
DPpcD	GAG	20	4,7237	4,0983	5,7559	0,330 *
	GBG	15	5,0762	4,6185	6,5462	
LMD	GAG	20	56,5000	47,0000	63,7500	0,657 *
	GBG	15	49,0000	46,0000	65,0000	
Grau OMS						
Δ LD	II	14	11,1168	8,7361	19,1768	0,393 #
	III	9	10,8928	8,5607	18,3366	
	IV	11	12,9424	10,9804	23,6526	
CVpcD	II	14	46,8562	42,1954	48,5543	0,003 #
	III	9	36,9539	34,2175	40,2880	
	IV	11	46,2670	39,7662	53,4047	
DPpcD	II	14	5,1382	4,6685	6,6708	0,057 #
	III	9	4,1342	3,8568	5,1726	
	IV	11	5,3415	4,2350	6,0258	
LMD	II	14	48,5000	46,0000	65,5000	0,628 #
	III	9	54,0000	45,5000	58,5000	
	IV	11	60,0000	51,0000	64,0000	
Tipo Histológico						
Δ LD	Astrocitoma	15	11,8457	8,3375	19,8308	0,332 #
	Glioblastoma	11	12,9424	10,9804	23,6526	
	Oligodendroglioma	8	10,5392	9,3801	12,9625	
CVpcD	Astrocitoma	15	42,3227	40,5249	48,5256	0,244 #
	Glioblastoma	11	46,2670	39,7662	53,4047	
	Oligodendroglioma	8	40,3330	36,3950	47,5642	
DPpcD	Astrocitoma	15	4,9741	4,6185	6,2179	0,218 #
	Glioblastoma	11	5,3415	4,2350	6,0258	
	Oligodendroglioma	8	4,4728	3,8958	5,2073	
LMD	Astrocitoma	15	49,0000	46,0000	59,0000	0,515 #
	Glioblastoma	11	60,0000	51,0000	64,0000	
	Oligodendroglioma	8	52,0000	46,5000	66,7500	

* Teste utilizado: U de Mann-Whitney; # Teste utilizado: Kruskal-Wallis; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); Δ LD: distância entre os pontos CG e OSC no hemisfério doente; CVpcD: variação da distância PE para CG no hemisfério doente; DPpcD dispersão das distâncias PE para CG entre no hemisfério doente; LMD: limiar motor do hemisfério doente; GAG: glioma de alto grau; GBG: glioma de baixo grau

Gráfico 11 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de CVpcD e o grau tumoral pela classificação da OMS



Na avaliação de correlação entre as medidas contínuas, foram encontradas correlações significativas descritas na Tabela 21. Maiores volumes impactaram em menor variabilidade de PE, e o deslocamento no eixo anteroposterior teve maior impacto no deslocamento absoluto do CG nos hemisférios doentes do que o deslocamento lateromedial. Maiores idades se correlacionaram a menores razões de deslocamento, mas maiores diferenças entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável (Tabela 21).

Tabela 20 - Avaliação de relação entre variáveis contínuas numéricas relevantes

Variável	Rho	p
Idade		
RΔL	-0,35	0,040
RLM	0,448	0,007
Edema	0,461	0,005
LMD	0,344	0,043
RΔL		
DISPD	-0,348	0,040
LMD	-0,349	0,040
RCVpc		
Volume	-0,385	0,022
ΔLD		
ΔLortXD	0,429	0,010
ΔLortYD	0,856	<0,001

Teste utilizado: Coeficiente de Correlação de Spearman; RΔL: razão entre as distâncias vetoriais do hemisfério doente e saudável; RLM: razão entre os limiares motores do hemisfério doente e saudável; Edema: volume de edema em cc³; LMD: Limiar motor do hemisfério doente; DISPD: Dispersão absoluta dos pontos estimulados do hemisfério doente; RCVpc: razão entre o coeficiente de variação da distância PE para CG entre o hemisfério doente e saudável; Volume: do tumor em cc³; ΔLD: distância entre os pontos CG e OSC no hemisfério doente; ΔLortX: distância ortogonal entre a média X dos pontos estimulados e a coordenada no plano X do ponto de referência OSC; ΔLortY: distância ortogonal entre a média Y dos pontos estimulados e a coordenada no plano Y do ponto de referência OSC

Ocorreram oito casos em que a estimativa do grau radiológico subestimou o grau histológico, em todos estes casos a expectativa inicial de um GBG demonstrou um GAG de grau III da OMS. Não houve diferença entre as características de idade, déficit motor, performance ou volume destes tumores quando comparados às lesões que se confirmaram como baixo grau. A avaliação do mapeamento cortical não demonstrou aspectos relevantes quando considerados os valores de razões inter-hemisféricas, no entanto, a avaliação dos parâmetros absolutos do hemisfério doente demonstrou uma relação importante de valores mais baixos de CVpcD com a predição do grau histológico na amostra global, mas principalmente

quando avaliado o subgrupo dos pacientes com diagnóstico radiológico presumido de GBG (Tabela 22 e Gráficos 12 e 13).

Tabela 21 - Avaliação da relação entre os parâmetros avaliados do hemisfério doente Δ LD, DPpcD, CVpcD e LMD e o acerto entre o grau radiológico previsto e o grau histológico

Variável	Previsão	N	Mediana	Q1	Q3	p
Amostra Global						
Δ LD	Acerto	27	11,9812	10,0864	19,8308	0,475
	Erro	8	10,9501	8,2688	20,8953	
CVpcD	Acerto	27	46,2670	41,3487	49,1704	0,002
	Erro	8	36,5813	34,0224	40,6724	
DPpcD	Acerto	27	5,1167	4,3442	6,0258	0,113
	Erro	8	4,3870	3,8365	5,3925	
LMD	Acerto	27	57,0000	47,0000	65,0000	0,206
	Erro	8	52,0000	45,2500	57,2500	
Subgrupo GBG						
Δ LD	Acerto	15	11,8457	8,8689	19,8308	0,509
	Erro	8	10,9501	8,2688	20,8953	
CVpcD	Acerto	15	46,5994	41,8136	48,5256	0,011
	Erro	8	36,5813	34,0224	40,6724	
DPpcD	Acerto	15	5,0762	4,6185	6,5462	0,263
	Erro	8	4,3870	3,8365	5,3925	
LMD	Acerto	15	49,0000	46,0000	65,0000	0,204
	Erro	8	52,0000	45,2500	57,2500	

Teste utilizado: U de Mann-Whitney; Valores expressos em Mediana, Quartil inferior (Q1, 25%), Quartil superior (Q3, 75%); Δ LD: distância entre os pontos CG e OSC no hemisfério doente; CVpcD: variação da distância PE para CG no hemisfério doente; DPpcD dispersão das distâncias PE para CG entre no hemisfério doente; LMD: limiar motor do hemisfério doente; GAG: glioma de alto grau; GBG: glioma de baixo grau

Gráfico 12 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre todos os pacientes avaliados

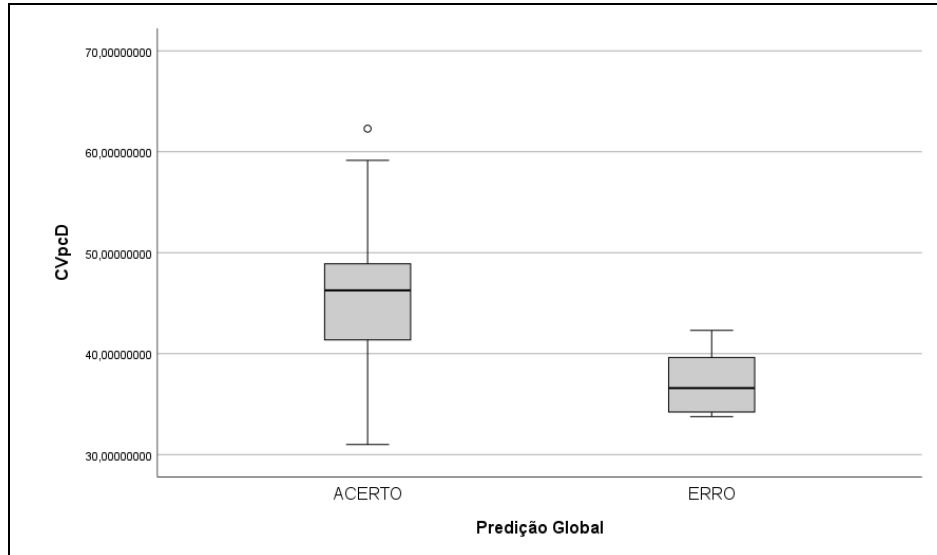
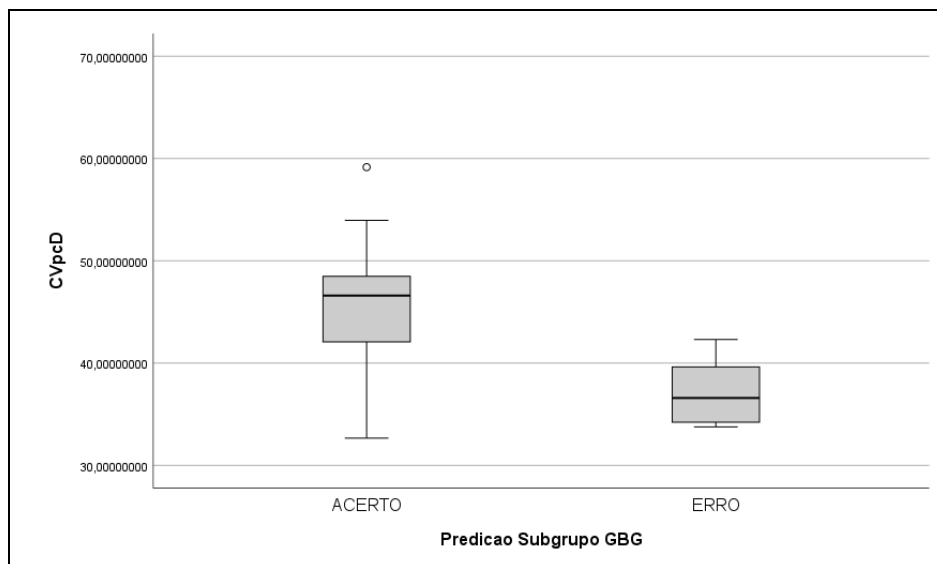


Gráfico 13 - Representação gráfica do tipo Boxplot da relação entre os valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre pacientes com diagnóstico pré-operatório presumido de GBG



Analisando as taxas de especificidade e sensibilidade deste achado foram identificadas as curvas ROC abaixo. Na amostra global a área sob curva é de 0.670, enquanto na avaliação do subgrupo GBG foi de 0,892, com valores otimizados de sensibilidade e especificidade obtidos para corte de CVpcD de 42,3 na amostra global e 41,7 no subgrupo dos GBG (Habibzadeh *et al.*, 2016) (Gráficos 14 e 15).

