BETTINA PINTO E SILVA MARTINS CASTRO

**Avaliação de linguagem por ressonância magnética funcional em
pacientes com epilepsia associada à esclerose mesial temporal
unilateral: correlação com avaliação clínica de linguagem**

Dissertação apresentada à Faculdade
de Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Nitrini

**São Paulo
2016**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Castro, Bettina Pinto e Silva Martins

Avaliação da linguagem por ressonância magnética funcional em pacientes com epilepsia associada à esclerose mesial temporal : correlação com avaliação clínica de linguagem / Bettina Pinto e Silva Martins Castro. -- São Paulo, 2016.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Neurologia.

Orientador: Ricardo Nitrini.

Descritores: 1.Linguagem 2.Semântica 3.Epilepsia do lobo temporal 4.Avaliação
5.Lateralidade funcional 6.Imagem por ressonância magnética 7.Neuroimagem
funcional 8.Plasticidade neuronal

USP/FM/DBD-027/16

Aos meus pais.

*Ao Luiz Fernando, amor da minha vida, por sempre estar ao meu lado e
presente quando estive ausente.*

*À Fernanda e ao Eduardo, minhas jóias, por me inspirarem e instigarem com o
entusiasmo da juventude.*

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Luiz Henrique, com admiração e profundo reconhecimento, pelo acolhimento e iniciação à pesquisa clínica, por despertar em mim o desejo pela busca do conhecimento, por acreditar, incentivar e apoiar-me todos estes anos, pelos ensinamentos, pela amizade e pelo desvelo com que me guiou e que permitiram a realização este trabalho.

Ao Professor Ricardo Nitrini, exemplo de mestria, pela acolhida e oportunidade de formação oferecidas, com profundo respeito e gratidão.

A Juliana Passos de Almeida, amiga e companheira de todos os momentos de angústia e de alegria, sem cuja tenacidade, perseverança e cooperação não teria conseguido dar conta deste trabalho.

A Cristiane Messas, pela ajuda e pela calma com que dividiu minhas dúvidas e angústias, pelo incentivo e pela amizade que muitos contribuíram para esta empreitada.

À Dra Carmen Lisa Jorge e à Dra Rosa Maria Figueiredo Valério, pela receptividade e pelo convívio profissional e pessoal, que muito me fortaleceram, e pelas valiosas sugestões ao longo da pesquisa.

Ao Dr Edson Amaro Jr e à Dra Paula Ricci Arantes, aos quais devo tudo que aprendi sobre ressonância magnética funcional, minha sincera gratidão.

À Dra Letícia Lessa Mansur, pelo incentivo incansável, pelo apoio e pelos ensinamentos que nunca mais me deixarão.

Aos Departamentos de Neurologia e Radiologia, que abriram suas portas e permitiram este estudo, pela oportunidade e ambiente primoroso de pesquisa.

À unidade de monitoração por Video-EEG sua equipe, especialmente, ao Cr Valmir Passarelli, pela maneira fácil, pronta e preparada com que sempre me atendeu e ajudou.

Ao Dr Wen Hung Tzu, que operou, com sucesso, todos os pacientes deste estudo, pela grandiosidade, dedicação e modéstia com que se relaciona com colegas e pacientes.

A Dra Clarice Listik, aluna de iniciação na época, pela impecável colaboração e dedicação ao nosso projeto, e pela maneira amável com que sempre me ajudou.

A todos os amigos e colegas do LIM44, que comigo dividiram os desafios da ressonância magnética funcional: Ana Paula Valadares, Andrea Cristina Pardini, Bruno Fraccino Pastorello, Gilson Vieira, Katerina Lukasova, Dra Maria Concepción Garcia Otaduy, Raymundo Machado de Azevedo Neto. Agradeço especialmente a Claudia Marote, Eun Joo Park, Joana Bisol Balardin, Katarine Lyra, Khallil Taverna Chaim, Lucas Lessa, Marcelo Camargo Batistuzzo, Mariana Penteado Nucci, Paulo Rodrigo Bazán, pela ajuda generosa para esclarecimento de dúvidas e pelo fornecimento de dados fundamentais para esta pesquisa.

Ao João Ricardo Sato, pelas preciosas sugestões que influenciaram este trabalho, e pelo aprendizado proporcionado.

Ao Dr Alexandre Valotta, pelo fornecimento de dados histopatológicos, muito obrigada.

Ao Carlos Morais, que com dedicação e paciência melhorou meu primário conhecimento de informática. Agradeço também ao Antonio Cesário Junior, que juntamente com Carlos Morais, Bruno Fraccino Pastorello e Khallil Taverna Chaim, tantas vezes nos socorreram quando os aparelhos não queriam funcionar.

A todos os biomédicos da ressonância magnética funcional, em particular, ao Ricardo Nunes, Daniel Medeiros, Kleber Garcia, Luciana, Rosane e Rafael, pela colaboração na coleta de dados, sem a qual o trabalho não existiria, minha gratidão.

A Flávia Figueira, amiga e vizinha, por ter desenhado todos os itens da avaliação de linguagem, pelo seu admirável talento, obrigada.

Ao Professor Marcos Fernando Lopes, do Departamento de Linguística da USP, pela seleção, tradução e orientação na adaptação de itens da avaliação de linguagem para o Português brasileiro.

A Patrícia Ramos, estatística, pela análise de dados e suporte estatístico para a realização desta pesquisa.

À enfermagem do serviço de ressonância magnética do Inrad, em especial a enfermeira Shirley, pelo atendimento aos pacientes.

Às secretárias da ressonância magnética Mara e Adelinda Arruda, pelo empenho e pela atenção.

A Thais Figueira, pela atenção e boa vontade em ajudar nos procedimentos formais.

Aos pacientes, por acreditarem nesta pesquisa e pela voluntariedade, agradeço imensamente.

Aos voluntários, pelo seu tempo e pela disponibilidade.

A todos meus amigos que já não aguentam mais ouvir falar deste trabalho.

A centenária Faculdade de Medicina da USP, pela oportunidade única e marcante, de vivenciar o mais elevado saber científico.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação 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: Serviços de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE GRÁFICOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	9
2.1 Linguagem: conceito e definições.....	9
2.1.1 Modelos de linguagem.....	10
2.1.2 Novos métodos de investigação: imagem	11
2.1.3 Novos princípios de organização da linguagem	15
2.1.4 Organização hemisférica da linguagem	17
2.2 Epilepsia, cognição e linguagem	18
2.2.1 Epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal	19
2.2.2 Alterações cognitivas na EMT.....	21
2.2.3 Linguagem na EMT.....	22
2.2.3.1 Nomeação.....	23
2.2.3.2 Fluência verbal.....	26
2.2.4 Reorganização hemisférica da linguagem na EMT	27
2.2.4.1 O papel do hipocampo na reorganização hemisférica da linguagem.....	28
2.3 Avaliação de linguagem.....	30
2.3.1 Teste de Wada	30
2.3.2 Avaliação clínica de linguagem	31
2.3.2.1 Instrumentos de avaliação.....	31
2.3.2.2 Provas de linguagem.....	34
2.3.3 Ressonância magnética funcional.....	37
2.3.3.1 Avaliação da linguagem por RM funcional	41

2.3.3.2 <i>Localização cerebral de áreas de linguagem e sua participação no processamento da linguagem</i>	42
2.3.4 Avaliação da lateralidade hemisférica da linguagem com RMf	45
2.3.4.1 <i>Índice de lateralidade</i>	45
2.3.4.2 <i>Regiões de interesse</i>	47
3 OBJETIVOS	51
3.1 Gerais	51
3.2 Específicos	51
3.3 Hipóteses	51
4 MÉTODOS	55
4.1 Desenho do estudo	55
4.2 Aspectos éticos	56
4.3 Casuística	56
4.3.1 Seleção de pacientes	56
4.3.2 Controles	59
4.4 Avaliação clínica de linguagem	60
4.4.1 Provas de linguagem	60
4.5 Exame de ressonância magnética	63
4.5.1 Protocolo de aquisição	64
4.5.1.1 <i>Posicionamento</i>	64
4.5.1.2 <i>Imagens estruturais</i>	64
4.5.1.3 <i>Imagens funcionais</i>	65
4.5.2 Paradigmas de RMf	65
4.5.2.1 <i>Apresentação dos paradigmas</i>	65
4.5.2.2 <i>Nomeação por confrontação visual</i>	66
4.5.2.3 <i>Nomeação responsiva à leitura</i>	67
4.5.2.4 <i>Geração de palavras (GP)</i>	68
4.5.2.5 <i>Dados comportamentais dos paradigmas</i>	70
4.5.3 Rotina do protocolo de RM	70
4.5.3.1 <i>Questionários</i>	70
4.5.4 Análise estatística das imagens	72
4.5.5 Seleção das áreas cerebrais de interesse	74
4.5.6 Índices de lateralidade hemisférica da linguagem	74
4.5.6.1 <i>Divisão dos pacientes de acordo com o desempenho na avaliação clínica de linguagem</i>	76

4.5.6.2 Comparação do IL-boot com as provas clínicas de linguagem	77
4.6 Análise estatística	77
5 RESULTADOS.....	81
5.1 Características demográficas dos grupos	81
5.2 Dados clínicos	82
5.3 Resultados das provas clínicas de linguagem	84
5.4 Resultados da ressonância magnética funcional	85
5.4.1 Dados comportamentais dos paradigmas	85
5.4.2 Correlação entre dados comportamentais dos paradigmas e avaliação clínica de linguagem	86
5.4.3 Análise dos questionários.....	88
5.4.3.1 VAMS	88
5.4.3.2 IDATE.....	89
5.4.4 Mapas de ativação de grupo para os três paradigmas de RMf de linguagem	90
5.4.5 Mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMTd e GCRMf.....	93
5.4.6 Índices de lateralidade	97
5.4.6.1 IL-Boot.....	97
5.4.6.2 IL-Beta.....	98
5.4.6.3 Correlação LI-boot vs. LI-beta	100
5.4.6.4 PSC - contribuição de cada hemisfério para o índice de lateralidade	101
5.4.6.5 Comparação entre IL-boot e avaliação clínica de linguagem.....	104
6 DISCUSSÃO	113
6.1 Caracterização da amostra.....	114
6.1.1 Dados clínicos	115
6.1.2 Medicação antiepiléptica	115
6.1.3 Dominância manual.....	116
6.2 Avaliação clínica de linguagem	116
6.2.1 Fluência verbal semântica e fonológica.....	119
6.2.2 Provas de nomeação.....	122
6.2.2.1 Provas de nomeação.....	123
6.2.2.2 Nomeação de verbos	124
6.2.2.3 Nomeação de nomes próprios	126
6.2.2.4 Nomeação responsiva.....	128
6.2.3 Compreensão de palavras.....	129