Gráfico 14 - Curva ROC para relação entre valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre todos os pacientes avaliados

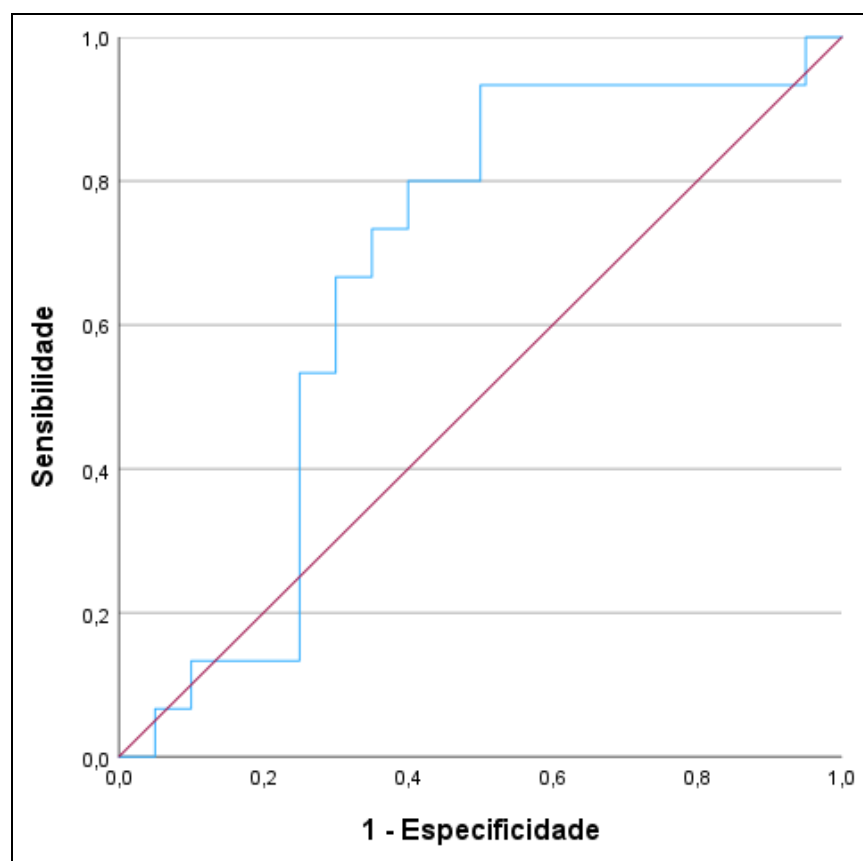
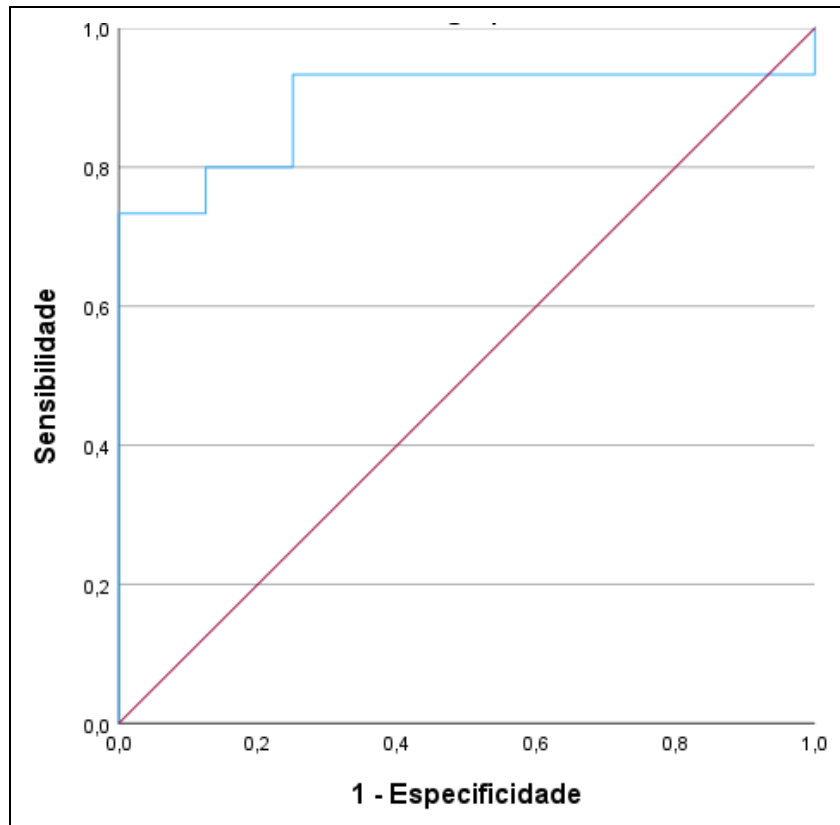


Gráfico 15 - Curva ROC para relação entre valores de CVpcD e o acerto entre o grau radiológico e o grau histológico entre pacientes com diagnóstico pré-operatório presumido de GBG



6 DISCUSSÃO

6.1 Análise dos Resultados

O presente estudo avaliou os efeitos de remodelamento anatômico e funcional no sistema motor cortical decorrentes da presença de uma lesão neoplásica do tipo glioma difuso do adulto em 35 pacientes. O desenho do estudo permitiu a obtenção de um grupo controle intrínseco por meio da avaliação dos hemisférios saudáveis dos mesmos 35 pacientes. Foram escolhidas variáveis de análise capazes de demonstrar efeitos neuroplásticos pelo deslocamento linear e o deslocamento vetorial, dispersão e homogeneidade das áreas corticais evocáveis por meio da estimulação magnética transcraniana. Este estudo é o primeiro a descrever de forma quantitativa e qualitativa a relação de razão destes efeitos entre os hemisférios doente e saudáveis dos pacientes com gliomas difusos.

Os dados obtidos demonstraram a possibilidade de evidenciar e quantificar de forma de forma numérica e objetiva o remodelamento funcional no córtex motor primário e auxiliar, pelas medidas de proporcionalidade entre os dados de R Δ L, RDPpc, RCVpc com significância estatística suficiente para diferenciar os efeitos do tumor em relação ao hemisfério saudável. Estudos anteriores comparando as modificações evolutivas em pacientes ao longo do tempo entre procedimentos cirúrgicos apresentam dados em consonância com estas observações (Forster *et al.*, 2014; Barz *et al.*, 2018).

A avaliação qualitativa neste estudo não apresentou relação significativa com os valores numéricos observados, não sendo possível prever o sentido e as características de deslocamento, dispersão e variabilidade da área estimulada quando comparadas ao hemisfério saudável. A avaliação gráfica da área de estimulação e a correlação entre a magnitude de deslocamentos motores no hemisfério doente demonstraram que as mudanças na direção anteroposterior foram mais relevantes do que as mudanças na direção lateromedial. Conway *et al.* (2017) observaram que pacientes com tumores localizados anteriormente ao giro pré-central tendem a ter deslocamento da área motora em direção ao tumor e de forma similar ao presente estudo observou maiores valores de deslocamento tanto dos *hotspots* motores quanto dos centros de gravidade no eixo anteroposterior no hemisfério doente. Outros estudos demonstraram também a tendência de deslocamento em direção ao tumor, em especial para lesões localizadas no lobo parietal, em que maiores áreas do giro pós central estiveram envolvidas com a representação motora (Takahashi *et al.*, 2013; Bulubas *et al.*, 2018).

Em relação ao LM e RLM observou-se que há uma tendência para maiores valores no hemisfério doente, e em especial para maiores valores de RLM houve correlação com graus tumorais mais elevados, o achado de alteração na excitabilidade cortical também foi observado por Lavrador *et al.* (2020), porém para valores absolutos de LM menores no hemisfério doente. Considerando esta diferença de observação, o uso dos valores de relação inter-hemisférica normalizados aparentam ser mais confiáveis na avaliação do grau tumoral. No presente estudo não foi possível diferenciar graus II e III

de forma significativa, no entanto valores de RLM acima de 1,169 na amostra global foram sugestivas de lesões com grau IV, sugerindo que este dado pode auxiliar a aumentar a precisão na identificação do grau tumoral nos casos em que o aspecto tumoral já sugere uma lesão de alto grau com boa acurácia (0,737) (Borges, 2016), o valor de corte proposto foi obtido por meio do balanceamento de sensibilidade e especificidade descritos no método analítico por Habibzadeh *et al.* (2016).

Os maiores valores de RLM também foram associadas a piores condições de performance clínica tanto pela avaliação de KPS quanto ECOG, este fato possivelmente se deve à maior ocorrência de déficit motor para maiores valores de RLM, com impacto funcional e de qualidade de vida. Outro fator que apresentou associação com déficit motor foi o R Δ L, neste caso valores menores associados à presença de déficit motor. Por estas informações, pode-se inferir que a presença do tumor acarreta maior déficit neurológico nos casos em que há maior latência e necessidade de maior amplitude do estímulo de despolarização, em especial quando não há compensação no deslocamento da área motora.

Pode-se observar ainda que os volumes de tumor, edema e localização tiveram pouco impacto nas variáveis estudadas. A localização do tumor lateral ao ômega do giro pré-central se relacionou a maior incidência de déficit motor, enquanto maiores volumes tumorais se associaram à redução de coeficiente de variabilidade, em especial quando maiores de 15 mL.

O mapeamento neste estudo foi considerado através do *motor twitch*, esta opção difere do padrão de PEM acoplado utilizado para o uso clínico do

mapeamento por EMTn no planejamento cirúrgico (Sollmann *et al.*, 2017b e 2021). Esta escolha, no entanto, permitiu a aferição de áreas motoras não primárias, onde a não obtenção de PEM pode não refletir a participação desta área no circuito cortical motor, conforme observado por Mirbagheri *et al.* (2020) em 88% dos pacientes mapeados, e desta forma foram observadas áreas de mapa motor cortical mais amplas do que as relatadas em literatura. Objetivamente, a ausência da ponderação dos pontos estimulados por PEM pode prejudicar a localização exata do CG para uso desta metodologia no planejamento cirúrgico, o uso de variáveis razão inter-hemisférica compensa este fato para os objetivos deste estudo uma vez que a técnica é aplicada da mesma forma em ambos os hemisférios.

A adoção da técnica não padrão em contrapartida permitiu a avaliação de uma variável não explorada previamente em literatura, os coeficientes de variabilidade diretos e relativos, CVpcD e RCVpc. Os valores de CVpcD se associaram de forma inversamente proporcional a GAG em todos os casos, mas em especial nos casos em que o diagnóstico radiológico presumido foi de GBG, com os menores valores de CVpcD foram obtidos em tumores de grau III.

Não foi encontrada na literatura pesquisada indícios desta relação até o presente momento. Por inferência fisiológica (Desmurget *et al.*, 2007; Hübener e Bonhoeffer, 2014), propõe-se como hipótese principal a que a presença de uma lesão de baixo grau ao longo de sua progressão induz uma homogeneização na variabilidade dos núcleos de neurônios corticais associados à motricidade, enquanto nos casos de tumores inicialmente de

grau mais elevado essa concentração não dispõe de tempo hábil, e nos pacientes com tumores ainda de grau mais baixo, não houve tempo suficiente para o remodelamento. A questão temporal parece ser relevante por mecanismo de similaridade ao observado em pacientes com déficits em pós-operatório imediato de GBG, mas com recuperação ao longo do período de reabilitação (Desmurget *et al.*, 2007).

Na análise de especificidade e sensibilidade dos valores de CVpcD obteve-se uma curva ROC com área sob curva de 0,892, denotando acurácia caracterizada como muito boa (Borges, 2016), quando avaliados os pacientes com diagnóstico radiológico presumido de GBG, este valor sugere a possibilidade de utilizar os dados de variabilidade como preditores de subvalorização radiográfica do grau tumoral, com sensibilidade e especificidade balanceadas na avaliação analítica para valores de CVcpD abaixo de 41,7 (Habibzadeh *et al.*, 2016).

6.2 Limitações do Estudo

Considerando a natureza da avaliação pela EMTn, apenas as modificações corticais locais foram estudadas, desta forma, efeitos relacionados às vias de conexão subcortical, fibras brancas (conectoma) e a avaliação do efeito de áreas distantes à região examinada (hodotopia) não puderam ser inferidas. Alguns estudos sugerem que a maior parcela da plasticidade ocorre na região cortical (Herbet *et al.*, 2016; Hillary e Grafman, 2017), ainda assim, informações sobre toda a via motora são relevantes para a avaliação de prognóstico e para a obtenção da melhor ressecção

cirúrgica (Picart *et al.*, 2019). É relevante ainda ressaltar que, apesar de possuir uma curva de aprendizado relativamente curta, a execução da EMTn é operador dependente, com as variabilidades intrínsecas à marcação e execução manual de qualquer técnica.

A não utilização do PEM acoplado limita as avaliações ponderadas do mapeamento cortical para uso em planejamento cirúrgico, e a utilização simultânea de dados de PEM ao parâmetro de resposta neurológica poderia acrescentar mais informações não apenas à localização e ao deslocamento vetorial do centro de gravidade, mas também aos valores de dispersão e variabilidade analisados. Os dados gráficos gerados pela reconstrução tridimensional foram relevantes para traduzir os achados de forma visual, auxiliando no planejamento cirúrgico, embora a técnica de execução sem o uso dos PEM acoplados ao mapeamento careça da precisão com os dados intraoperatórios obtidos com a EMTn padronizada.