6.3 Ressonância magnética funcional.....	130
6.3.1 Questionários	130
6.3.1.1 <i>Inventário para depressão de Beck.....</i>	130
6.3.1.2 <i>VAMS.....</i>	130
6.3.1.3 <i>IDATE.....</i>	131
6.3.2 Dados comportamentais: correlação com resultados da avaliação clínica de linguagem	131
6.3.3 Escolha dos paradigmas	132
6.3.3.1 <i>Escolha dos paradigmas</i>	133
6.3.3.2 <i>Paradigma NCV</i>	137
6.3.3.3 <i>Paradigma GP.....</i>	143
6.3.4 Seleção de ROIs	146
6.3.5 Índices de lateralidade	146
6.3.5.1 <i>Índices de lateralidade.....</i>	147
6.3.5.1.1 <i>Pacientes EMTd.....</i>	148
6.3.5.2 <i>PSC.....</i>	150
6.3.5.3 <i>IL-boot e desempenho de linguagem dos pacientes</i>	153
6.3.5.3.1 <i>Pacientes EMTe</i>	153
6.3.5.3.2 <i>Pacientes EMTd</i>	155
6.3.6 Reorganização cerebral das redes de linguagem e desempenho linguístico	157
6.4 Reorganização cerebral das redes de linguagem e desempenho linguístico	160
6.5 Limitações do estudo.....	162
6.6 Perspectivas futuras	163
7 CONCLUSÕES	167
8 ANEXOS	171
8.1 Anexo A - Protocolo de Pesquisa Número 251/05, Aprovado pela Caspesq	171
8.2 Anexo B - Carta de aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP	172
8.3 Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	173
8.4 Anexo D - Questionário de Lateralidade	176
8.5 Anexo E - Provas de Linguagem.....	177
8.6 Anexo F - Respostas adequadas para as provas de nomeação visual de objetos e verbos da avaliação clínica de linguagem	183

8.7 Anexo G - Inventário de Depressão de Beck - BDI.....	184
8.8 Anexo H - Escala de humor visuo-analógica - VAMS.....	187
8.9 Anexo I - Inventário de Ansiedade Traço-Estado - IDATE - T.....	188
8.10 Anexo J - Localização anatômica dos clusters de acordo como atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelish para os mapas de ativação dos grupos EMTe, EMT e GCC-RMf para o paradigma NRL	190
8.11 Anexo K - Localização anatômica dos clusters de acordo como atlas estrutural IMNI e o atlas histológico Juelish para os mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMT e GCC-RMf para o paradigma NRL	193
8.12 Anexo L - Tabela mostrando os valores IL-boot dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP.....	196
8.13 Anexo M - Tabela mostrando os valores IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP.....	197
8.14 Anexo N - Correlação entre IL-boot e IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os paradigmas NRL, NCV e GP	198
8.15 Anexo O - Tabela mostrando a intensidade da ativação das ROIs em cada hemisfério dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf nos paradigmas NRL, NCV e GP	199
9 REFERÊNCIAS.....	203

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACPC	<i>Anterior Commissure, Posterior Commissure</i> , eixo da comissura anterior e comissura posterior
ANOVA	<i>Analysis of Variance</i> , análise de variância
APPS	Afasia progressiva primária semântica
APPS	Afasia progressiva primária semântica
BA	<i>Brodmann areas</i> , áreas de Brodmann
BDAE	<i>Boston Diagnostic Aphasia Examination</i> , Teste de Boston para o Diagnóstico da Afasia
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i> , dependente do nível de oxigenação sanguíneo
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CInAPCe	Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro
D	Direito
DA	Demência de Alzheimer
DAE	Drogas antiepilépticas
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i> , imagem por tensor de difusão
E	Esquerdo
EEC	Estimulação elétrica cortical
EEG	Eletrencefalograma
ELT	Epilepsia do lobo temporal
EMT	Esclerose mesial temporal
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i> , imagem ecoplanar
FDG	Flúor-deoxi-glicose
FFE	<i>Fast Field Echo</i> , eco de campo rápido
FLAIR	<i>Fluid-Attenuated Inversion Recovery</i>
FMRIB	<i>Functional MRI of the Brain</i>
FOV	Field of view, campo de visão

FSL	<i>FMRIB Software Library</i> , software do FMRIB para análise de imagens de RMf
GCC	Grupo de controle clínico
GCC-RMf	Grupo controle clínico e grupo controle de ressonância magnética funcional
GCRMf	Grupo controle de ressonância magnética funcional
GFI	Giro frontal inferior
GFM	Giro frontal médio
GFS	Giro frontal superior
GLM	<i>General Linear Model</i> , modelo linear generalizado
GP	Geração de palavras
GRE	<i>Gradient echo</i> , eco de gradiente
GTI	Giro temporal inferior
GTM	Giro temporal médio
GTS	Giro temporal superior
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemisfério Direito
HE	Hemisfério Esquerdo
HRF	<i>Hemodynamic Response Function</i> , função de resposta hemodinâmica
IAP	<i>Intra-arterial amobarbital procedure</i> , teste do amital intra-arterial
IBE	<i>Internacional Bureau for Epilepsy</i> , Birô internacional para Epilepsia
IDATE	<i>State-Trait Anxiety Inventory</i> , Inventário de Ansiedade Traço-Estado
IL	Índice de lateralidade
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i> , Liga Internacional Contra a Epilepsia
IPI	Insulto precipitante inicial
LTA	Lobectomia temporal anterior
MANCOVA	<i>Multivariate analysis of covariance</i> , análise de variância
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
NCV	Nomeação por confrontação visual

NIFTI	<i>Neuroimaging Informatics Technology Initiative</i>
NRL	Nomeação responsiva à leitura
OMS	Organização Mundial da Saúde
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> , tomografia por emissão de pósitrons
PSC	<i>Percentage Signal Change</i> , porcentagem de mudança de sinal
QI	Quociente de Inteligência
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
ROI	<i>Region of interest</i> , região de interesse
<i>SENSE</i>	<i>Sensitivity encoding</i> , sistema de aquisição paralela de imagens
T1	Tempo de relaxação longitudinal
T2	Tempo de relaxação transversal
TC	Tomografia computadorizada
TE	Tempo de eco
TI	Tempo de inversão
TR	Tempo de repetição
VAMS	<i>Visual Analog Mood Scales</i> , escala de humor visuoanalógica
<i>Voxel</i>	<i>Volume element</i> , elemento volumétrico – unidade espacial tridimensional, onde o sinal de RM foi medido

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
<	menor que
=	igual a
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
cm	centímetro
min	minuto
mm	milímetro
ms	milissegundo
s	segundo
T	Tesla

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Vista lateral do hemisfério cerebral esquerdo: Representação clássica do modelo neurobiológico de linguagem.....	10
Figura 2	Figura ilustrativa da localização de atividades relacionadas à linguagem, de acordo com Price <i>et al.</i> , 2012	14
Figura 3	Imagem RM do plano coronal de esclerose mesial temporal à esquerda	20
Figura 4	Processamentos linguísticos envolvidos na nomeação. Hamberger (2015).	25
Figura 5	Curva da função da resposta hemodinâmica. Evolução temporal da variação do sinal detectado por RM após um estímulo.....	39
Figura 6	Modelos a) funcional e b) anatômico baseados em estudos de neuroimagem da linguagem	44
Figura 7	Representação da variação do índice de lateralidade dependendo do limiar empregado. O eixo vertical representa o mapa estatístico obtido a partir de um paradigma de RMf.	46
Figura 8	Ilustração dos principais padrões de reorganização de linguagem.....	46
Figura 9	Fluxograma das diferentes etapas da avaliação pré-cirúrgica dos pacientes e da coleta de dados dos controles.....	56
Figura 10	Esquema de visualização das condições ativas e de controle dos paradigmas.....	69
Figura 11	Regiões cerebrais definidas pela segmentação do atlas <i>aparc.a2009s</i> , disponível no <i>software</i> FreeSurfer	74
Figura 12	Mapas probabilísticos da média do efeito BOLD dos grupos EMTe (n=24), EMTd (n=22) e GCRMf n=24) durante paradigmas.	92
Figura 13	Mapas probabilísticos de atividade cerebral mostrando comparação entre grupos a) EMTe > GCRMf: giros frontais médio e inferior direitos, e b) EMTd > GCRMf: giros frontais médio e inferior direitos e lóbulo parietal inferior direito. Paradigma de nomeação responsiva à leitura	94

Figura 14 Mapas probabilísticos de atividade cerebral mostrando comparação entre grupos a) EMTe > GCRMf: Giros frontais superior, médio e inferior direitos, giro do cíngulo (porção anterior), lóbulo parietal inferior direito e lóbulos parietais superiores bilaterais, e b) EMTd > GCRMf: Giros temporais médio e inferior direitos, giros frontais superior, médio e inferior direitos, giro do cíngulo (porção anterior), lóbulo parietal inferior e lóbulo parietal superior/pré-cúneus direitos. Paradigma de nomeação por confrontação visual; Paradigma de nomeação por confrontação visual 95

Figura 15 Mapas probabilísticos de atividade cerebral mostrando comparação entre grupos a) EMTe > GCRMf: lóbulo parietal inferior; b) EMTd > GCRMf: Giro pós-central esquerdo; c) EMTd > EMTe: Giro frontal médio direito e giro do cíngulo (porção anterior). Paradigma de geração de palavras. 96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características sociodemográficas dos participantes.....	82
Tabela 2	Características clínicas da epilepsia e do tratamento com DAEs dos grupos EMTd e EMTe	83
Tabela 3	Comparação do desempenho da avaliação clínica de linguagem entre os grupos EMTe, EMTd e GCC.....	85
Tabela 4	Dados comportamentais da RMf dos grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf	86
Tabela 5	Correlação entre o desempenho comportamental nos paradigmas de RMf e as provas de avaliação clínica de linguagem para os pacientes EMTe, EMTd e controles.....	87

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1	Comparação do desempenho da avaliação clínica de linguagem entre os grupos EMTe, EMTd e GCC.....	84
Gráfico 2	Resultados da pontuação do questionário VAMS pré e pós-realização do exame de RM funcional. Comparação entre pacientes EMTe, EMTd e GCRMf	89
Gráfico 3	Caracterização dos aspectos psicológicos e emocionais dos participantes	90
Gráfico 4	Valores IL-boot dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP	98
Gráfico 5	Valores IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP	99
Gráfico 6	Valores PSC dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os paradigmas NRL, NCV e GP.....	102
Gráfico 7	Valores PSC dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os paradigmas NRL, NCV e GP.....	103
Gráfico 8	Comparação entre IL-boot e as provas clínicas de linguagem dos pacientes EMTe.....	105
Gráfico 9	Comparação entre IL-boot e as provas clínicas de linguagem dos pacientes EMTd.....	108

RESUMO

Castro BPSM. *Avaliação de linguagem por ressonância magnética funcional; em pacientes com epilepsia associada à esclerose mesial temporal unilateral: correlação com avaliação clínica de linguagem* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A esclerose mesial temporal (EMT) é a principal causa de epilepsia resistente ao tratamento medicamentoso. Pacientes com EMT apresentam dificuldades no processamento semântico e fonológico de linguagem e maior incidência de reorganização cerebral da linguagem (bilateral ou à direita) em relação à população geral. A ressonância magnética funcional (RMf) permite avaliar a reorganização cerebral das redes de linguagem, comparando padrões de ativação cerebral entre diversas regiões cerebrais. **Objetivo:** Investigar o desempenho linguístico de pacientes com EMT unilateral esquerda e direita e a ocorrência de reorganização das redes de linguagem com RMf para avaliar se a reorganização foi benéfica para a linguagem nestes pacientes. **Métodos:** Utilizamos provas clínicas de linguagem e paradigmas de nomeação visual e responsiva para RMf, desenvolvidos para este estudo. Foram avaliados 24 pacientes com EMTe, 22 pacientes com EMTd e 24 controles saudáveis, submetidos a provas de linguagem (fluência semântica e fonológica, nomeação de objetos, verbos, nomes próprios e responsiva, e compreensão de palavras) e a três paradigmas de linguagem por RMf [nomeação por confrontação visual (NCV), nomeação responsiva à leitura (NRL) e geração de palavras (GP)]. Seis regiões cerebrais de interesse (ROI) foram selecionadas (giro frontal inferior, giro frontal médio, giro frontal superior, giro temporal inferior, giro temporal médio e giro temporal superior). Índices de Lateralidade (ILs) foram calculados com dois métodos: bootstrap, do programa LI-Toolbox, independente de limiar, e PSC, que indica a intensidade da ativação cerebral de cada voxel. Cada grupo de pacientes (EMTe e EMTd) foi dividido em dois subgrupos, de acordo com o desempenho em relação aos controles na avaliação clínica de linguagem. O escore $z \leq -1,5$ foi utilizado como nota de corte para dividir os grupos em pacientes com bom e com mau desempenho de linguagem. Em seguida, comparou-se o desempenho linguístico dos subgrupos ao índices IL-boot. **Resultados:** Pacientes com EMT esquerda e direita mostraram pior desempenho que controles nas provas clínicas de nomeação de verbos, nomeação de nomes próprios, nomeação responsiva e fluência verbal. Os mapas de ativação cerebral por RMf mostraram efeito BOLD em regiões frontais e temporoparietais de linguagem. Os mapas de comparação de ativação cerebral entre os grupos revelaram que pacientes com EMT esquerda e direita apresentam maior ativação em regiões homólogas do hemisfério direito em relação aos controles. Os ILs corroboraram estes resultados,

mostrando valores médios menores para os pacientes em relação aos controles e, portanto, maior simetria na representação da linguagem. A comparação entre o IL-boot e o desempenho nas provas clínicas de linguagem indicou que, no paradigma de nomeação responsiva à leitura, a reorganização funcional no giro temporal médio, e possivelmente, nos giros temporal inferior e superior associou-se a desempenho preservado em provas de nomeação. Conclusão: Pacientes com EMT direita e esquerda apresentam comprometimento de nomeação e fluência verbal e reorganização da rede cerebral de linguagem. A reorganização funcional de linguagem em regiões temporais, especialmente o giro temporal médio associou-se a desempenho preservado em provas de nomeação em pacientes com EMT esquerda no paradigma de RMf de nomeação responsiva à leitura.

Descritores: linguagem; semântica; epilepsia do lobo temporal; avaliação; lateralidade funcional; imagem por ressonância magnética; neuroimagem funcional; plasticidade neuronal.

ABSTRACT

Castro BPSM. *Functional magnetic resonance imaging language assessment in patients with epilepsy due to unilateral mesial temporal sclerosis: correlation with clinical language assessment* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

Introduction: Mesial temporal sclerosis (MTS) is the commonest cause of drug resistant epilepsy. MTS patients experience phonological and semantic processing difficulties, and increased prevalence of atypical (bilateral or right hemisphere) language dominance compared to the general population. Language reorganization can be studied with functional magnetic resonance imaging (fMRI), which allows comparison of brain activation patterns in different brain regions. Objective: To investigate performance on language tasks in patients with unilateral left and right MTS, and occurrence of atypical language dominance to determine if reorganization of language networks is beneficial to these patients' language performance. Methods: We studied twenty-four left MTS, 22 right MTS patients and 24 healthy controls. Subjects underwent language tasks (semantic and phonological fluency, object, verb, proper noun, and responsive naming, and word comprehension), and fMRI language paradigms [visual confrontation naming (VCN), reading responsive reading (RRN) and word generation (WG)]. Six regions of interest (ROI) (inferior frontal, middle frontal, superior frontal, inferior temporal, middle temporal and superior temporal gyri) were defined. Two language lateralization indexes (LI) were obtained for each ROI, one with a threshold-independent method using a bootstrap algorithm (LI-boot), and one that measures brain activation intensity in each voxel (Percentage Signal Change - PSC). Each patient group (left MTS and right MTS) was divided into two subgroups according to performance relative to controls in the language tasks. Z-score ≤ -1.5 was used as a cut-off to divide patients in good and poor language performance groups. LI-boot indexes were compared between language performance subgroups. Left and right MTS patients showed worse performance than controls in verb, proper noun, and responsive naming, and verbal fluency language tasks. fMRI activation maps showed increased BOLD signal in frontal and temporoparietal language regions. Group comparison activation maps revealed that left and right MTS patients showed increased activation in homologous right hemisphere regions compared to controls. These results were corroborated by lower LI mean values for patients compared to controls, indicating greater hemispheric language representation symmetry. Comparison between LI-boot indexes and performance in language tasks showed that functional reorganization in the middle temporal, and, possibly, inferior and superior temporal gyri was associated with preserved naming performance. Conclusion:

Left and right MTS patients display impaired naming and verbal fluency, as well as reorganization of the language network. Language network reorganization in the temporal regions, specially middle temporal gyrus, was associated with preserved naming in left MTS patients, in the responsive reading naming fMRI paradigm.

Descriptors: language; semantics; epilepsy, temporal lobe; evaluation; functional laterality; magnetic resonance imaging; functional neuroimage; neuronal plasticity.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Linguagem é a faculdade mental considerada o âmago da natureza humana (Poeppel *et al.*, 2012) e distingue o homem de outros animais. É um sistema de símbolos que relaciona diferentes representações linguísticas a um significado, formando um código cuja principal função é a comunicação (Caplan, 2002).

Do ponto de vista do desenvolvimento infantil, a linguagem é um instrumento fundamental do pensamento e da ação, age como regulador do comportamento e é um meio de acesso à informação e à cultura (Moreno-Flagge, 2013). Todos compartilhamos a capacidade de adquirir a linguagem nos primeiros anos de vida, independentemente de qualquer programa de ensino formal.

Embora linguagem e pensamento sejam muitas vezes vistos como inseparáveis, estas são funções distintas. Segundo Vygotsky, inicialmente, o pensamento não é verbal e a linguagem não é intelectual. Estas funções desenvolvem-se paralelamente, e, somente aos dois anos, o pensamento começa a tornar-se verbal e a linguagem racional. Existe uma inter-relação fundamental entre pensamento e linguagem, um proporcionando recursos ao outro (Vygotsky, 1989).

Palavra é associação entre som e significado. Gramática é o sistema que rege como os sons devem se combinar para formar a palavra. Falantes de determinada língua utilizam um conjunto finito de regras para produzir e compreender um conjunto infinito de possíveis sentenças. Estas regras constituem a gramática de uma língua e incluem os seguintes componentes (Damasio; Damasio, 1992; Price, 2000): fonemas (sons que em determinada sequência formam os morfemas), morfemas (menor unidade com significado cuja combinação forma uma palavra), léxico (conjunto de palavras de uma língua), memória semântica (conhecimento do mundo, léxico mental), memória léxico-semântica (significado conceitual das palavras), sintaxe (combinações

possíveis das palavras nas frases de acordo com a língua) e discurso (combinação das frases que formam a narração).

A linguagem depende da interação de um sistema “sensorial” de entrada e um sistema “motor” de saída. A entrada sensorial é composta predominantemente pelas vias auditivas (para a fala e sons ambientais) e visuais (para a escrita, objetos e faces), e a saída motora possibilita a articulação da fala ou a escrita (Price, 2000).

O estudo detalhado da produção da palavra começou no final dos anos 1960 com a análise dos erros de fala (Levelt, 1999). De acordo com o modelo de Levelt, 1999, a produção da palavra ocorre em três estágios principais: 1) seleção de conceitos 2) acesso e recuperação lexical da memória semântica, 3) codificação fonológica da palavra e acesso aos gestos articulatórios correspondentes (Levelt, 2001; Hagoort; Levelt, 2009). Em outras palavras, entre a intenção de produzir uma palavra e a produção desta, existem estágios que incluem a recuperação de diferentes tipos de informações das memórias semântica, sintática e fonológica, além da articulação motora da fala.

Com a intenção de observar a contribuição das regiões cerebrais envolvidas nas três etapas do modelo de Levelt, (1999), Wilson, Isenberg e Hickok (2009) investigaram a produção da palavra com paradigmas de nomeação por confrontação visual (nomeação visual) com RMf. A seleção de conceitos, incluindo processamento e reconhecimento visual da figura, ativou regiões occipitais e temporais inferiores bilaterais. O acesso e a recuperação lexical foram associados à ativação da porção posterior do giro temporal inferior e porção média do giro temporal médio esquerdos. A recuperação do código fonológico ativou os córtices auditivos primários bilateralmente e porções posteriores do giro e sulco temporal superior esquerdo (Wilson; Isenberg; Hickok, 2009; Grande *et al.*, 2012).