O tamanho da amostra e a característica de distribuição da amostra deste estudo permitiram a obtenção de dados relevantes sobre a magnitude da variação da plasticidade cortical nos pacientes avaliados, no entanto, uma maior similaridade em relação à localização do tumor poderia aumentar a capacidade de inferir dados sobre padrões relacionados às características qualitativas da plasticidade, como a direção e o sentido dos deslocamentos plásticos, ou as mudanças de dispersão e variabilidade dos pontos estimulados de forma absoluta.

Os dados obtidos sobre a capacidade de previsão do grau tumoral embora estatisticamente significativos devem ser observados com cautela, uma vez que são fruto de análise exploratória e um desfecho secundário do

estudo, uma pesquisa dedicada a estes fatores pode trazer à luz a possibilidade da utilização clínica destes dados. Adicionalmente, não foram utilizados métodos de imagem avançados, como espectroscopia, perfusão ou tractografia, que poderiam acrescentar precisão ao diagnóstico radiológico pré-operatório.

Finalmente, embora diversos autores demonstrem os benefícios do uso do mapeamento pré-operatório com EMTn no resultado do tratamento, a avaliação deste estudo se restringiu aos dados clínicos pré-operatórios e não permite a avaliação do impacto dos achados no desfecho neurológico e no resultado oncológico pós-operatório, servindo como base para estudos futuros (Huberfeld *et al.*, 2017; Haddad *et al.*, 2021; Krieg *et al.*, 2014 e 2015; Lefaucheur e Picht, 2016; Picht *et al.*, 2016; Sollmann *et al.*, 2021; Schiavao *et al.*, 2022).

6.3 Perspectivas Futuras

O uso da EMTn vem se tornando cada vez mais difundido para o planejamento pré-operatório, a associação com técnicas de avaliação de conectividade cerebral, como a tractografia guiada por EMTn, permite uma adequada predição não apenas da plasticidade cortical, mas também da via motora como um todo (Weiss *et al.*, 2015; Rosenstock *et al.*, 2017; Weiss Lucas *et al.*, 2016), sugerindo que a integração multimodal nos exames funcionais é não apenas possível, mas recomendada.

Estudos com uma maior amostragem poderão permitir a avaliação mais aprofundada de subgrupos tumorais, bem como de suas características

localizatórias. Da mesma forma, a associação de métodos de imagem avançados aos dados obtidos na excitabilidade cortical e no mapeamento pré-operatório podem adicionar robustez à avaliação pré-operatória, e conseqüentemente a avaliação da capacidade de reorganização plástica cerebral em pacientes com tumores cerebrais ou mesmo em outros tipos de lesões passíveis de tratamento cirúrgico (Bourdillon *et al.*, 2017; Cargnelutti *et al.*, 2020).

O seguimento a curto e longo prazo dos pacientes submetidos ao mapeamento e subsequente cirurgia permitirão confirmar o impacto do mapeamento nos desfechos clínicos e oncológicos, com informações que podem permitir a melhor orientação aos pacientes durante o planejamento de tratamento e aumento na previsibilidade dos resultados (Krieg *et al.*, 2014 e 2015; Lefaucheur e Picht, 2016; Picht *et al.*, 2016; Huberfeld *et al.*, 2017; Haddad *et al.*, 2021; Sollmann *et al.*, 2021; Schiavao *et al.*, 2022).

Em analogia ao mapeamento pré-operatório e intraoperatório de áreas eloquentes não motoras, o mapeamento por EMTn com a marcação pelo uso de resposta motora ao invés do PEM acoplado pode trazer informações mais aproximadas com o que será observado no intraoperatório de pacientes submetidos a cirurgias sob anestesia consciente (*awake surgery*) para funções motoras, estudos futuros poderão elucidar esta relação, e a associação de ambas as metodologias possivelmente trarão o melhor uso para o planejamento cirúrgico.

Alguns estudos têm sugerido que a EMTn pode influenciar na tomada de decisão para o tratamento de pacientes com gliomas difusos. Frey *et al.*,

em 2014, observaram que a ausência de atividade motora pelo mapeamento pré-operatório na região tumoral possibilitou maiores ressecções, enquanto Krieg *et al.* (2014) e mais recentemente Raffa *et al.* (2018a) mostraram craniotomias menores e mais direcionadas em mais de um estudo. O uso para funções não motoras tem sido descrito, possibilitando a preservação de linguagem em pacientes não aptos à cirurgia com mapeamento funcional sob anestesia consciente (Raffa *et al.*, 2018b). Outro impacto relevante é a tomada de decisão sobre a cirurgia, Picht *et al.* (2016) descreveram a mudança de conduta de biópsia ou acompanhamento ativo (*wait and see*) para cirurgia com preservação motora após o mapeamento cortical demonstrar a ausência de atividade motora intratumoral. Desta forma, um estudo desenhado especificamente para avaliar a relação de RLM e CVpcD com a previsibilidade do grau tumoral poderá trazer informações relevantes no planejamento cirúrgico, sugerindo, por exemplo, a indicação de uma biópsia em tumores de baixo grau para os quais houver suspeita pelo mapeamento de grau mais elevado, mas o risco cirúrgico funcional for impeditivo de uma ressecção agressiva num primeiro momento.

7 CONCLUSÕES

a) Verificou-se que é possível identificar e quantificar a magnitude dos efeitos neuroplásticos sobre a área cortical motora em pacientes com gliomas difusos através dos valores positivos de relação inter-hemisférica normalizados:

- Distância vetorial do centro de gravidade para o sulco central ($R\Delta L$).
- Coeficiente de variação da distância dos pontos estimulados para o centro de gravidade (RCV_{pc}).
- Dispersão da distância dos pontos estimulados para o centro de gravidade (RDP_{pc}).
- Limiar motor (RLM).

b) Os dados gráficos na reconstrução tridimensional traduzem esta informação visualmente de forma adequada.

c) Verificamos que maiores valores de RLM e $R\Delta L$ se associam a maior déficit motor. RLM também está associado a piores performances clínicas.

d) Maiores volumes tumorais se associaram a menor variabilidade dos pontos estimulados, enquanto a localização lateral se associou a maior ocorrência de déficit motor.

e) Os valores do coeficiente de variação da distância dos pontos estimulados para o centro de gravidade no hemisfério doente (CV_{pcD})

apresentam forte correlação com a graduação tumoral, permitindo a diferenciação de GAG e GBG em especial para pacientes com diagnóstico radiológico presumido de GBG, quando os valores de CVpcD são menores nos casos de inconsistência radio-histológica.

f) Maiores valores de RLM se associaram de forma positiva a tumores de grau IV da OMS.

g) Para diagnóstico radiológico presumido de gliomas de baixo grau, valores de CVpcD menores do que 41,7 podem sugerir a presença de fato de uma lesão de grau III. Para diagnóstico radiológico presumido de gliomas difusos em especial se suspeita de alto grau, valores de RLM maiores do que 1,169 podem reforçar a sugestão de tumor de fato grau IV.

h) Não foi observada relação entre os marcadores IDH e ATRX com quaisquer dos parâmetros estudados.

8 ANEXOS

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 03 anos. Este estudo prevê a realização de uma aferição de excitabilidade cortical e mapeamento não invasivo. No entanto os pacientes que concordarem em participar desta pesquisa devem necessariamente comparecer às consultas de acompanhamento clínico

Descrição do Estudo:

O mapeamento cortical e a avaliação de excitabilidade cortical vem sendo utilizada como uma nova ferramenta de medida neurofisiológica de pacientes com lesão neurológica. Participarão do estudo aproximadamente trinta pacientes entre 18 e 80 anos, de ambos os sexos. Será realizada uma aferição neurofisiológica nos pacientes deste estudo.

Procedimento do Estudo:

Após entender e concordar em participar, serão realizados procedimentos rotineiros para verificar se você atende aos critérios para ser incluído no estudo.

As avaliações específicas para esse estudo são:

- Consulta com neurocirurgião que anotarà o histórico de sua doença e realizará um exame clínico e neurológico.
- Mapeamento cortical com avaliação de excitabilidade cortical

PROTOCOLO DE TRATAMENTO

Você será solicitado a comparecer ao hospital no dia indicado pelo médico para realização do exame. Além das consultas de acompanhamento no período mínimo de 3 meses, conforme a rotina já adotada neste hospital.

PROCEDIMENTOS ADOTADOS EXCLUSIVAMENTE PARA O ESTUDO

Concordando em participar do estudo, você será convocado para comparecer ao Hospital das Clínicas. Você realizará 1 sessão de exame com duração de 1 hora cada uma. O seu acompanhamento e cuidados após a sessão ocorrerá de forma similar ao atendimento dos pacientes que realizam o acompanhamento convencional.

Visitas de acompanhamento do tratamento

Você será solicitado a retornar para consultas de acompanhamento no período pós-exame da pesquisa mensalmente ou conforme a necessidade, segundo a orientação dos médicos que lhe atendem.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto:

Desconfortos e riscos especificamente relacionados a este estudo:

Colocação de toca no crânio para mapeamento magnético, que não traz dor, porém pode haver algum desconforto.

Dor de cabeça é uma condição rara, mas possível durante o exame da pesquisa.

Sensação de contração muscular nos membros durante o exame da pesquisa.

Riscos desconhecidos que possivelmente podem estar associados a este exame, mas não foram ainda observados. No entanto, estudos prévios semelhantes em animais e em humanos não mostraram riscos até agora.

Benefícios

Não há benefício pessoal direto, as informações obtidas neste estudo poderão beneficiar, no futuro, outros pacientes vítimas de traumatismo craniano.

Novas informações:

Quaisquer novas informações que possam afetar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se houver alguma mudança no estudo e ainda assim você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Compensação:

Não está previsto qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo. Demais benefícios estão descritos acima.

Custos

Os custos referentes ao deslocamento não serão cobertos através de uma ajuda de custo para esta finalidade.

Garantia de acesso:

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr **Wellingson Silva Paiva** que pode ser encontrado no endereço **Rua Dr Enéas Aguiar 255 4º andar** Telefone(s) 2661 7226 ou 2661 7152. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hc.fm.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Haverá apenas uma ajuda de custo para deslocamento. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo

“AVALIAÇÃO DA RELOCAÇÃO PLÁSTICA MOTORA EM PACIENTES COM GLIOMAS DE BAIXO GRAU UTILIZANDO MAPEAMENTO ANATÔMICO E FUNCIONAL NÃO INVASIVO DO CÓRTEX CEREBRAL POR ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NAVEGADA”

Eu discuti com o Dr. Wellingson Silva Paiva ou Dr Cesar Almeida a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____



para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Anexo B - Aprovação CEP

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELOCAÇÃO PLÁSTICA DE ÁREA MOTORA PRIMÁRIA EM PACIENTES COM GLIOMAS DE BAIXO GRAU UTILIZANDO MAPEAMENTO CORTICAL POR ESTIMULAÇÃO MAGNÉTICA TRANSCRANIANA NAVEGADA

Pesquisador: Wellington Silva Paiva

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 40722214.4.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 951.771

Data da Relatoria: 27/01/2015

Apresentação do Projeto:

Projeto voltado ao estudo da plasticidade da área motora. A área motora primária pode apresentar graus variados de plasticidade neuronal, que pode causar o deslocamento de funções no mapa cortical. Os aspectos de deslocamento funcional, assim como as vias e os mecanismos através dos quais esta plasticidade ocorre ainda não são totalmente compreendidos.

Objetivo da Pesquisa:

Permitir uma análise do deslocamento funcional, inferindo-se plasticidade da área motora em pacientes com gliomas de baixo grau adjacentes ao giro pré-central.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Risco mínimo, devidamente assinalado no TCLE.