Não há consenso como exatamente a infraestrutura neural do córtex, sobretudo do córtex frontal inferior lateral esquerdo (área de Broca), favorece a produção dos sons. Como a linguagem é uma característica essencialmente humana, a neurobiologia da linguagem não possui um modelo animal adequado (Hagoort; Levelt, 2009). Embora as etapas para a produção de uma

palavra ocorram de maneira praticamente simultânea e inter-relacionada, a lesão cerebral acarreta diferentes prejuízos em cada uma destas funções.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Linguagem: conceito e definições

Associações entre distúrbios de linguagem e lesão cerebral despontaram, pela primeira vez, em escritos de Hipócrates datados do século V a.C. Em 1836, Marc Dax descreveu relações entre afasia e disfunções do hemisfério cerebral esquerdo (HE), mas, até sua morte, nunca publicou seus achados, que só foram conhecidos por meio de seu filho, depois que Paul Broca, na segunda metade do século XIX, publicou uma série de estudos de referência, mostrando que o HE é dominante para a linguagem. Logo depois, Carl Wernicke publicou estudo mostrando um novo tipo de afasia também decorrente de lesão no HE e prevendo corretamente a existência de vários outros (Kammerer, 2015). Ainda no final do século XIX, Déjerine (1895)¹, citado por Friederici (2011), identificou um trato de fibras que liga a área de Broca e a área de Wernicke (Figura 1).

Afasia é um distúrbio de linguagem causada por disfunção de áreas cerebrais específicas, impedindo a conversão do pensamento em linguagem (Damasio, 1992). Todos os aspectos da linguagem podem ser comprometidos nas afasias, em maior ou menor grau, dependendo do tipo e da localização da lesão responsável.

O estudo da afasia possibilitou melhor compreensão dos processos fisiopatológicos decorrentes de lesões cerebrais e teve grande influência no conhecimento atual das bases neurológicas da linguagem, como a existência de um sistema motor-articulatório e outro, conceitual (Hickok; Poeppel, 2004).

As bases neurológicas para a produção da linguagem não dependem somente das duas áreas clássicas de linguagem. Além dos estudos com lesão cerebral, estudos com RMf mostraram a participação de outras áreas no processamento da linguagem (Damasio *et al.*, 2004).

¹Dejerine, JJ. Anatomie des Centres Nerveux. Paris: Rueff et Cie, 1895.

Figura 1 - Vista lateral do hemisfério cerebral esquerdo: Representação clássica do modelo neurobiológico de linguagem. A área de Broca relaciona-se com a produção e a área de Wernicke com a percepção de linguagem. O fascículo arqueado faz a ligação entre as duas áreas.

2.1.1 Modelos de linguagem

O modelo clássico de funcionamento do cérebro e da linguagem foi referência por mais de cem anos, e baseou-se na correlação *post-mortem* entre lesões cerebrais e distúrbios de linguagem. Segundo este modelo, a linguagem estaria situada na parte posterior do giro frontal inferior (área de Broca) e na região posterior do giro temporal superior (área de Wernicke), ambas no HE (Hagoort, 2014). A área de Broca seria responsável pela produção da linguagem e lesões nesta área levariam à afasia de Broca: fala com esforço, comprometimento da articulação e da entonação melódica, discurso telegráfico, e parafasias semânticas e fonêmicas. Lesões na área de Wernicke, responsável pela percepção da linguagem, levariam às dificuldades na compreensão.

Assim, a linguagem foi estudada por muito tempo de modo simplista, sob dois aspectos: o da expressão (produção) e da recepção (compreensão) (Amunts *et al.*, 2010).

A falta de precisão anatômica, no entanto, limitou a interpretação dos estudos de distúrbios de linguagem decorrentes de lesões cerebrais. Outra limitação do modelo é a impossibilidade de se distinguir se o déficit cognitivo se associa à lesão ou à desconexão de áreas não danificadas. Pode-se afirmar apenas que a área lesada ou as conexões que passam por ela são necessárias para a função perdida (Price, 2000).

As dificuldades associadas ao modelo baseado em lesões levaram psicólogos cognitivistas a concentrar-se sobre a complexidade das funções da linguagem, deixando suas bases neurológicas de lado. Sofisticados modelos cognitivos relacionados ao processamento da linguagem foram desenvolvidos para descrever os diferentes tipos de operações envolvidas (Levelt, 1989). O sistema normal da linguagem foi dividido em subcomponentes que interagem, representados por caixas e flechas (Price, 2000).

O modelo cognitivo conexionista simplificou o anterior, reduzindo o número de componentes e aumentando as interações entre eles. Assim, um grande número de funções surgiu a partir de um número limitado de componentes altamente interativos (Price, 2000).

No final do século XX, a neuroimagem permitiu a redefinição dos modelos cognitivos do processamento normal e anormal da linguagem.

2.1.2 Novos métodos de investigação: imagem

A chegada de métodos radiológicos e isotópicos para geração de imagens de estruturas e funções cerebrais foi um avanço fundamental para a neurociência cognitiva e permitiu a confirmação *in vivo* dos achados neurofuncionais *post mortem* do século XIX.

A tomografia computadorizada (TC), introduzida no início dos anos 1970, utiliza os raios-X para mostrar estruturas do cérebro, permitindo localizar com precisão lesões cerebrais *in vivo* (Démonet; Thierry; Cardebat, 2005). No final

da mesma década, a ressonância magnética (RM), que utiliza fortes campos magnéticos e ondas de rádio, mostrou-se mais sensível na caracterização de estruturas e detecção de lesões, produzindo imagens de melhor resolução espacial. No cérebro, os sinais de RM surgem a partir da mobilidade de prótons de hidrogênio nos diferentes tecidos (Logothetis; Wandell, 2004) definindo limites entre eles (como, por exemplo, substância cinzenta e substância branca). Os métodos empregados na RM foram ampliados para a identificação de correlatos neuroanatômicos e informações funcionais concomitantes.

Imagens funcionais referem-se, em sentido restrito, à tomografia por emissão de pósitrons, conhecida pela sigla inglesa PET (*positron emission tomography*), e à ressonância magnética funcional (RMf). As duas técnicas identificam atividade cerebral por meio da medição de metabolismo ou do fluxo sanguíneo.

Os primeiros estudos com neuroimagem funcional foram feitos com PET e tarefas de linguagem. De grande importância e alcance, mostraram, pela primeira vez, a localização anatômica com precisão que excedia largamente aquela atingível com estudos de lesões cerebrais. Também foi possível estudar indivíduos saudáveis, evitando possíveis confusões causadas pelas lesões cerebrais, como a reorganização e compensação de funções linguísticas (Price, 2000, 2012).

O PET é um exame invasivo, pois injeta-se um traçador radioativo (geralmente, flúor-deoxi-glicose (FDG)) por via venosa no paciente. Além disso, é bastante demorado, caro e pouco acessível.

Os primeiros exames com RMf reproduziram os resultados do PET e confirmaram a identificação de funções cognitivas em regiões nas quais, dificilmente, ocorreriam lesões ou em que a função se encontra preservada por reorganização neural e cognitiva (Price, 2000).

A RMf é uma técnica não invasiva que utiliza a tecnologia de RM para medir atividade cerebral por mensuração de mudanças no fluxo sanguíneo cerebral. Ao contrário do modelo de lesão, a imagem funcional não se limita a regiões cerebrais danificadas, mas pode identificar áreas corticais espalhadas que sustentam diferentes aspectos cognitivos. Além disso, a RMf permite

identificar a distribuição de áreas cerebrais envolvidas em determinada função cognitiva, ainda que estas não tenham sido lesadas (Price, 2000).

A neuroimagem funcional permite mostrar os sistemas neuronais que sustentam o processamento da linguagem, integrando modelos cognitivos e mecanismos biológicos. Os novos modelos neurocognitivos empregam análise computacional para explicar funções cognitivas e a circuitaria neuronal envolvida. Além de regiões cerebrais de ambos hemisférios, fluxos e redes também estão envolvidas no processamento das funções cognitivas, de maneira integrada (Poeppel *et al.*, 2012).

Os estudos com imagens funcionais tiveram um longo alcance, pois fornecem localização anatômica com uma precisão que muito excede o atingível com os antigos estudos de lesões (Price, 2012) (Figura 2). No entanto, a metodologia não é simples e os estudos ainda tentam responder a perguntas elementares, como, por exemplo: Quais regiões do cérebro estão envolvidas na percepção e na produção da linguagem? Como o processamento da fala difere do processamento da escrita? Como é representado o significado das palavras? (Price, 2000).

Regiões do hemisfério esquerdo ativadas por tarefas orais e escritas

A	córtex audition	Auditivo	Occ	occipital
a	anterior	Auditivo	OP	operculum parietal
ASM	área suplementar motora	Visual	pOp	pars opercularis
c	caudado	Visual	pOrb	pars orbitalis
Cb	cerebelo	Ações	PósC	pós central
d	dorsal	Palavras	p	posterior
GA	giro angular	Sentenças	Préc	pré central
GFI	girofrontal inferior	Semântica	Prém	pré motor
GFM	girofrontal médio	Semântica	PUT	putamen
GFS	girofrontal superior	Integração	PT	planum temporale
GOI	giro occipital inferior	Recup. palavras	PTri	pars triangularis
GP	globus palidus	Articulatório	STS	sulco temporal superior
GSM	giro supramarginal	Pré-motor	Th	thalamus
GTI	girotemporal inferior	Sensório-motor	TO	têmporo-occipital
GTM	girotemporal médio		v	ventral
GTS	giro temporal superior		VI	lóbulo VI (mesial anterior)
JTP	junção temporoparietal		VII	lóbulo VII (lateral posterior)
m	médio			

Figura 2 - Figura ilustrativa da localização de atividades relacionadas à linguagem, de acordo com Price *et al.*, 2012. As cores indicam o tipo de tarefa ou do processamento responsável pela ativação.

2.1.3 Novos princípios de organização da linguagem

Um modelo funcional de linguagem deve apontar as estruturas e os processos subjacentes à produção e compreensão da linguagem. As estruturas são organizadas por células nervosas e múltiplas conexões entre elas. Portanto, este modelo deve tentar especificar a base orgânica da linguagem em termos de neurônios, suas conexões e seus circuitos neurais (Pulvermüller, 2002).

Novas abordagens neuroarquitetônicas fornecem informações mais detalhadas sobre subdivisões das regiões da rede de linguagem. Sua análise avançada baseia-se na densidade de diferentes tipos de neurônios no córtex, na distribuição de diferentes tipos de neurorreceptores no córtex e na subdivisão de áreas de acordo com sua conectividade com outras áreas do cérebro. Não por acaso, estas abordagens propõem uma subdivisão da própria área de Broca, associada a diferentes aspectos do processamento de linguagem (Friederici, 2011).

O número e a distribuição das regiões corticais e subcorticais subjacentes à expressão e ao processamento da linguagem mostram que este sistema é consideravelmente mais complexo e subdividido do que se pensava até então. As novas pesquisas apontam para uma neurobiologia computacional da linguagem, enfatizando as primícias representacionais e computacionais que formam a base da fala e linguagem. Definitivamente, a era das áreas de Broca e Wernicke, e o predomínio do HE ficaram para trás (Poeppel, 2014).

Compreende-se, atualmente, que a área de Broca é composta por várias sub-regiões e relaciona-se a um número maior de funções do que inicialmente se supunha, sustentando tanto linguagem como processamentos não linguísticos (Amunts *et al.*, 2010). Lesões na área de Broca prejudicam não apenas a produção da linguagem, mas também a compreensão, assim como lesões na área de Wernicke também afetam a produção de linguagem (Hagoort, 2014). A rede de linguagem no cérebro é muito mais extensa do que foi assumido no modelo clássico, e inclui não apenas regiões do HE, mas também regiões no hemisfério direito (HD) (Hagoort, 2013). Além disso, a afasia de Broca não resulta apenas do dano à área de Broca, mas também

pode decorrer de lesões que se estendem para muito além desta área. Ampliou-se o conhecimento sobre áreas envolvidas no processamento da linguagem situadas fora das regiões clássicas, incluindo regiões subcorticais (Poeppel; Hickok, 2004).

Além do avanço dos novos métodos de investigação das bases neurobiológicas do processamento da linguagem, novos modelos teóricos gerados pela linguística, psicologia cognitiva e ciências da computação se tornaram mais interessantes. As unidades de análise tornaram-se cada vez mais refinadas, partindo de amplos conceitos como “produção” versus “percepção/compreensão” da linguagem, passando pelos processamentos detalhados, como o fonológico, lexical, sintático, semântico, entre outros, até chegar a particularidades como construção, coerência e linearidade do discurso.

Baseados na ideia antiga de que deveria haver um sistema motor-articulatório e um sistema conceitual para processar a linguagem, um novo modelo de anatomia funcional foi sugerido por Hickok e Poeppel (2004). Fazendo analogia com vias já conhecidas do sistema cortical visual e fundamentados em dados eletrofisiológicos, em lesões e imagens funcionais, estes autores propõem a existência de duas vias relevantes para o processamento da linguagem: uma dorsal e outra ventral. A via dorsal seria responsável pela integração auditivo (som) - motora (articulação), mapeando sinais acústicos de fala para as redes articulatórias do lobo frontal. A via ventral seria responsável pela interface entre o som e seu significado (compreensão). O modelo assume que tanto o fluxo dorsal quanto o fluxo ventral sejam organizados de modo bilateral (Poeppel, 2014).

Técnicas de RMf e tractografia por imagem por tensor de difusão (DTI, do Inglês, *Diffusion Tensor Imaging*) mostram a via dorsal entre o giro temporal superior (GTS), regiões parietais inferiores e frontais posteriores, e a via ventral entre o GTS e áreas temporais inferiores (Hickok; Poeppel, 2004; Saur *et al.*, 2008).

2.1.4 Organização hemisférica da linguagem

A linguagem foi a primeira função cognitiva cuja dominância hemisférica pôde ser comprovada. Desde a época de Broca, sabe-se que danos a determinadas regiões do HE resultam em distúrbios de linguagem (afasias) que não ocorrem após danos ao HD. Até recentemente, as funções dominantes do HD não tinham recebido atenção e, por muito tempo, o HD foi considerado hemisfério “menor” (Mesulam, 1985).

Dax e Broca já haviam notado que alguns indivíduos tinham dominância da linguagem à direita e que, na maioria das vezes, eram canhotos. Cerca de 11% da população saudável é de canhotos e, diferentemente dos destros, apresentam organização cerebral da linguagem muito mais heterogênea (bilateral ou à direita) (Kammerer, 2015). Entre 95% e 99% dos destros, têm dominância cerebral para a linguagem no HE. Entre os canhotos, esta proporção é de 70% a 85% (Warrington; Pratt, 1981; Corballis; Badzakova-Trajkov; Häberling, 2012; Ocklenburg; Beste; Arning, 2014).

Nos anos 1960, novas fontes de informação contribuíram para a melhor compreensão da especialização hemisférica. Uma delas veio do estudo de pessoas com epilepsia, que tiveram os hemisférios desconectados por secção do corpo caloso e da comissura anterior, fornecendo a possibilidade de comparar as funções de cada hemisfério isoladamente. Outra fonte foi a utilização de escuta dicótica, que permitiu a observação da resposta de cada hemisfério em sujeitos normais. Em escuta dicótica, um item diferente é apresentado em cada ouvido ao mesmo tempo e é necessária uma resposta seguindo algum critério (Bryden, 1982; Sergent, 1987).

Vários fatores genéticos, de desenvolvimento, ambientais e patológicos, podem influenciar a lateralidade hemisférica da linguagem, porém o peso destas influências ainda é desconhecido (Springer *et al.*, 1999).

Em crianças sem alterações cerebrais, o HE começa a especializar-se em linguagem a partir dos seis anos. Recentes estudos de RMf mostram atividade cerebral em regiões perisilvianas à esquerda em crianças com 5-6 anos de idade durante o desempenho de provas de linguagem auditivas e visuais. Lesões em áreas de linguagem do HE adquiridas antes desta idade raramente

resultam em distúrbios de linguagem. Devido à grande plasticidade neuronal do cérebro jovem, o HD é capaz de assumir diferentes funções de linguagem normalmente localizadas no HE. A partir desta idade, lesões no HE poderão provocar distúrbios de linguagem permanentes, pois o HD perde progressivamente a capacidade de assumir estas funções (Vargha-Khadem, 1997; Patariaia *et al.*, 2004; Liégeois *et al.*, 2008).

A lateralidade ou representação hemisférica das funções de linguagem é de importância clínica e teórica: o grau de lateralidade é um marcador para a suscetibilidade a défices de linguagem após lesões cerebrais unilaterais. A lateralidade hemisférica das redes de linguagem é indicada por índice de lateralidade (IL). Um IL baixo indica que as funções de linguagem de um indivíduo não são estão restritas ao hemisfério dominante esquerdo, mas podem estar distribuídas entre os dois hemisférios ou concentradas no hemisfério direito. Estudo com estimulação magnética transcraniana mostrou que a linguagem de indivíduos saudáveis com baixa lateralidade foi menos afetada após lesão unilateral que a linguagem de indivíduos com forte lateralidade em um dos hemisférios, sinalizando que, em algumas pessoas, o processamento da linguagem parece ser distribuído igualmente entre os hemisférios, permitindo compensação após lesão unilateral (Knecht *et al.*, 2002).

A determinação da lateralidade da linguagem ainda é importante para a avaliação pré-operatória de pacientes com epilepsia refratária ao tratamento clínico: riscos de défices de linguagem pós-cirúrgicos relacionam-se com a lateralidade hemisférica pré-cirúrgica das funções da linguagem e devem ser investigadas (Jansen *et al.*, 2006).

2.2 Epilepsia, cognição e linguagem

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), epilepsia é o transtorno neurológico crônico mais frequente, que atinge cerca de 1 a 2% da população mundial, ou, aproximadamente, 60 milhões de pessoas (Min; Sander, 2003).

Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE) e o *Internacional Bureau for Epilepsy* (IBE), “epilepsia é um distúrbio do cérebro caracterizado por uma predisposição persistente em gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, psicológicas, cognitivas e sociais desta condição”. Uma crise epilética pode, ainda, ser definida como “ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas devido à atividade excessiva ou sincrônica neuronal anormal no cérebro” (Fisher *et al.*, 2005). Epilepsia do lobo temporal (ELT) é o tipo mais comum de epilepsia focal. Crises epiléticas focais são definidas como aquelas originadas em regiões restritas de um dos hemisférios cerebrais e cuja propagação pode envolver áreas vizinhas ou, mesmo, o hemisfério contralateral (Wang *et al.*, 2012; Kenney; Wirrell, 2014).

2.2.1 Epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal

Com base em imagens de RM e em achados histopatológicos, distinguem-se dois tipos de ELT: a ELT com hipocampo normal e a ELT associada à esclerose hipocampal, também conhecida por esclerose mesial temporal (EMT) (Figura 3), que representa, aproximadamente, 60 a 70% das epilepsias temporais (Mueller; Laxer; Scanlon, 2012). A EMT é a principal causa de epilepsia resistente ao tratamento medicamentoso em adultos e o diagnóstico mais comumente observado em programas de cirurgia de epilepsia. Caracteriza-se por atrofia do hipocampo, com alterações de sinal à RM, e perda seletiva de neurônios, evidenciada pelo exame histológico (Rogachski; Mazer, 1998).

A ressecção cirúrgica do lobo temporal afetado é uma das modalidades terapêuticas disponíveis para o tratamento da EMT. A lobectomia temporal anterior (LTA) é eficaz para pacientes com ELT resistentes à terapia medicamentosa, com taxas de controle de crises de longa duração em cerca de 60-80% dos casos. O resultado bem-sucedido depende não apenas de localização precisa do foco epilético, mas também do mapeamento e da preservação de áreas de linguagem. Localização e lateralização destas áreas

são de máxima importância para LTA no hemisfério dominante (Binder *et al.*, 2008; Wang *et al.*, 2012).