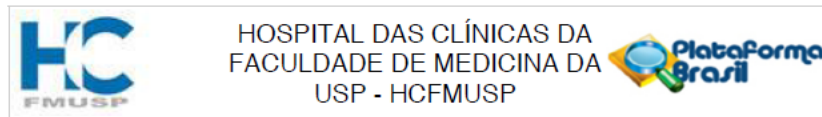
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O estudo poderá contribuir para o conhecimento de aspectos neurofisiológicos envolvidos na plasticidade cortical motora em adultos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos elaborados de forma adequada.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar			
Bairro: Cerqueira Cesar	CEP: 05.403-010		
UF: SP	Município: SAO PAULO		
Telefone: (11)2661-7585	Fax: (11)2661-7585	E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br	



Continuação do Parecer: 951.771

Recomendações:

Sem recomendações adicionais.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pode ser aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

SAO PAULO, 11 de Fevereiro de 2015

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
UF: SP Município: SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo C - Características clínicas e diagnósticas por indivíduo

Seq.	Nome	Idade	Gênero	Grau radiológico	Tipo histológico	Grau OMS	Grau histológico	IDH 1	ATRX	1p19q	Lado	KPS	ECOG	Hemip.	Grau força MS afetado	Epilepsia	Antiep.
1	ACP	47	F	GBG	Oligodendroglioma	II	GBG	mutado	preservado	deleção	Direito	100	0	Sim	4	Sim	Sim
2	RAL	45	M	GBG	Oligodendroglioma	II	GBG	mutado	preservado	deleção	Direito	90	1	Não	5	Não	Sim
3	AAN	33	M	GBG	Astrocitoma	III	GAG	selvagem	ausente	N/A	Esquerdo	100	0	Não	5	Não	Não
4	GSdR	21	M	GBG	Astrocitoma	III	GAG	selvagem	ausente	N/A	Esquerdo	90	1	Não	5	Sim	Sim
5	CdAAF	46	M	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	preservado	N/A	Direito	90	1	Não	5	Não	Não
6	OM	79	F	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Esquerdo	80	1	Sim	4	Não	Sim
7	NCC	47	F	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	preservado	N/A	Direito	100	0	Não	5	Sim	Sim
8	FDCT	37	M	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	ausente	N/A	Direito	100	0	Não	5	Não	Não
9	KAR	18	M	GBG	Ganglioglioma	I	GBG	N/A	N/A	N/A	Direito	100	0	Não	5	Não	Não
10	MANB	60	F	GBG	Astrocitoma	III	GAG	selvagem	ausente	N/A	Esquerdo	90	0	Não	5	Sim	Sim
11	JFM	46	F	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	ausente	N/A	Esquerdo	90	0	Não	5	Não	Sim
12	SRM	57	F	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	ausente	N/A	Direito	100	0	Não	5	Sim	Sim
13	AJP	59	F	GBG	Oligodendroglioma	III	GAG	mutado	preservado	deleção	Direito	70	1	Não	5	Sim	Sim
14	ARBdS	46	M	GBG	Oligodendroglioma	III	GAG	mutado	preservado	deleção	Direito	80	1	Sim	4	Sim	Sim
15	DPC	38	M	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	ausente	N/A	Direito	90	0	Não	5	Não	Sim
16	VEdAC	53	F	GBG	Astrocitoma	III	GAG	selvagem	ausente	N/A	Esquerdo	90	1	Sim	4	Não	Não
17	ETPdA	37	M	GBG	Oligodendroglioma	II	GBG	mutado	preservado	deleção	Esquerdo	90	0	Não	5	Sim	Sim
18	FOS	31	M	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	preservado	N/A	Esquerdo	100	0	Não	5	Sim	Sim
19	GdSP	31	M	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	ausente	N/A	Direito	100	0	Não	5	Sim	Sim
20	DTM	35	M	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	ausente	N/A	Direito	100	0	Não	5	Sim	Sim
21	JCdOB	24	M	GBG	Astrocitoma	III	GAG	selvagem	ausente	N/A	Direito	100	0	Sim	4	Não	Sim
22	EdSF	61	F	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Direito	60	3	Sim	3	Não	Sim
23	JJdA	51	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	preservado	N/A	Esquerdo	70	2	Sim	3	Sim	Sim
24	OLSR	42	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	preservado	N/A	Esquerdo	90	0	Não	5	Não	Sim
25	JRdS	69	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Direito	90	2	Sim	3	Não	Sim
26	JJA	51	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	preservado	N/A	Esquerdo	80	1	Sim	4	Sim	Sim
27	WERL	72	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	preservado	N/A	Direito	80	2	Sim	3	Não	Não
28	DAdA	63	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Direito	90	1	Sim	4	Sim	Sim
29	PJdOP	74	M	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Esquerdo	80	1	Sim	4	Não	Não
30	MGG	79	F	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Direito	70	3	Sim	3	Não	Sim
31	IBS	60	F	GAG	Glioblastoma	IV	GAG	selvagem	N/A	N/A	Direito	80	2	Sim	4	Não	Sim
32	JdRMF	48	M	GBG	Oligodendroglioma	II	GBG	mutado	preservado	deleção	Esquerdo	90	0	Não	5	Não	Não
33	GdLF	52	M	GAG	Oligodendroglioma	III	GAG	mutado	preservado	deleção	Direito	90	0	Não	5	Sim	Sim
34	JdJdo	27	F	GBG	Astrocitoma	II	GBG	mutado	preservado	N/A	Direito	100	0	Não	5	Sim	Sim
35	GA	47	M	GBG	Oligodendroglioma	III	GAG	mutado	preservado	deleção	Esquerdo	90	1	Sim	4	Sim	Sim

Seq.: Sequência; F: Feminino; M: Masculino, MS: Membro superior; Hemip.: Hemiparesia; Antiep.: Antiepileptico

9 REFERÊNCIAS

Abd-El-Barr MM, Saleh E, Huang RY, Golby AJ. Effect of disease and recovery on functional anatomy in brain tumor patients: insights from functional MRI and diffusion tensor imaging. *Imaging Med.* 2013;5(4):333-46.

Acerbi F, Broggi M, Eoli M, Anghileri E, Cavallo C, Boffano C, Cordella R, Cuppini L, Pollo B, Schiariti M, Visintini S, Orsi C, La Corte E, Broggi G, Ferroli P. Is fluorescein-guided technique able to help in resection of high-grade gliomas? *Neurosurg Focus.* 2014;36(2):E5.

Aleo D, Elshaer Z, Pfnür A, Schuler PJ, Fontanella MM, Wirtz CR, Pala A, Coburger J. Evaluation of a Navigated 3D Ultrasound Integration for Brain Tumor Surgery: First Results of an Ongoing Prospective Study. *Curr Oncol.* 2022;29(9):6594-609.

Allen CH, Kluger BM, Buard I. Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. *Pediatr Neurol.* 2017;68:3-17.

Allen NJ, Barres BA. Signaling between glia and neurons: focus on synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol.* 2005;15(5):542-8.

Allen NJ, Lyons DA. Glia as architects of central nervous system formation and function. *Science.* 2018;362(6411):181-5.

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

Anderson BS, Kavanagh K, Borckardt JJ, Nahas ZH, Kose S, Lisanby SH, McDonald WM, Avery D, Sackeim HA, George MS. Decreasing procedural pain over time of left prefrontal rTMS for depression: initial results from the open-label phase of a multi-site trial (OPT-TMS). *Brain Stimul*. 2009;2(2):88-92.

Aonuma S, Gomez-Tames J, Laakso I, Hirata A, Takakura T, Tamura M, Muragaki Y. A high-resolution computational localization method for transcranial magnetic stimulation mapping. *Neuroimage*. 2018;172:85-93.

Barbagallo G, Maione M, Peschillo S, Signorelli F, Visocchi M, Sortino G, Fiumanò G, Certo F. Intraoperative Computed Tomography, navigated ultrasound, 5-Amino-Levulinic Acid fluorescence and neuromonitoring in brain tumor surgery: overtreatment or useful tool combination? *J Neurosurg Sci*. 2019 Jul 11.

Barbagallo GMV, Morrone A, Certo F. Intraoperative computed tomography and awake craniotomy: a useful and safe combination in brain surgery. *World Neurosurg*. 2018;119:e159-e166.

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

Barker AT, Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation: Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. *Headache*. 2017;57(3):517-24.

Barz A, Noack A, Baumgarten P, Seifert V, Forster MT. Motor Cortex Reorganization in Patients with Glioma Assessed by Repeated Navigated Transcranial Magnetic Stimulation-A Longitudinal Study. *World Neurosurg*. 2018;112:e442-e453.

Bertoni-Freddari C, Fattoretti P, Ricciuti R, Vecchioni S, Caselli U, Paoloni R, Ducati A. Effect of age on synaptic size in human brain tissue proximal to tumor masses. *Anal Quant Cytol Histol*. 1998;20(6):517-20.

Bijsterbosch JD, Barker AT, Lee KH, Woodruff PW. Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Med Biol Eng Comput*. 2012;50(7):671-81.

Borges LSR. Diagnostic accuracy measures in cardiovascular research. *Int J Cardiovasc Sci*. 2016;29(3):218-22.

Bourdillon P, Apra C, Guénot M, Duffau H. Similarities and differences in neuroplasticity mechanisms between brain gliomas and nonlesional epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(12):2038-47.

Bourguignon M, Jousmäki V, Marty B, Wens V, Op de Beeck M, Van Bogaert P, Nouali M, Metens T, Lubicz B, Lefranc F, Bruneau M, De Witte O, Goldman S, De Tiège X. Comprehensive functional mapping scheme for non-invasive primary sensorimotor cortex mapping. *Brain Topogr*. 2013;26(3):511-23.

Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, Jabir FK, Wall RT, Hallett M. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1992;42(7):1302-6.

Brockmann S, Grummich P, Ganslandt O, Fietkau R, Semrau S. Reorganization of functional areas of the brain after brain irradiation. *J Clin Oncol*. 2011;29(12):e321-3

Brodman K. Localisation in the cerebral cortex the. *J Nervous Ment Dise*. 1910;37(12):n.i.

Bruhn H, Blystad I, Milos P, Malmström A, Dahle C, Vrethem M, Henriksson R, Lind J. Initial cognitive impairment predicts shorter survival of patients with glioblastoma. *Acta Neurol Scand*. 2022;145(1):94-101.

Bulubas L, Sabih J, Wohlschlaeger A, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. Motor areas of the frontal cortex in patients with motor eloquent brain lesions. *J Neurosurg*. 2016;125(6):1431-42

Bulubas L, Sardesh N, Traut T, Findlay A, Mizuiri D, Honma SM, Krieg SM, Berger MS, Nagarajan SS, Tarapore PE. Motor cortical network plasticity in patients with recurrent brain tumors. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:118.

Bulubas L, Sollmann N, Tanigawa N, Zimmer C, Meyer B, Krieg SM. Reorganization of Motor Representations in Patients with Brain Lesions: A Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Brain Topogr*. 2018;31(2):288-99

Butenschön VM, Ille S, Sollmann N, Meyer B, Krieg SM. Cost-effectiveness of preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation in patients with high-grade glioma. *Neurosurg Focus*. 2018 Jun;44(6):E18.

Cameron HA, Glover LR. Adult neurogenesis: beyond learning and memory. *Annu Rev Psychol*. 2015;66:53-81.

Cargnelutti E, Ius T, Skrap M, Tomasino B. What do we know about pre- and postoperative plasticity in patients with glioma? A review of neuroimaging and intraoperative mapping studies. *Neuroimage Clin*. 2020;28:102435

Carson RG, Ruddy KL, McNickle E. What do TMS-evoked motor potentials tell us about motor learning? *Adv Exp Med Biol*. 2016;957:143-157.

Chaieb L, Antal A, Paulus W. Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability. *Restor Neurol Neurosci*. 2011;29(3):167-75.

Chang EF, Potts MB, Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Barbaro NM, Berger MS. Seizure characteristics and control following resection in 332 patients with low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2008;108(2):227-35.

Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, Mills K, Rösler KM, Triggs WJ, Ugawa Y, Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2008;119(3):504-532.

Choudhri AF, Narayana S, Rezaie R, Whitehead MT, McAfee SS, Wheless JW, Boop FA, Papanicolaou AC. Same day tri-modality functional brain mapping prior to resection of a lesion involving eloquent cortex: technical feasibility. *Neuroradiol J.* 2013;26(5):548-54.