Figura 3 - Imagem RM do plano coronal de esclerose mesial temporal à esquerda. Fonte: *radiopaedia.org/Dr. Yuranga Weerakkody and Dr. Frank Gaillard et al.*

Pacientes com EMT, frequentemente, relatam história de um evento precipitante inicial, mais comumente crise epiléptica febril complicada (duração maior que 30 minutos ou crises febris focais) antes dos dois anos de idade. Em seguida ao evento, ocorre um período sem crises (período silencioso), e, após alguns anos, há o aparecimento de crises epilépticas focais, muitas vezes de difícil controle com medicação antiepiléptica (Malmgren; Thom, 2012).

O elevado grau de intratabilidade da EMT indica que se trata de síndrome epiléptica focal particularmente grave e que pode ser mais prejudicial para funções cognitivas que outras formas de epilepsia focal. O efeito da EMT não se limita a alterações dos lobos temporais, mas afeta diversas estruturas

cerebrais, podendo prejudicar o desempenho cognitivo em diversas esferas, como memória, funções executivas e linguagem. Associadamente às alterações estruturais, as modificações cerebrais relacionadas à epilepsia evocam processos de compensação, com reorganização das funções cognitivas, alterando as relações habituais entre cérebro e comportamento (Bell *et al.*, 2011b; Weber *et al.*, 2006).

2.2.2 Alterações cognitivas na EMT

O prejuízo cognitivo é uma das principais comorbidades associada às epilepsias, especialmente à EMT. Normalmente, a memória episódica é a função cognitiva mais afetada e, por isso, mais estudada (Bell *et al.*, 2011b).

A memória pode ser dividida em declarativa (memória explícita, que pode ser reproduzida verbalmente) e não declarativa (memória implícita ou inconsciente). A memória declarativa pode ainda ser subdividida em episódica, relacionada a eventos autobiográficos, e semântica, relacionada ao conhecimento do mundo (significado de palavras, objetos e conceitos) (Baddeley, 1997; Tulving; Markowitsch, 1998; Giovagnoli, 2005).

As porções mesiais dos lobos temporais, principalmente os hipocampus, são essenciais para os processos de codificação e recuperação da memória declarativa (Branco *et al.*, 2006).

No século XIX, acreditava-se que a falta de tratamento adequado para as crises epiléticas resultaria em declínio cognitivo progressivo e demência (Loring, 2010). Os estudos da cognição em pessoas com epilepsia começaram na virada do século XX, porém apenas após a introdução da cirurgia para epilepsia, na década de 1950, os investigadores tiveram acesso a pacientes com lesões mais discretas, diferentes das lesões cerebrais traumáticas causadas pela guerra (Baxendale; Thompson, 2010).

O estudo do caso de H.M., em 1953, um paciente acometido com EMT, deu o impulso necessário para a avaliação cuidadosa das funções de memória em um ambiente clínico. Submetido a ressecção temporal bilateral para o tratamento de crises epiléticas, H.M. obteve drástica redução na frequência de

crises (Scoville; Milner, 1957), mas, também, grave perda de memória anterógrada e da habilidade de formar novas memórias. O funcionamento intelectual global e a linguagem mantiveram-se preservados. Esse caso foi emblemático para a compreensão das bases neurobiológicas dos sistemas cerebrais de memória, dando o impulso necessário para a avaliação neuropsicológica minuciosa em um ambiente clínico. O caso H.M. evidenciou o papel fundamental das estruturas temporais mesiais, notadamente o hipocampo, na aquisição de novas informações (Bell *et al.*, 2011b). Além de sua importância para a memória episódica, o hipocampo é fundamental para a codificação de novas memórias, servindo como depósito temporário e facilitando a transferência destas para outras áreas corticais, em que se dá o armazenamento permanente (Squire; Zola, 1998).

Com o largo emprego da ressecção de estruturas temporais mesiais, a função do hipocampo foi mais bem compreendida.

Adicionalmente, a avaliação cognitiva em pacientes adultos submetidos a ressecções unilaterais de lobo temporal levou ao desenvolvimento da teoria do modelo de memória específica para material, com funções de memória verbal associada ao hemisfério dominante, geralmente o esquerdo, e funções de memória visual associada ao lobo temporal direito (Milner, 1968; Jones-Gotman; Milner, 1978; Jones-Gotman *et al.*, 1993; Baxendale; Thompson, 2010).

O papel do hipocampo no processamento da linguagem permanece pouco compreendido. Estudos clínicos, e de neuroimagem estrutural e funcional mostram relação entre défices de linguagem e disfunção do hipocampo em pacientes com EMT (Bartha *et al.*, 2005a, 2005b).

2.2.3 Linguagem na EMT

O conceito de memória semântica foi introduzido por E. Tulving e W. Donaldson em 1972. Memória semântica é a memória necessária para a utilização da linguagem, um dicionário mental que organiza o conhecimento sobre palavras e outros símbolos verbais, conceitos e regras para seu uso (Tulving, 1972). Frequentemente, confunde-se dificuldade de memória para

fatos com a dificuldade de encontrar as palavras desejadas, um aspecto da memória semântica.

A memória semântica e seus défices, assim como o perfil linguístico, ainda são pouco compreendidos em pacientes com EMT. Estruturas mesobasais do lobo temporal não eram incluídas nas áreas clássicas da linguagem (regiões frontais, temporais e parietais inferiores do hemisfério dominante). Portanto, não é surpreendente que as habilidades linguísticas de pacientes com EMT tenham sido pouco estudadas. A maioria dos estudos aborda a linguagem de maneira ampla, limitando-se a avaliar apenas a nomeação visual. Poucos investigam seus aspectos mais específicos (Bartha *et al.*, 2005a).

Bartha-Doering e Trinka (2014) traçaram o perfil linguístico de pacientes adultos com epilepsia baseados em revisão da literatura. O grupo de pacientes estudado não foi homogêneo e consistiu de quase 90% de pacientes com ELT (à esquerda – 49%, à direita – 33%, bilateral – 3%, não especificada – 4%). Analisando os perfis linguísticos individuais de pacientes com ELT, o estudo concluiu que, pelo menos, 17% dos pacientes apresentaram défices em mais de uma função da linguagem e as funções mais afetadas foram nomeação visual, compreensão da leitura, fala espontânea e produção de discurso. O distúrbio de linguagem não deve ser determinado a partir de um único teste de linguagem, como nomeação visual e, inversamente, a nomeação visual adequada não descarta outros défices linguísticos. É necessária a avaliação de múltiplos aspectos da linguagem para caracterizar o processamento da linguagem de pacientes com epilepsia.

2.2.3.1 Nomeação

A nomeação é o aspecto da memória semântica mais estudado na ELT resistente à medicação. Pacientes com ELT à esquerda (e) apresentam pior desempenho em provas de nomeação comparados a pacientes com ETL à direita (d) e grupo controle (Saykin *et al.*, 1995; Giovagnoli, 1999). Observou-se significativa correlação entre o desempenho em testes de nomeação e provas

de inteligência verbal, aprendizado e memória no grupo de pacientes com ELTe. Diversos estudos têm mostrado que a nomeação contribui para a aprendizagem e a memória verbal e, portanto, dificuldades de nomeação poderiam subestimar a verdadeira capacidade cognitiva de pacientes (Mayeux *et al.*, 1980; Hermann; Wyler, 1988). A dificuldade de nomear também pode ter um impacto significativo sobre outras medidas verbais, como a fluência verbal e a leitura (Busch *et al.*, 2013).

Na EMT esquerda (EMTe), a dificuldade de nomeação relaciona-se ao grau de comprometimento do hipocampo: quanto maior o dano em estruturas mesiais temporais, pior o desempenho do paciente (Bartha-Doering; Trinka, 2014). Hermann (1997) encontrou associação entre dano hipocampal e dificuldade de nomeação em pacientes com EMTe e EMT direita (d), enquanto pacientes com ELT sem esclerose hipocampal estes danos eram menos evidentes (Hermann, 1997). Oddo *et al.* (2003) também observaram dificuldades de nomeação em pacientes com esclerose de hipocampo, independentemente do lado da lesão.

Estudos com pacientes destros e EMT unilateral esquerda e direita mostraram que, nos dois grupos de pacientes, a compreensão da linguagem depende mais do envolvimento do hipocampo esquerdo que do hipocampo direito. Em indivíduos saudáveis, o hipocampo estaria envolvido na recuperação de palavras, fortalecendo a hipótese de que o hipocampo teria papel importante no resgate da memória semântica (Bartha *et al.*, 2005b).

O desempenho das funções da linguagem é um dos melhores indicadores do desempenho após cirurgia. Subestimar funções de linguagem antes da cirurgia pode levar à avaliação imprecisa de risco cognitivo pós-cirúrgicos. Portanto, a natureza e a gravidade da anomia devem ser cuidadosamente avaliadas, particularmente em pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia, e todos os resultados cognitivos verbais devem ser interpretados com cautela (Busch *et al.*, 2013).

A nomeação visual também pode ser influenciada pela categoria semântica. Damasio *et al.* (1996) propuseram que o polo temporal esquerdo seria responsável pela nomeação de nomes próprios, a região temporal mesoinferior esquerda daria sustento à nomeação de seres vivos, enquanto

regiões temporais mais posteriores desempenhariam papel fundamental na nomeação de objetos (Damasio *et al.*, 1996b). Isto foi evidenciado após lobectomia temporal esquerda, que provocou dificuldades de nomeação, principalmente de seres vivos (Strauss *et al.*, 2000).

Análise linguística qualitativa das dificuldades de nomeação de pacientes com EMT mostrou que estas, frequentemente, apresentam o fenômeno de ponta de língua, incapacidade passageira de recuperar uma palavra, sabendo que ele está no léxico mental, pois os pacientes são capazes de fornecer informações semânticas adequadas sobre a palavra pretendida e beneficiam-se de pistas fonológicas. Estas características contribuem para a teoria que sustenta que a origem dos erros de nomeação destes pacientes seria uma dificuldade pós-semântica na recuperação lexical ou acesso à representação fonológica da palavra (Figura 4) (Trebuchon-Da Fonseca *et al.*, 2009; Bartha-Doering; Trinka, 2014; Hamberger, 2015). Outros autores argumentam que estes pacientes também apresentam dificuldades de definição de palavras e, por isso, a dificuldade de nomeação também estaria ligada à perda do conhecimento semântico (Bell; Hermann; Woodard, 2001). Além disso, a dificuldade de aprendizado verbal, bem conhecido nos pacientes com ELTe, seria consistente com redução no conhecimento semântico, levando a distúrbios no emprego de palavras e conceitos (Seidenberg *et al.*, 1993; Hamberger, 2015).