Clarkson AN, Carmichael ST. Cortical excitability and post-stroke recovery. *Biochem Soc Trans.* 2009;37(Pt 6):1412-4.

Coenen VA, Krings T, Axer H, Weidemann J, Kränzlein H, Hans FJ, Thron A, Gilsbach JM, Rohde V. Intraoperative three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system (PTV) reliably predicts true position of principal motor pathways. *Surg Neurol.* 2003;60(5):381-90.

Coenen VA, Krings T, Mayfrank L, Polin RS, Reinges MH, Thron A, Gilsbach JM. Three-dimensional visualization of the pyramidal tract in a neuronavigation system during brain tumor surgery: first experiences and technical note. *Neurosurgery.* 2001;49(1):86-92.

Conforto AB, Z'Graggen WJ, Kohl AS, Rösler KM, Kaelin-Lang A. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(4):812-9.

Conti A, Raffa G, Granata F, Rizzo V, Germanò A, Tomasello F. Navigated transcranial magnetic stimulation for "somatotopic" tractography of the corticospinal tract. *Neurosurgery.* 2014;10 Suppl 4:542-54.

Conway N, Wildschuetz N, Moser T, Bulubas L, Sollmann N, Tanigawa N, Meyer B, Krieg SM. Cortical plasticity of motor-eloquent areas measured by navigated transcranial magnetic stimulation in patients with glioma. *J Neurosurg.* 2017;127(5):981-91.

Correia MS, Neville IS, Almeida CC, Hayashi CY, Ferreira LTD, Quadros DG, Gomes Dos Santos A, Solla DJF, Marta GN, Teixeira MJ, Paiva WS. Clinical outcome assessments of motor status in patients undergoing brain tumor surgery. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;201:106420.

Costandi M. *Neuroplasticity.* Cambridge: MIT Press, 2016.

Counter SA, Borg E. Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992;85(4):280-8.

Cueva AS, Galhardoni R, Cury RG, Parravano DC, Correa G, Araujo H, Cecilio SB, Raicher I, Toledo D, Silva V, Marcolin MA, Teixeira MJ, Ciampi de Andrade D. Normative data of cortical excitability measurements obtained by transcranial magnetic stimulation in healthy subjects. *Neurophysiol Clin.* 2016;46(1):43-51.

Damiani D, Nascimento A, Pereira L. Funções corticais cerebrais – o legado de Brodmann no século XXI. *Arq Bras Neurocir.* 2020;39(4):261-70.

de Lima Oliveira M, Picarelli H, Menezes MR, Amorim RL, Teixeira MJ, Bor-Seng-Shu E. Ultrasonography during surgery to approach cerebral metastases: effect on karnofsky index scores and tumor volume. *World Neurosurg.* 2017;103:557-65.

Deng ZD, Argyelan M, Miller J, Quinn DK, Lloyd M, Jones TR, Upston J, Erhardt E, McClintock SM, Abbott CC. Electroconvulsive therapy, electric field, neuroplasticity, and clinical outcomes. *Mol Psychiatry*. 2022;27(3):1676-82.

Deng ZD, Liston C, Gunning FM, Dubin MJ, Fridgeirsson EA, Lilien J, van Wingen G, van Waarde J. Electric field modeling for transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy. 2019 Aug 28. In: Makarov S, Horner M, Noetscher G, editors. *Brain and human body modeling: computational human modeling at EMBC 2018* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 4.

Desmurget M, Bonnetblanc F, Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity. *Brain*. 2007;130(Pt 4):898-914.

Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(2):76-85.

Dixon L, Lim A, Grech-Sollars M, Nandi D, Camp S. Intraoperative ultrasound in brain tumor surgery: A review and implementation guide. *Neurosurg Rev*. 2022;45(4):2503-15.

Doan L, Manders T, Wang J. Neuroplasticity underlying the comorbidity of pain and depression. *Neural Plast*. 2015;2015:504691.

Duffau H. Brain mapping in tumors: intraoperative or extraoperative? *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 9:79-83.

Duffau H. Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagn Interv Imaging*. 2014;95(10):945-55

Duffau H. Hodotopy, neuroplasticity and diffuse gliomas. *Neurochirurgie*. 2017;63(3):259-65.

Duffau H. Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):Intro.

Duffau H. Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol*. 2005;4(8):476-86.

Duffau H. Resecting diffuse low-grade gliomas to the boundaries of brain functions: a new concept in surgical neuro-oncology. *J Neurosurg Sci*. 2015;59(4):361-71.

Duque-Parra JE. Functional neuroanatomy: the first daughter of neuroscience and the mother of neural science. *Anat Rec*. 2001;265(6):250-3.

Elias WJ, Fu KM, Frysinger RC. Cortical and subcortical brain shift during stereotactic procedures. *J Neurosurg*. 2007;107(5):983-8.

Enchev Y. Neuronavigation: geneology, reality, and prospects. *Neurosurg Focus*. 2009;27(3):E11.

Fang X, Liu M, Lu C, Zhao Y, Liu X. Current status and potential application of navigated transcranial magnetic stimulation in neurosurgery: a literature review. *Chin Neurosurg J*. 2019;5:12.

Feigl GC, Safavi-Abbasi S, Gharabaghi A, Gonzalez-Felipe V, El Shawarby A, Freund HJ, Samii M. Real-time 3T fMRI data of brain tumour patients for intra-operative localization of primary motor areas. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(6):708-15.

Fischl B, Dale AM. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(20):11050-5.

Fisicaro RA, Jost E, Shaw K, Brennan NP, Peck KK, Holodny AI. Cortical Plasticity in the Setting of Brain Tumors. *Top Magn Reson Imaging.* 2016;25(1):25-30.

Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(12):2584-96.

Forster MT, Limbart M, Seifert V, Senft C. Test-retest reliability of navigated transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurosurgery.* 2014;10 Suppl 1:51-5.

Forster MT, Senft C, Hattingen E, Lorei M, Seifert V, Szelényi A. Motor cortex evaluation by nTMS after surgery of central region tumors: a feasibility study. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(8):1351-9.

Frey D, Schilt S, Strack V, Zdunczyk A, Rösler J, Niraula B, Vajkoczy P, Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol.* 2014;16(10):1365-72.

Friendlander AH, Ettinger RL. Karnofsky performance status scale. *Spec Care Dentist.* 2009;29(4):147-8.

Fukuoka Y, Komori H, Kawabata S, Ohkubo H, Mochida K, Shinomiya K. Transcranial electrical stimulation as predictor of elicitation of intraoperative muscle-evoked potentials. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(19):2153-7.

Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):973-84.

Geddes LA. The first stimulators-reviewing the history of electrical stimulation and the devices crucial to its development. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 1994; 13(4):532-42.

George MS, Nahas Z, Kozel FA, Li X, Denslow S, Yamanaka K, Mishory A, Foust MJ, Bohning DE. Mechanisms and state of the art of transcranial magnetic stimulation. *J ECT.* 2002;18(4):170-81.

Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U, Klingberg T, Larsson J, Zilles K, Roland PE. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature.* 1996;382(6594):805-7.

Giamouriadis A, Lavrador JP, Bhangoo R, Ashkan K, Vergani F. How many patients require brain mapping in an adult neuro-oncology service?

Neurosurg Rev. 2020;43(2):729-38

Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery.* 2010;66(1):113-20.

Gritsch S, Batchelor TT, Gonzalez Castro LN. Diagnostic, therapeutic, and prognostic implications of the 2021 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system. *Cancer.* 2022;128(1):47-58.

Habibzadeh F, Habibzadeh P, Yadollahie M. On determining the most appropriate test cut-off value: the case of tests with continuous results.

Biochem Med (Zagreb). 2016;26(3):297-307.

Haddad AF, Young JS, Berger MS, Tarapore PE. Preoperative Applications of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Neurol.* 2021;11:628903.

Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature.* 2000;406(6792):147-50.

Hendrix P, Dzierma Y, Burkhardt BW, Simgen A, Wagenpfeil G, Griessenauer CJ, Senger S, Oertel J. Preoperative Navigated Transcranial Magnetic Stimulation Improves Gross Total Resection Rates in Patients with Motor-Eloquent High-Grade Gliomas: A Matched Cohort Study. *Neurosurgery*. 2021;88(3):627-636.

Hendrix P, Senger S, Griessenauer CJ, Simgen A, Schwerdtfeger K, Oertel J. Preoperative navigated transcranial magnetic stimulation in patients with motor eloquent lesions with emphasis on metastasis. *Clin Anat*. 2016;29(7):925-31.

Herbet G, Maheu M, Costi E, Lafargue G, Duffau H. Mapping neuroplastic potential in brain-damaged patients. *Brain*. 2016;139(Pt 3):829-44.

Hervey-Jumper SL, Berger MS. Maximizing safe resection of low- and high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2016;130(2):269-282.

Herwig U, Kölbl K, Wunderlich AP, Thielscher A, von Tiesenhäusen C, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Spatial congruence of neuronavigated transcranial magnetic stimulation and functional neuroimaging. *Clin Neurophysiol*. 2002;113(4):462-8.

Hillary FG, Grafman JH. Injured Brains and Adaptive Networks: The Benefits and Costs of Hyperconnectivity. *Trends Cogn Sci*. 2017;21(5):385-401.

Hızlı Sayar G, Ozten E, Tufan E, Cerit C, Kağan G, Dilbaz N, Tarhan N. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(4):311-5.

Horvath JC, Forte JD, Carter O. Evidence that transcranial direct current stimulation (tDCS) generates little-to-no reliable neurophysiologic effect beyond MEP amplitude modulation in healthy human subjects: A systematic review. *Neuropsychologia*. 2015;66:213-36.

Horvath JC, Perez JM, Forrow L, Fregni F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns. *J Med Ethics*. 2011;37(3):137-43.

Hötting K, Röder B. Beneficial effects of physical exercise on neuroplasticity and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(9 Pt B):2243-57.

Hsieh TH, Dhamne SC, Chen JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(7):1471-3.

Hübener M, Bonhoeffer T. Neuronal plasticity: beyond the critical period. *Cell*. 2014;159(4):727-37.

Huberfeld G, Trébuchon A, Capelle L, Badier JM, Chen S, Lefaucheur JP, Gavaret M. Preoperative and intraoperative neurophysiological investigations for surgical resections in functional areas. *Neurochirurgie*. 2017;63(3):142-149.

Ille S, Engel L, Albers L, Schroeder A, Kelm A, Meyer B, Krieg SM. Functional Reorganization of Cortical Language Function in Glioma Patients- A Preliminary Study. *Front Oncol*. 2019;9:446.

Ille S, Gempt J, Meyer B, Krieg SM. nTMS guidance of awake surgery for highly eloquent gliomas. *Neurosurg Focus*. 2018;45(VideoSuppl2):V9.

Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J. Transcranial magnetic stimulation--a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*. 1999;27(3-5):241-84.

Ishii M, Gallia GL. Application of technology for minimally invasive neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(4):585-94.

Ius T, Angelini E, Thiebaut de Schotten M, Mandonnet E, Duffau H. Evidence for potentials and limitations of brain plasticity using an atlas of functional resectability of WHO grade II gliomas: towards a "minimal common brain". *Neuroimage*. 2011;56(3):992-1000.

Ius T, Mazzucchi E, Tomasino B, Pauletto G, Sabatino G, Della Pepa GM, La Rocca G, Battistella C, Olivi A, Skrap M. Multimodal integrated approaches in low grade glioma surgery. *Sci Rep*. 2021;11(1):9964.

Ius T, Ng S, Young JS, Tomasino B, Polano M, Ben-Israel D, Kelly JJP, Skrap M, Duffau H, Berger MS. The benefit of early surgery on overall survival in incidental low-grade glioma patients: A multicenter study. *Neuro Oncol*. 2022;24(4):624-38.

Iversen DH, Wein W, Lindseth F, Unsgård G, Reinertsen I. Automatic Intraoperative Correction of Brain Shift for Accurate Neuronavigation. *World Neurosurg*. 2018;120:e1071-e1078.

Iyer R, Wang TA, Gillette MU. Circadian gating of neuronal functionality: a basis for iterative metaplasticity. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:164.