Figura 4 - Processamentos linguísticos envolvidos na nomeação. Hamberger (2015).

Para comparação, a anomia nas demências semânticas não é facilitada por pistas, indicando que o prejuízo não está na recuperação da forma fonológica da palavra, mas na perda do conhecimento do significado das palavras, resultado da deterioração da memória semântica (Jefferies; Patterson; Ralph, 2008).

Estudos com grandes grupos de pacientes com lesões neurológicas e indivíduos saudáveis, juntamente com achados de neuroimagem funcional, sugerem que o sistema semântico é distribuído de forma bilateral com predomínio no hemisfério esquerdo (dominante). Regiões importantes envolvidas no processamento semântico do cérebro incluem regiões temporais médias e inferiores, regiões parietais posteriores inferiores e o giro angular (Hickok; Poeppel, 2004; Hamberger; Miozzo, 2015).

2.2.3.2 Fluência verbal

Outro aspecto alterado na memória semântica de pacientes com EMT é a fluência verbal. Pacientes com EMT tendem a produzir menos palavras em provas de fluência verbal que controles saudáveis. Nos pacientes com EMT, o problema pode relacionar-se à falha na consolidação de novas memórias (Gleissner; Elger, 2001; Kempler; Goral, 2008).

Em um estudo em nosso meio Messas, Mansur e Castro (2008) investigaram aspectos da memória semântica da linguagem em pacientes com EMT unilateral esquerda e direita refratária à medicação, em processo de avaliação para cirurgia para epilepsia no HC-FMUSP. Foram investigados fluência verbal, nomeação visual, nomeação responsiva, definição e compreensão de palavras. O resultado mostrou que os dois grupos de pacientes (EMTe e EMTd) tiveram desempenho inferior ao grupo controle nas provas de memória semântica. Pacientes com EMTe obtiveram desempenho inferior aos pacientes com EMTd. Os autores concluíram que: 1) as dificuldades dos pacientes com EMT, principalmente aqueles com lesão à esquerda (hemisfério dominante) não se limitam à memória episódica, mas atingem também a memória semântica; 2) dificuldades de memória semântica,

muitas vezes pouco valorizadas nestes pacientes, devem ser diferenciadas das dificuldades de memória episódica; 3) como a memória semântica tem papel fundamental na sustentação do conhecimento, distúrbios deste sistema podem também influenciar a memória episódica (Messas; Mansur; Castro, 2008).

Os pacientes têm consciência dos défices de memória semântica e percebem que estas dificuldades afetam sua qualidade de vida e sua colocação no mercado de trabalho. A integridade dos sistemas de produção e expressão da linguagem é fundamental para o desempenho da aprendizagem e da memória semântica. Prejuízo das habilidades linguísticas tem efeitos a longo prazo sobre a vida pessoal, social e profissional dos pacientes (Bartha-Doering; Trinka, 2014).

2.2.4 Reorganização hemisférica da linguagem na EMT

Pacientes destros com EMT no hemisfério dominante apresentam, mais frequentemente, representação atípica da linguagem (bilateral ou predominantemente à direita) do que pessoas saudáveis (Springer *et al.*, 1999; Hamberger; Cole, 2011; Stewart *et al.*, 2014)

A organização cerebral da linguagem nas epilepsias começou a ser estudada com procedimentos que interrompiam a fala, como teste amobarbital intracarotídeo ou teste de Wada (IAP – do Inglês, *intra-arterial amobarbital procedure*) e pela estimulação elétrica cortical (EEC). Mais recentemente, procedimentos de ativação de áreas de linguagem, como fMRI e outras técnicas de neuroimagem, vêm sendo utilizadas. Ambos procedimentos mostram que a representação atípica da linguagem ocorre em, aproximadamente, 5% da população saudável e em torno de 20% dos pacientes cuja zona epileptogênica se localiza no HE (Springer; Binder; Hammeke, 1999; Janszky *et al.*, 2003; Weber *et al.*, 2006; Rathore *et al.*, 2009).

Como a epilepsia é uma desordem heterogênea, a maioria dos trabalhos envolvendo organização cerebral da linguagem tem sido feito com pacientes com ELT. Estes pacientes, que serão submetidos a tratamento cirúrgico para

epilepsia refratária, representam o maior e mais homogêneo subgrupo para avaliação, lateralização e localização da linguagem.

Diferentemente de perturbações abruptas dos circuitos estabelecidos de linguagem como aquelas causadas por acidente vascular cerebral (AVC) ou lesão cerebral traumática, os distúrbios de progressão lenta devido a atividade epilética crônica podem, durante o desenvolvimento da linguagem, transferir seus circuitos para o HD ou redirecioná-los para outras áreas do HE dominante (Hamberger; Cole, 2011). A reorganização hemisférica da linguagem permite o seu restabelecimento por meio de recrutamento de um circuito neural homólogo do hemisfério não afetado.

Diferenças individuais na reorganização da linguagem tornam algumas pessoas mais capazes do que outras para recuperar a linguagem após lesões cerebrais. Além da localização da lesão, são importantes presença/ausência de esclerose hipocampal, idade de início das crises, duração da epilepsia, lateralidade hemisférica e frequência das crises, frequência e a localização da atividade interictal, quantidade e duração do tratamento farmacológico. A ocorrência simultânea de foco epilético à esquerda e preferência pelo uso da mão esquerda são os mais fortes indicadores de representação atípica da linguagem (Bell; Hermann; Woodard, 2001; Knecht *et al.*, 2002; Janszky *et al.*, 2003; Stewart *et al.*, 2014).

2.2.4.1 O papel do hipocampo na reorganização hemisférica da linguagem

O mecanismo fisiopatológico subjacentes a maior incidência de representação atípica da linguagem relacionada a lesões no HE ainda não é bem compreendido. Estudo com RMf em crianças que não apresentavam défices de linguagem, mostra que lesões na área de Broca não foram associadas a atividade cerebral no HD. Já lesões nas proximidades ou no hipocampo esquerdo mostraram atividade de linguagem no HD ou bilateral, indicando que o hipocampo e estruturas do lobo temporal medial exerçam ação na determinação da representação da linguagem (Knecht; Liégeois *et al.*, 2004).

Outro estudo com maior número de pacientes adultos mostrou que houve maior deslocamento de áreas relacionadas à linguagem para o hemisfério direito naqueles com lesão no hipocampo esquerdo. Este deslocamento não foi observado nos pacientes com lesões frontais e temporais esquerdas, nem no grupo controle, sugerindo, mais uma vez, que o hipocampo é estrutura fundamental para a lateralização da linguagem, e que danos ao hipocampo esquerdo afetam a lateralização da linguagem das áreas frontais e temporais (Weber *et al.*, 2006).

A transferência da linguagem para o HD e a alteração das redes de linguagem pode resultar em rebaixamento no desempenho de funções linguísticas, principalmente, da nomeação. No entanto, o risco no declínio da nomeação mostrou-se mais baixo em pacientes com ELT com esclerose hipocampal em relação àqueles sem esclerose hipocampal. A preservação da capacidade de nomeação nos pacientes com esclerose hipocampal pode ser atribuída, pelo menos em parte, à reorganização intra-hemisférica para regiões temporais posteriores e inferiores, provocada pelo hipocampo não funcional (Hamberger *et al.*, 2007).

Binder *et al.* (2008) mostraram que um importante “preditor” de declínio da memória semântica após LTA esquerda seria o desempenho do indivíduo em testes de linguagem antes da cirurgia. Pacientes que mostravam bom desempenho nos testes pré-operatórios tenderam a apresentar maiores declínios na memória semântica. Uma possível explicação para esse fenômeno seria que sujeitos com melhor desempenho pré-cirúrgico teriam mais funções de linguagem para perder, pois mantiveram a memória semântica no lobo temporal esquerdo, apresentando, portanto, menor lateralização da linguagem e maior risco de perda funcional após LTA esquerda (Helmstaedter *et al.*, 1997; Binder *et al.*, 2008; Bell *et al.*, 2011b).

Outros estudos identificaram a idade do início das crises um “preditor” de défices de linguagem após LTA esquerda. A idade mais precoce no início da epilepsia associa-se a pior desempenho linguístico no período pré-operatório, porém, a menor declínio da linguagem após a cirurgia. O início mais tardio de crises associa-se a melhor desempenho de linguagem no período pré-operatório, porém maior declínio no pós-operatório. O acometimento mais

precoce do hipocampo e as decorrentes crises epilépticas levariam à reorganização da linguagem com efeito “protetor” para o declínio pós-operatório (Bell; Hermann; Woodard, 2001).

2.3 Avaliação de linguagem

2.3.1 Teste de Wada

Embora a EEC intraoperatória seja considerada padrão-ouro para mapeamento funcional do córtex durante cirurgias ablativas, existem limitações quanto à avaliação intraoperatória da dominância da linguagem devido ao limitado espaço de exposição cerebral e à dificuldade de cooperação do paciente.

O teste de Wada ainda é considerado o padrão-ouro para a determinação da lateralidade hemisférica da linguagem pré-operatória (Zacà *et al.*, 2012). Introduzido por Juhn Wada em 1948, é utilizado para determinar a lateralidade hemisférica da linguagem e prever o risco de declínio cognitivo pós-operatório em pacientes com ELT (Baxendale *et al.*, 2008). Inicialmente, este procedimento foi usado para a linguagem, mas, alguns anos depois, também começou a ser empregado para determinar a lateralidade hemisférica da memória.

O procedimento consiste em injetar uma dose de amobarbital em uma das artérias carótidas internas e anestesiar um dos hemisférios cerebrais, enquanto o outro é testado com tarefas de linguagem e memória. Inicia-se com o hemisfério lesionado, simulando o efeito da cirurgia, para determinar se o hemisfério contralateral é capaz de exercer funções de linguagem e memória. Ao injetar-se o anestésico do lado contralateral à lesão, avalia-se a capacidade do hemisfério lesado em ainda exercer estas funções (Loring, 2010; Hamberger; Cole, 2011; De Ribaupierre; Wang; Hayman-Abello, 2012).

A vantagem do teste de Wada é o seu poder lateralizatório de avaliar linguagem em um só hemisfério sem influência do outro. Por outro lado, o teste de Wada não traz nenhuma informação sobre a localização de áreas cerebrais

envolvidas no processamento da linguagem, nem sobre a reorganização intra-hemisférica da linguagem (Hamberger; Cole, 2011). O teste de Wada tampouco avalia a interação entre os hemisférios nas funções de linguagem.