Jannati A, Oberman LM, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Assessing the mechanisms of brain plasticity by transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*. 2023;48(1):191-208.

Jeltema HR, Ohlerth AK, de Wit A, Wagemakers M, Rofes A, Bastiaanse R, Drost G. Comparing navigated transcranial magnetic stimulation mapping and "gold standard" direct cortical stimulation mapping in neurosurgery: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2021;44(4):1903-20.

Johnston MV. Plasticity in the developing brain: implications for rehabilitation. *Dev Disabil Res Rev*. 2009;15(2):94-101.

Julkunen P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods*. 2014;232:125-33.

Jung J, Lavrador JP, Patel S, Giamouriadis A, Lam J, Bhangoo R, Ashkan K, Vergani F. First United Kingdom Experience of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Preoperative Mapping of Brain Tumors. *World Neurosurg*. 2019;122:e1578-e1587.

Jungk C, Scherer M, Mock A, Capper D, Radbruch A, von Deimling A, Bendszus M, Herold-Mende C, Unterberg A. Prognostic value of the extent of resection in supratentorial WHO grade II astrocytomas stratified for IDH1 mutation status: a single-center volumetric analysis. *J Neurooncol*. 2016;129(2):319-28.

Kao HW, Chiang SW, Chung HW, Tsai FY, Chen CY. Advanced MR imaging of gliomas: an update. *Biomed Res Int.* 2013;2013:970586.

Keidel JL, Welbourne SR, Lambon Ralph MA. Solving the paradox of the equipotential and modular brain: a neurocomputational model of stroke vs. slow-growing glioma. *Neuropsychologia.* 2010;48(6):1716-24.

Keller SS, Highley JR, Garcia-Finana M, Sluming V, Rezaie R, Roberts N. Sulcal variability, stereological measurement and asymmetry of Broca's area on MR images. *J Anat.* 2007;211(4):534-55.

Kharkar S, Knowlton R. Magnetoencephalography in the presurgical evaluation of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2015;46:19-26.

Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003;2(3):145-56.

Kombos T, Süss O. Neurophysiological basis of direct cortical stimulation and applied neuroanatomy of the motor cortex: a review. *Neurosurg Focus.* 2009;27(4):E3.

Komori T. The 2021 WHO classification of tumors, 5th edition, central nervous system tumors: the 10 basic principles. *Brain Tumor Pathol.* 2022;39(2):47-50.

Konstantinou GN, Vigod SN, Mehta S, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. "A systematic review of non-invasive neurostimulation for the treatment of depression during pregnancy". *J Affect Disord.* 2020;272:259-268.

Korvenoja A, Kirveskari E, Aronen HJ, Avikainen S, Brander A, Huttunen J, Ilmoniemi RJ, Jääskeläinen JE, Kovala T, Mäkelä JP, Salli E, Seppä M. Sensorimotor cortex localization: comparison of magnetoencephalography, functional MR imaging, and intraoperative cortical mapping. *Radiology*. 2006;241(1):213-22.

Krieg SM, Lioumis P, Mäkelä JP, Wilenius J, Karhu J, Hannula H, Savolainen P, Lucas CW, Seidel K, Laakso A, Islam M, Vaalto S, Lehtinen H, Vitikainen AM, Tarapore PE, Picht T. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(7):1187-95.

Krieg SM, Sabih J, Bulubasova L, Obermueller T, Negwer C, Janssen I, Shiban E, Meyer B, Ringel F. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions. *Neuro Oncol*. 2014;16(9):1274-82.

Krieg SM, Sollmann N, Hauck T, Ille S, Foerschler A, Meyer B, Ringel F. Functional language shift to the right hemisphere in patients with language-eloquent brain tumors. *PLoS One*. 2013;8(9):e75403.

Krieg SM, Sollmann N, Obermueller T, Sabih J, Bulubas L, Negwer C, Moser T, Droese D, Boeckh-Behrens T, Ringel F, Meyer B. Changing the clinical course of glioma patients by preoperative motor mapping with navigated transcranial magnetic brain stimulation. *BMC Cancer*. 2015;15:231

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

Krings T, Foltys H, Reinges MH, Kemeny S, Rohde V, Spetzger U, Gilsbach JM, Thron A. Navigated transcranial magnetic stimulation for presurgical planning--correlation with functional MRI. *Minim Invasive Neurosurg.* 2001b;44(4):234-9.

Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-19.

Kumabe T, Nakasato N, Inoue T, Yoshimoto T. Primary thumb sensory cortex located at the lateral shoulder of the inverted omega-shape on the axial images of the central sulcus. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2000;40(8):393-401.

Kunesch E, Classen J, Bettag M, Kahn T, Ulrich F, Bock WJ, Freund HJ, Seitz RJ. Representational cortical plasticity associated with brain tumours: evidence from laser-induced interstitial thermotherapy. *Acta Neurol Scand.* 2003;108(3):201-8.

Lam S, Lucente G, Schneider H, Picht T. TMS motor mapping in brain tumor patients: more robust maps with an increased resting motor threshold. *Acta Neurochir (Wien).* 2019;161(5):995-1002.

Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain.* 2009;10(9):895-926.

Lavrador JP, Gioti I, Hoppe S, Jung J, Patel S, Gullan R, Ashkan K, Bhangoo R, Vergani F. Altered motor excitability in patients with diffuse gliomas involving motor eloquent areas: the impact of tumor grading. *Neurosurgery*. 2020;88(1):183-192.

Lavrador JP, Kandeel H, Patel S, Jung J, Acharya S, Giamouriadis A, Ashkan K, Bhangoo R, Vergani F. Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Patient with Cranioplasty in Situ: Safe and Accurate Procedure. *World Neurosurg*. 2019;122:176-9.

Lawrence SJD, Formisano E, Muckli L, de Lange FP. Laminar fMRI: Applications for cognitive neuroscience. *Neuroimage*. 2019;197:785-91.

Lefaucheur JP, Picht T. The value of preoperative functional cortical mapping using navigated TMS. *Neurophysiol Clin*. 2016;46(2):125-33.

Lotze M, Kaethner RJ, Erb M, Cohen LG, Grodd W, Topka H. Comparison of representational maps using functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2003;114(2):306-12.

Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, Ohgaki H, Wiestler OD, Kleihues P, Ellison DW. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.

Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, Hawkins C, Ng HK, Pfister SM, Reifenberger G, Soffietti R, von Deimling A, Ellison DW. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol*. 2021;23(8):1231-51.

Luft AR, Waller S, Forrester L, Smith GV, Whitall J, Macko RF, Schulz JB, Hanley DF. Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage*. 2004;21(3):924-35.

Luo M, Narasimhan S, Larson PS, Martin AJ, Konrad PE, Miga MI. Impact of brain shift on neural pathways in deep brain stimulation: a preliminary analysis via multi-physics finite element models. *J Neural Eng*. 2021;18(5):10.1088/1741-2552/abf066.

Lyons A, Petrucelli R. *Medicine: an illustrated history*. New York: Harry N. Abrams 1978.

Machado A, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional*. 3ª ed.. São Paulo: Atheneu, 2016.

Machetanz K, Gallotti AL, Leao Tatagiba MT, Liebsch M, Trakolis L, Wang S, Tatagiba M, Gharabaghi A, Naros G. Time-Frequency Representation of Motor Evoked Potentials in Brain Tumor Patients. *Front Neurol*. 2021;11:633224.

Magill ST, Han SJ, Li J, Berger MS. Resection of primary motor cortex tumors: feasibility and surgical outcomes. *J Neurosurg*. 2018;129(4):961-972.

Maldaun MV, Khawja SN, Levine NB, Rao G, Lang FF, Weinberg JS, Tummala S, Cowles CE, Ferson D, Nguyen AT, Sawaya R, Suki D, Prabhu SS. Awake craniotomy for gliomas in a high-field intraoperative magnetic resonance imaging suite: analysis of 42 cases. *J Neurosurg*. 2014;121(4):810-7.

Masuda F, Nakajima S, Miyazaki T, Tarumi R, Ogyu K, Wada M, Tsugawa S, Croarkin PE, Mimura M, Noda Y. Clinical effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in children and adolescents with neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Autism*. 2019;23(7):1614-29.

Mateos-Aparicio P, Rodríguez-Moreno A. The Impact of Studying Brain Plasticity. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:66.

Metman LV, Bellevich JS, Jones SM, Barber MD, Streletz LJ. Topographic mapping of human motor cortex with transcranial magnetic stimulation: Homunculus revisited. *Brain Topogr*. 1993;6(1):13-9.

Mikuni N, Miyamoto S. Surgical treatment for glioma: extent of resection applying functional neurosurgery. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2010;50(9):720-6.

Mirbagheri A, Schneider H, Zdunczyk A, Vajkoczy P, Picht T. NTMS mapping of non-primary motor areas in brain tumour patients and healthy volunteers. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(2):407-416.

Motomura K, Takeuchi H, Nojima I, Aoki K, Chalise L, Iijima K, Wakabayashi T, Natsume A. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation as preoperative assessment in patients with brain tumors. *Sci Rep*. 2020;10(1):9044.

Muir M, Patel R, Traylor J, de Almeida Bastos DC, Prinsloo S, Liu HL, Noll K, Wefel J, Tummala S, Kumar V, Prabhu S. Validation of Non-invasive Language Mapping Modalities for Eloquent Tumor Resection: A Pilot Study. *Front Neurosci*. 2022;16:833073.

Müller-Putz GR. Electroencephalography. *Handb Clin Neurol.* 2020;168:249-62.

Nabors LB, Portnow J, Ahluwalia M, Baehring J, Brem H, Brem S, Butowski N, Campian JL, Clark SW, Fabiano AJ, Forsyth P, Hattangadi-Gluth J, Holdhoff M, Horbinski C, Junck L, Kaley T, Kumthekar P, Loeffler JS, Mrugala MM, Nagpal S, Pandey M, Parney I, Peters K, Puduvalli VK, Robins I, Rockhill J, Rusthoven C, Shonka N, Shrieve DC, Swinnen LJ, Weiss S, Wen PY, Willmarth NE, Bergman MA, Darlow SD. Central Nervous System Cancers, Version 3.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2020;18(11):1537-70.

Nakagawa I, Park H, Kotsugi M, Motoyama Y, Myochin K, Takeshima Y, Matsuda R, Nishimura F, Yamada S, Takatani T, Kichikawa K, Nakase H. Diagnostic impact of monitoring transcranial motor-evoked potentials to prevent ischemic complications during endovascular treatment for intracranial aneurysms. *Neurosurg Rev.* 2021;44(3):1493-1501.

Neville IS, Gomes Dos Santos A, Almeida CC, Hayashi CY, Solla DJF, Galhardoni R, de Andrade DC, Brunoni AR, Teixeira MJ, Paiva WS. Evaluation of Changes in Preoperative Cortical Excitability by Navigated Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Brain Tumor. *Front Neurol.* 2021;11:582262.

Niu C, Zhang M, Min Z, Rana N, Zhang Q, Liu X, Li M, Lin P. Motor network plasticity and low-frequency oscillations abnormalities in patients with brain gliomas: a functional MRI study. *PLoS One.* 2014;9(5):e96850.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.

Ostrom QT, Price M, Neff C, Cioffi G, Waite KA, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2015-2019. *Neuro Oncol*. 2022;24(Suppl 5):v1-v95.

Ottenhausen M, Krieg SM, Meyer B, Ringel F. Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring: increasing safety and efficacy in glioma surgery. *Neurosurg Focus*. 2015;38(1):E3.

Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Bor-Seng-Shu E, Figueiredo EG, Teixeira MJ. Navigated transcranial magnetic stimulation in preoperative planning for the treatment of motor area cavernous angiomas. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1885-8.

Paiva WS, Fonoff ET, Marcolin MA, Cabrera HN, Teixeira MJ. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2012;8:197-201.

Paiva WS. *Avaliação da estimulação magnética transcraniana navegada no mapeamento anatômico e funcional não invasivo do córtex motor* [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2012

Paixão S, Klein R. Neuron-astrocyte communication and synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2010;20(4):466-73.

Palys V, Holloway KL. Frameless Functional Stereotactic Approaches. *Prog Neurol Surg*. 2018;33:168-86.

Pan SY, Chen JP, Cheng WY, Lee HT, Shen CC. The role of tailored intraoperative neurophysiological monitoring in glioma surgery: a single institute experience. *J Neurooncol*. 2020;146(3):459-467.

Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401.

Pascual-Leone A, Walsh V, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(2):232-7.

Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937;60(4):389-43

Penfield W. Mechanisms of voluntary movement. *Brain*. 1954;77(1):1-17.

Picart T, Herbet G, Moritz-Gasser S, Duffau H. Iterative surgical resections of diffuse glioma with awake mapping: how to deal with cortical plasticity and connectomal constraints? *Neurosurgery*. 2019;85(1):105-116.

Picht T, Frey D, Thieme S, Kliesch S, Vajkoczy P. Presurgical navigated TMS motor cortex mapping improves outcome in glioblastoma surgery: a controlled observational study. *J Neurooncol*. 2016;126(3):535-43

Picht T, Krieg SM, Sollmann N, Rösler J, Niraula B, Neuvonen T, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä JP, Deletis V, Meyer B, Vajkoczy P, Ringel F. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. *Neurosurgery*. 2013;72(5):808-19.

Picht T, Mularski S, Kuehn B, Vajkoczy P, Kombos T, Suess O. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*. 2009;65(6 Suppl):93-8

Picht T, Schmidt S, Brandt S, Frey D, Hannula H, Neuvonen T, Karhu J, Vajkoczy P, Suess O. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery*. 2011;69(3):581-8.

Picht T. Current and potential utility of transcranial magnetic stimulation in the diagnostics before brain tumor surgery. *CNS Oncol*. 2014;3(4):299-310.

Pirttimäki TM, Parri HR. Astrocyte plasticity: implications for synaptic and neuronal activity. *Neuroscientist*. 2013;19(6):604-15.

Post RM, Kimbrell TA, McCann UD, Dunn RT, Osuch EA, Speer AM, Weiss SR. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a neuropsychiatric tool: present status and future potential. *J ECT*. 1999;15(1):39-59.

Preusser M, de Ribaupierre S, Wöhrer A, Erridge SC, Hegi M, Weller M, Stupp R. Current concepts and management of glioblastoma. *Ann Neurol*. 2011;70(1):9-21.

Pridmore S, Turnier-Shea Y, Rybak M, Pridmore W. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) during pregnancy: a fetal risk factor. *Australas Psychiatry*. 2021;29(2):226-9.

Qin JB, Liu Z, Zhang H, Shen C, Wang XC, Tan Y, Wang S, Wu XF, Tian J. Grading of Gliomas by Using Radiomic Features on Multiple Magnetic Resonance Imaging (MRI) Sequences. *Med Sci Monit*. 2017;23:2168-2178.

R Core Team. R: A Language and environment for statistical computing. (Version 4.1) [Computer software]. Retrieved from <https://cran.r-project.org>. (R packages retrieved from MRAN snapshot 2022-01-01). (n.d.), 2021.

Rademacher J, Bürgel U, Geyer S, Schormann T, Schleicher A, Freund HJ, Zilles K. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain*. 2001;124(Pt 11):2232-58.

Raffa G, Conti A, Scibilia A, Cardali SM, Esposito F, Angileri FF, La Torre D, Sindorio C, Abbritti RV, Germanò A, Tomasello F. The Impact of Diffusion Tensor Imaging Fiber Tracking of the Corticospinal Tract Based on Navigated Transcranial Magnetic Stimulation on Surgery of Motor-Eloquent Brain Lesions. *Neurosurgery*. 2018a;83(4):768-82.

Raffa G, Conti A, Scibilia A, Sindorio C, Quattropani MC, Visocchi M, Germanò A, Tomasello F. Functional reconstruction of motor and language pathways based on navigated transcranial magnetic stimulation and dti fiber tracking for the preoperative planning of low grade glioma surgery: a new tool for preservation and restoration of eloquent networks. *Acta Neurochir Suppl.* 2017;124:251-61.

Raffa G, Picht T, Scibilia A, Rösler J, Rein J, Conti A, Ricciardo G, Cardali SM, Vajkoczy P, Germanò A. Surgical treatment of meningiomas located in the rolandic area: the role of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative planning, surgical strategy, and prediction of arachnoidal cleavage and motor outcome. *J Neurosurg.* 2019a:1-12.

Raffa G, Quattropani MC, Germanò A. When imaging meets neurophysiology: the value of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative neurophysiological mapping prior to brain tumor surgery. *Neurosurg Focus.* 2019b;47(6):E10.

Raffa G, Quattropani MC, Scibilia A, Conti A, Angileri FF, Esposito F, Sindorio C, Cardali SM, Germanò A, Tomasello F. Surgery of language-eloquent tumors in patients not eligible for awake surgery: the impact of a protocol based on navigated transcranial magnetic stimulation on presurgical planning and language outcome, with evidence of tumor-induced intra-hemispheric plasticity. *Clin Neurol Neurosurg.* 2018b;168:127-39.

Rahman M, Murad GJ, Mocco J. Early history of the stereotactic apparatus in neurosurgery. *Neurosurg Focus.* 2009;27(3):E12.

Ralston HJ 3rd. Untying the Gordian knot: contemporary studies of neuronal organization. *Anat Rec.* 1998;253(5):139-42.

Reinges MH, Krings T, Rohde V, Hans FJ, Willmes K, Thron A, Gilsbach JM. Prospective demonstration of short-term motor plasticity following acquired central pareses. *Neuroimage.* 2005;24(4):1248-55.

Ribas GC, Yasuda A, Ribas EC, Nishikuni K, Rodrigues AJ Jr. Surgical anatomy of microneurosurgical sulcal key points. *Neurosurgery.* 2006;59(4 Suppl 2):ONS177-210

Risholm P, Golby AJ, Wells W 3rd. Multimodal image registration for preoperative planning and image-guided neurosurgical procedures. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):197-206, viii.

Rivera-Rivera PA, Rios-Lago M, Sanchez-Casarrubios S, Salazar O, Yus M, González-Hidalgo M, Sanz A, Avecillas-Chasin J, Alvarez-Linera J, Pascual-Leone A, Oliviero A, Barcia JA. Cortical plasticity catalyzed by prehabilitation enables extensive resection of brain tumors in eloquent areas. *J Neurosurg.* 2017;126(4):1323-33.

Rizzo V, Terranova C, Conti A, Germanò A, Alafaci C, Raffa G, Girlanda P, Tomasello F, Quartarone A. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery. *Neurosci Lett.* 2014;583:136-41.

Rizzo V, Terranova C, Raffa G, Cardali SM, Angileri FF, Marzano G, Quattropiani MC, Germanò A, Girlanda P, Quartarone A. Cortical excitability and connectivity in patients with brain tumors. *Front Neurol.* 2021;12:673836.

Rogers CM, Jones PS, Weinberg JS. Intraoperative MRI for Brain Tumors. *J Neurooncol.* 2021;151(3):479-90.

Rosenstock T, Giampiccolo D, Schneider H, Runge SJ, Bährend I, Vajkoczy P, Picht T. Specific DTI seeding and diffusivity-analysis improve the quality and prognostic value of TMS-based deterministic DTI of the pyramidal tract. *Neuroimage Clin.* 2017;16:276-85.

Rosenzweig MR. Aspects of the search for neural mechanisms of memory. *Annu Rev Psychol.* 1996;47:1-32

Rösler J, Niraula B, Strack V, Zdunczyk A, Schilt S, Savolainen P, Lioumis P, Mäkelä J, Vajkoczy P, Frey D, Picht T. Language mapping in healthy volunteers and brain tumor patients with a novel navigated TMS system: evidence of tumor-induced plasticity. *Clin Neurophysiol.* 2014 Mar;125(3):526-36.

Rossi M, Gay L, Ambroggi F, Conti Nibali M, Sciortino T, Puglisi G, Leonetti A, Mocellini C, Caroli M, Cordera S, Simonelli M, Pessina F, Navarria P, Pace A, Soffietti R, Rudà R, Riva M, Bello L. Association of supratotal resection with progression-free survival, malignant transformation, and overall survival in lower-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2021b;23(5):812-26.

Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmüller J, Carpenter LL, Cincotta M, Chen R, Daskalakis JD, Di Lazzaro V, Fox MD, George MS, Gilbert D, Kimiskidis VK, Koch G, Ilmoniemi RJ, Lefaucheur JP, Leocani L, Lisanby SH, Miniussi C, Padberg F, Pascual-Leone A, Paulus W, Peterchev AV, Quartarone A, Rotenberg A, Rothwell J, Rossini PM, Santarnecchi E, Shafi MM, Siebner HR, Ugawa Y, Wassermann EM, Zangen A, Ziemann U, Hallett M; basis of this article began with a Consensus Statement from the IFCN Workshop on "Present, Future of TMS: Safety, Ethical Guidelines", Siena, October 17-20, 2018, updating through April 2020. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol.* 2021b;132(1):269-306.

Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120(12):2008-39.

Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126(6):1071-107.

Rossini PM, Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2004;15(1):263-306.

Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*. 2007;68(7):484-8.

Rotenberg A, Harrington MG, Birnbaum DS, Madsen JR, Glass IE, Jensen FE, Pascual-Leone A. Minimal heating of titanium skull plates during 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(11):2536-8.

Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation*. New York: Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014.

Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol*. 2007;24(1):31-8.

Ryalat AT. Brodmann's Brain Map; The Need for a Modern Brain Map. *J Neurol Stroke*. 2016;5(1):00165.

Sabbatini RME. The history of the electrical stimulation of the brain. *Brain e Mind Mag*. [internet] 2004 [citado em 2022 jul 20] Disponível em:http://www.cerebromente.org.br/n18/history/stimulation_i.htm

Saito T, Nemoto T, Nagase Y, Kasuya E, Sakumoto R. Development of a stereotaxic instrument for study of the bovine central nervous system. *Brain Res Bull.* 2004;62(5):369-77.

Schiavao LJV, Neville Ribeiro I, Yukie Hayashi C, Gadelha Figueiredo E, Russowsky Brunoni A, Jacobsen Teixeira M, Pokorny G, Silva Paiva W. Assessing the Capabilities of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) to Aid in the Removal of Brain Tumors Affecting the Motor Cortex: A Systematic Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2022;18:1219-35.

Schiff D, Van den Bent M, Vogelbaum MA, Wick W, Miller CR, Taphoorn M, Pope W, Brown PD, Platten M, Jalali R, Armstrong T, Wen PY. Recent developments and future directions in adult lower-grade gliomas: Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Association of Neuro-Oncology (EANO) consensus. *Neuro Oncol.* 2019;21(7):837-53.

Schramm S, Albers L, Ille S, Schröder A, Meyer B, Sollmann N, Krieg SM. Navigated transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor cortex disrupts fine motor skills in healthy adults. *Sci Rep.* 2019;9(1):17744.

Schupper AJ, Hadjipanayis C. Use of Intraoperative Fluorophores. *Neurosurg Clin N Am.* 2021;32(1):55-64.

Seidel K, Szelényi A, Bello L. Intraoperative mapping and monitoring during brain tumor surgeries. *Handb Clin Neurol.* 2022;186:133-49.

Seynaeve L, Haeck T, Gramer M, Maes F, De Vleeschouwer S, Van Paesschen W. Optimized preoperative motor cortex mapping in brain tumors using advanced processing of transcranial magnetic stimulation data. *Neuroimage Clin.* 2019;21:101657.

Shboul ZA, Chen J, M Iftexharuddin K. Prediction of Molecular Mutations in Diffuse Low-Grade Gliomas using MR Imaging Features. *Sci Rep.* 2020;10(1):3711.

Shellock FG, R&D Services Inc. MRI Safety.com. [internet] 2022 [citado em: 2022 nov 1]. Disponível em: http://www.magneticresonancesafetytesting.com/?gclid=EAlaIqobChMI9ImF99jy-wIVbEBIAB3V1g1PEAAYASAAEgIYWfD_BwE.

Siebner HR, Bergmann TO, Bestmann S, Massimini M, Johansen-Berg H, Mochizuki H, Bohning DE, Boorman ED, Groppa S, Miniussi C, Pascual-Leone A, Huber R, Taylor PC, Ilmoniemi RJ, De Gennaro L, Strafella AP, Kähkönen S, Klöppel S, Frisoni GB, George MS, Hallett M, Brandt SA, Rushworth MF, Ziemann U, Rothwell JC, Ward N, Cohen LG, Baudewig J, Paus T, Ugawa Y, Rossini PM. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul.* 2009;2(2):58-80.

Skrinjar O, Nabavi A, Duncan J. Model-driven brain shift compensation. *Med Image Anal.* 2002;6(4):361-73.

Soares JC, Mann JJ. The functional neuroanatomy of mood disorders. *J Psychiatr Res.* 1997;31(4):393-32.

Sollmann N, Bulubas L, Tanigawa N, Zimmer C, Meyer B, Krieg SM. The variability of motor evoked potential latencies in neurosurgical motor mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation. *BMC Neurosci.* 2017a;18(1):5.

Sollmann N, Fratini A, Zhang H, Zimmer C, Meyer B, Krieg SM. Associations between clinical outcome and tractography based on navigated transcranial magnetic stimulation in patients with language-eloquent brain lesions. *J Neurosurg.* 2019;132(4):1033-42.

Sollmann N, Ille S, Tussis L, Maurer S, Hauck T, Negwer C, Bauer JS, Ringel F, Meyer B, Krieg SM. Correlating subcortical interhemispheric connectivity and cortical hemispheric dominance in brain tumor patients: A repetitive navigated transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2016;141:56-64.

Sollmann N, Krieg SM, Säisänen L, Julkunen P. Mapping of Motor Function with Neuronavigated Transcranial Magnetic Stimulation: A Review on Clinical Application in Brain Tumors and Methods for Ensuring Feasible Accuracy. *Brain Sci.* 2021;11(7):897.

Sollmann N, Laub T, Kelm A, Albers L, Kirschke JS, Combs SE, Meyer B, Krieg SM. Predicting brain tumor regrowth in relation to motor areas by functional brain mapping. *Neurooncol Pract.* 2018b;5(2):82-95.

Sollmann N, Meyer B, Krieg SM. Implementing functional preoperative mapping in the clinical routine of a neurosurgical department: technical note. *World Neurosurg.* 2017b;103:94-105.

Sollmann N, Wildschuetz N, Kelm A, Conway N, Moser T, Bulubas L, Kirschke JS, Meyer B, Krieg SM. Associations between clinical outcome and navigated transcranial magnetic stimulation characteristics in patients with motor-eloquent brain lesions: a combined navigated transcranial magnetic stimulation-diffusion tensor imaging fiber tracking approach. *J Neurosurg.* 2018a;128(3):800-810.

Sollmann N, Zhang H, Fratini A, Wildschuetz N, Ille S, Schröder A, Zimmer C, Meyer B, Krieg SM. Risk Assessment by Presurgical Tractography Using Navigated TMS Maps in Patients with Highly Motor- or Language-Eloquent Brain Tumors. *Cancers (Basel).* 2020 May 17;12(5):1264.

Solomon J, Boe S, Bardouille T. Reliability for non-invasive somatosensory cortex localization: Implications for pre-surgical mapping. *Clin Neurol Neurosurg.* 2015;139:224-9.

Southwell DG, Hervey-Jumper SL, Perry DW, Berger MS. Intraoperative mapping during repeat awake craniotomy reveals the functional plasticity of adult cortex. *J Neurosurg.* 2016;124(5):1460-9.

Steinmetz H, Fürst G, Freund HJ. Variation of perisylvian and calcarine anatomic landmarks within stereotaxic proportional coordinates. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1990;11(6):1123-30.

Stultz DJ, Osburn S, Burns T, Pawlowska-Wajswol S, Walton R. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety with Respect to Seizures: A Literature Review. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2020;16:2989-3000.

Suess O, Kombos T, Kurth R, Suess S, Mularski S, Hammersen S, Brock M. Intracranial image-guided neurosurgery: experience with a new electromagnetic navigation system. *Acta Neurochir (Wien)*. 2001;143(9):927-34.

Szelényi A, Langer D, Beck J, Raabe A, Flamm ES, Seifert V, Deletis V. Transcranial and direct cortical stimulation for motor evoked potential monitoring in intracerebral aneurysm surgery. *Neurophysiol Clin*. 2007;37(6):391-8.

Tahedi M. Towards individualized cortical thickness assessment for clinical routine. *J Transl Med*. 2020;18(1):151.

Takahashi S, Jussen D, Vajkoczy P, Picht T. Plastic relocation of motor cortex in a patient with LGG (low grade glioma) confirmed by NBS (navigated brain stimulation). *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(11):2003-8.

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

Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging*. New York: Thieme Medical Publishers. 1988.

Tarapore PE, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Houde JF, Berger MS, Nagarajan SS. Language mapping with navigated repetitive TMS: proof of technique and validation. *Neuroimage*. 2013;82:260-72.

Tarapore PE, Picht T, Bulubas L, Shin Y, Kulchytska N, Meyer B, Berger MS, Nagarajan SS, Krieg SM. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clin Neurophysiol.* 2016;127(3):1895-900.

Tarapore PE, Tate MC, Findlay AM, Honma SM, Mizuiri D, Berger MS, Nagarajan SS. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg.* 2012;117(2):354-62.

Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet.* 1999;353(9171):2209.

The jamovi project. jamovi. (Version 2.3) [Computer Software]. Retrieved from <https://www.jamovi.org>. (n.d.), 2022.

Thomas NWD, Sinclair J. Image-Guided Neurosurgery: History and Current Clinical Applications. *J Med Imaging Radiat Sci.* 2015;46(3):331-342.

Thut G, Northoff G, Ives JR, Kamitani Y, Pfennig A, Kampmann F, Schomer DL, Pascual-Leone A. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clin Neurophysiol.* 2003;114(11):2071-80.

Torp SH, Solheim O, Skjulsvik AJ. The WHO 2021 Classification of Central Nervous System tumours: a practical update on what neurosurgeons need to know-a minireview. *Acta Neurochir (Wien).* 2022;164(9):2453-64.

van de Ruit M, Perenboom MJ, Grey MJ. TMS brain mapping in less than two minutes. *Brain Stimul.* 2015;8(2):231-9.

Verburg N, de Witt Hamer PC. State-of-the-art imaging for glioma surgery. *Neurosurg Rev.* 2021;44(3):1331-43.

Vernadakis A. Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol.* 1996;49(3):185-214.

Verst SM, de Castro I, Scappini-Junior W, de Melo MN, de Oliveira JR, de Almeida SS, Alvarez NRC, Sucena ACB, Barros MR, Marrone CD, Maldaun MVC. Methodology for creating and validating object naming and semantic tests used by Verst-Maldaun Language Assessment during awake craniotomies. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;202:106485.

Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, Mäkelä JP, Metsähonkala L. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochir (Wien).* 2013;155(3):507-18.

Walsh V, Cowey A. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2000;1(1):73-9.

Walsh V, Pascual-Leone A. *Transcranial magnetic stimulation: a neurochronometrics of mind.* Cambridge: MIT Press, 2003.

Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C, Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage.* 1996;3(1):1-9.

Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;108(1):1-16.

Weiss C, Tursunova I, Neuschmelting V, Lockau H, Nettekoven C, Oros-Peusquens AM, Stoffels G, Rehme AK, Faymonville AM, Shah NJ, Langen KJ, Goldbrunner R, Grefkes C. Improved nTMS- and DTI-derived CST tractography through anatomical ROI seeding on anterior pontine level compared to internal capsule. *Neuroimage Clin*. 2015;7:424-37.

Weiss Lucas C, Nettekoven C, Neuschmelting V, Oros-Peusquens AM, Stoffels G, Viswanathan S, Rehme AK, Faymonville AM, Shah NJ, Langen KJ, Goldbrunner R, Grefkes C. Invasive versus non-invasive mapping of the motor cortex. *Hum Brain Mapp*. 2020;41(14):3970-83.

Weiss Lucas C, Tursunova I, Neuschmelting V, Nettekoven C, Oros-Peusquens AM, Stoffels G, Faymonville AM, Jon SN, Langen KJ, Lockau H, Goldbrunner R, Grefkes C. Functional MRI vs. navigated TMS to optimize M1 seed volume delineation for DTI tractography. A prospective study in patients with brain tumours adjacent to the corticospinal tract. *Neuroimage Clin*. 2016;13:297-309.

Weller M, van den Bent M, Preusser M, Le Rhun E, Tonn JC, Minniti G, Bendszus M, Balana C, Chinot O, Dirven L, French P, Hegi ME, Jakola AS, Platten M, Roth P, Rudà R, Short S, Smits M, Taphoorn MJB, von Deimling A, Westphal M, Soffietti R, Reifenberger G, Wick W. EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(3):170-186.

Yanamadala J, Borwankar R, Makarov S, Pascual-Leone A. Estimates of peak electric fields induced by transcranial magnetic stimulation in pregnant women as patients or operators using an FEM full-body model. 2019 Aug 28. In: Makarov S, Horner M, Noetscher G, editors. *Brain and HUMAN body modeling: computational human modeling at EMBC 2018* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2019. Chapter 3.

Yang H, Chopp M, Weiland B, Zhang X, Tepley N, Jiang F, Schallert T. Sensorimotor deficits associated with brain tumor progression and tumor-induced brain plasticity mechanisms. *Exp Neurol*. 2007;207(2):357-67.

Yousry TA, Schmid UD, Alkadhi H, Schmidt D, Peraud A, Buettner A, Winkler P. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain*. 1997;120 (Pt 1):141-57.

Yuzaki M. New (but old) molecules regulating synapse integrity and plasticity: Cbln1 and the delta2 glutamate receptor. *Neuroscience*. 2009;162(3):633-43.

Zakaria HM, Massa PJ, Smith RL, Moharram TH, Corrigan J, Lee I, Schultz L, Hu J, Patel S, Griffith B. The reliability of identifying the Omega sign using axial T2-weighted magnetic resonance imaging. *Neuroradiol J*. 2018;31(4):345-9.

Zhang L, Yang LQ, Wen L, Lv SQ, Hu JH, Li QR, Xu JP, Xu RF, Zhang D. Noninvasively Evaluating the Grading of Glioma by Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Acad Radiol*. 2021;28(5):e137-e146.

Zhou DB, Wang SG, Wang SP, Ai HJ, Xu J. MRI compatibility of several early transition metal based alloys and its influencing factors. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2018;106(1):377-85.

Zhou HH, Kelly PJ. Transcranial electrical motor evoked potential monitoring for brain tumor resection. *Neurosurgery*. 2001;48(5):1075-80; discussion 1080-1.

Ziemann U, Paulus W, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Byblow WD, Berardelli A, Siebner HR, Classen J, Cohen LG, Rothwell JC. Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimul*. 2008;1(3):164-82.

Zilles K, Amunts K. Centenary of Brodmann's map--conception and fate. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Feb;11(2):139-45.

APÊNDICE

**Apêndice A - Questionário de rastreio de segurança para EMT
(adaptado de Rossi *et al.* (2009))**

-
1. Você tem epilepsia ou já teve alguma vez na vida uma crise convulsiva?

 2. Você já teve síncope? Se sim, descreva o episódio.

 3. Você tem problema de audição? Faz uso de algum dispositivo externo ou implantado para problemas auditivos, como implante coclear?

 4. Você está grávida ou há alguma chance de que você esteja?

 5. Você já foi submetido a alguma cirurgia neurológica? Possui algum tipo de material metálico no crânio (exceto titânio)?

 6. Você possui algum neuroestimulador implantado (exemplo: estimulador encefálico profundo, estimulador do nervo vago, estimulador cerebral epidural, estimulador medular)?

 7. Você possui marcapasso implantado?

 8. Você possui implantado algum dispositivo para infusão de fármacos?

 9. Você faz uso de alguma medicação? Se sim, liste-as.

 10. Você possui dispositivo para derivação ventriculoperitoneal?

 11. Você já foi submetido a EMT antes?