O teste de Wada vem sendo questionado por ser é um procedimento invasivo, com risco de complicações, relatadas em até 11,6% dos pacientes (Loddenkemper; Morris; Möddel, 2008), que incluem acidentes vasculares cerebrais, ataques isquêmicos transitórios, dissecação da artéria carótida, convulsões, hemorragias, reações alérgicas e infecções. Considerações éticas, protocolos não padronizados, variações entre os procedimentos nos diversos centros e diferenças na apresentação dos estímulos e dos critérios de desempenho no teste dificultam a comparação dos resultados de diferentes serviços (Loddenkemper *et al.*, 2007). Ademais, o teste de Wada é desconfortável para o paciente e seu custo é bastante elevado (Zacà *et al.*, 2012).

Apesar de suas desvantagens, o teste de Wada ainda é considerado a técnica padrão-ouro para avaliar a representação hemisférica da linguagem pré-operatória (Zacà *et al.*, 2012).

2.3.2 Avaliação clínica de linguagem

2.3.2.1 Instrumentos de avaliação

Prejuízo nos diversos aspectos de produção e compreensão da linguagem, como anomias, agramatismos, dificuldades sintáticas e lexicais, alterações da prosódia e da pragmática, e distúrbios relacionados, como apraxias, discalculias e disartrias, devem ser avaliados em um exame de linguagem. As baterias de exames avaliam estes aspectos com provas que envolvem articulação da fala, discurso oral, leitura, escrita, cálculo, nomeação, repetição, fluência, compreensão auditiva, entre outras (Pagliarin; Oliveira; Silva, 2013).

No Brasil, há poucas ferramentas clínicas para avaliação da linguagem adaptadas à diversidade sociolinguístico-cultural da população. Os instrumentos mais utilizados são Teste de Nomeação de Boston, Teste de Fluência Verbal Semântica, Teste de Vocabulário por Imagens Peabody e Teste Token, a maioria apenas traduzida para o Português Brasileiro (Serafini *et al.*, 2008).

Internacionalmente, o *Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE)* (Goodglass; Kaplan, 1984) é um dos instrumentos mais utilizados e, recentemente, foi traduzido e adaptado para o Português Brasileiro (Radanovic; Mansur, 2002; Radanovic; Mansur; Scaff, 2004). No entanto, não há, ainda, baterias de linguagem que sejam específicas para os pacientes com epilepsia.

Para avaliar a linguagem de pacientes com epilepsia, os testes mais empregados nos centros internacionais são o *BDAE*, o Teste de Nomeação de Boston e o *Aachener Aphasie Test (AAT)*, que foi traduzido para várias línguas.

A linguagem dos pacientes com EMT é avaliada com exames elaborados para avaliar pacientes afásicos ou com doenças neurodegenerativas, cujas dificuldades linguísticas são muito mais evidentes que a dos pacientes com epilepsia. Os distúrbios de linguagem encontrados nos pacientes com EMT é bastante sutil e afeta o sistema de armazenamento, organização e processamento de informações. As dificuldades decorrentes manifestam-se como dificuldade para expressão de ideias, muitas vezes, não detectadas pelas baterias de linguagem habitualmente utilizadas. As provas existentes são pouco sensíveis para a detecção das queixas apresentadas pelos pacientes com ELT. Testes de linguagem para estes pacientes deveriam ser capazes de captar as alterações de sua produção linguística, além de serem adaptados e validados para o Português Brasileiro.

O conhecimento do perfil de linguagem do paciente com EMT requer informações sobre habilidades de compreensão auditiva de palavras e frases, compreensão de leitura, leitura oral, escrita, repetição de palavras e frases, fala espontânea e comportamento comunicativo. Contudo, a avaliação de diferentes aspectos de linguagem é raramente relatada em estudos sobre o funcionamento cognitivo na epilepsia. Conhecer este perfil é importante, por

exemplo, para diferenciar dificuldades de memória semântica de falhas na memória episódica. Outras características discursivas, como perseveração, prolixidade e formulação imprecisa, podem ser erroneamente interpretadas como baixa escolaridade ou rebaixamento cognitivo, com impacto negativo em relações sociais e profissionais (Bartha-Doering; Trinko, 2014).

Diversos quadros neurológicos que envolvem a mesma circuitaria cerebral do lobo temporal acometida na EMT contribuíram para a investigação do sistema semântico, como a doença de Alzheimer e a afasia progressiva primária semântica (APPS) (Kempler; Goral, 2008). Pacientes com epilepsia temporal relacionada a estruturas mesiais contribuem de forma única para o conhecimento da linguagem, pois permitem estudos em uma população jovem e relativamente homogênea, com lesão isolada em estrutura fundamental para o processamento da linguagem e da memória semântica (Hamberger; Cole, 2011).

As dificuldades destes pacientes devem ser examinadas com bateria de testes de linguagem que investigue o acesso, a organização e o resgate de informações do sistema semântico. Além do teste de nomeação visual, muitas vezes, o único utilizado, testes como fluência verbal, definição de palavras e compreensão também devem fazer parte da bateria para explorar amplamente a memória semântica e linguagem.

Messas, Mansur e Castro (2006) elaboraram uma bateria de linguagem para a avaliação de pacientes com EMT refratária à medicação, em processo de avaliação para cirurgia na unidade de epilepsia do HC-FMUSP. Esta bateria incluiu provas para avaliação da memória semântica, como nomeação visual, nomeação responsiva, provas de definição e de compreensão de palavras, fluência verbal fonêmica e semântica, bem como provas para avaliar memória episódica verbal, como recontagem de histórias (imediate e tardia) e aprendizagem de palavras. Os resultados, obtidos com o estudo de 19 pacientes (10 com EMTe e 9 com EMTd), mostraram comprometimento de conhecimento semântico nos dois grupos, comparados ao grupo de 22 controles saudáveis.

2.3.2.2 Provas de linguagem

Para análise aprofundada de diferentes aspectos do conhecimento semântico, pesquisadores têm adotado a prática de testar o mesmo aspecto linguístico com diversas provas.

Nomeação por confrontação visual: esta prova é amplamente utilizada para investigar o resgate de informações do sistema semântico. Ao nomear um objeto, compreendemos, categorizamos, classificamos e comunicamos o que estamos observando (Krishnan *et al.*, 2014). A nomeação visual é um processo cognitivo complexo que, antes do início da fala, envolve o reconhecimento visual do objeto apresentado ou da figura apresentada, acesso ao significado do objeto e à forma/imagem auditiva correta da palavra, e, finalmente, a programação motora e a preparação para articulação da palavra (Indefrey; Levelt, 2004; Liljeström *et al.*, 2014). Fatores como idade de aquisição e frequência do uso do item lexical, bem como o nível de escolaridade interferem no desempenho da prova.

A categoria gramatical, como substantivos e verbos, também importa para o processamento da linguagem. Os substantivos são adquiridos antes dos verbos no processo de desenvolvimento de linguagem da criança, pois objetos são mais facilmente representados de modo concreto (Spezzano; Mansur; Radanovic, 2013). Estudos em pacientes com lesão cerebral mostraram que estas categorias podem ser prejudicadas de maneira seletiva. Estudos de neuroimagem funcional mostram que as duas classes gramaticais ativam circuitos neuronais distintos: giro fusiforme anterior esquerdo para substantivos e córtex pré-frontal esquerdo, lóbulo parietal superior esquerdo e giro temporal superior esquerdo para verbos (Scott, 2006).

Estruturas neocorticais frontotemporoparietais esquerdas participam ativamente da nomeação, como se observa nos vários tipos de afasia (Goodglass; Kaplan, 1984). Entretanto, a participação de estruturas temporais mesiais em provas de nomeação normalmente não era considerada. Para Mesulam (1985), as informações já consolidadas ao longo da vida, como nome das cores e significado das palavras, são processadas em estruturas

neocorticais do HE e apenas as informações novas são processadas pelas estruturas hipocampais.

Nomeação responsiva: uma abordagem alternativa à prova de nomeação visual é a prova de nomeação responsiva ou por confrontação auditiva. Nesta prova, o indivíduo ouve a definição de um objeto e deve nomeá-lo. Hamberger *et al.* (2001) compararam o desempenho de pacientes com EMTe e EMTd nestas duas provas de nomeação e mostraram que pacientes com EMTe tiveram maior dificuldade na nomeação responsiva. Esta dificuldade também se mostrou maior em relação a pacientes com ELT sem esclerose de hipocampo. Os autores atribuíram este achado às distintas áreas cerebrais envolvidas em cada prova, pois a nomeação responsiva utiliza áreas temporais anteriores, as mesmas afetadas na EMT. Já a nomeação visual utiliza áreas temporais posteriores (Hamberger, 2015; Hamberger *et al.*, 2001).

A dificuldade de nomear foi relacionada à disfunção do hipocampo em vários estudos que associaram esta estrutura ao processo de resgate lexical (Sawrie *et al.*, 2000). Na revisão de Bartha-Doering; Trinka (2014), 75% dos pacientes com ELTe e 19% dos pacientes com ELT à direita (d) apresentaram distúrbios na nomeação responsiva.

A nomeação visual e a nomeação responsiva envolvem os mesmos processos cognitivos: reconhecimento do estímulo visual ou compreensão da definição de um conceito familiar; acesso ao significado do objeto ou ao seu conceito no sistema semântico; recuperação da representação lexical e acesso à forma fonológica da palavra no sistema lexical; por fim, o planejamento motor que leva à articulação da palavra (Deleon; Gottesman; Kleinman, 2007).

Fluência verbal ou geração de palavras: prova comumente utilizada para investigar linguagem, demanda o resgate rápido de palavras atendendo a critérios semânticos (por ex.: gerar palavras de uma certa categoria semântica, como animais ou frutas) ou fonológicos (por ex.: gerar palavras que comecem com um determinado fonema, como *m* ou *p*). O desempenho é medido pelo número total de palavras gerados em 60 segundos.

As provas de fluência verbal também têm sido usadas para avaliar funções executivas: além de acessar o léxico mental, é necessário sustentar a atenção, selecionar e não repetir palavras. Recentemente, um estudo comprovou que o processamento de linguagem é componente essencial para esta tarefa, tanto para critério fonológico quanto para critério semântico (Whiteside *et al.*, 2016).

Os critérios semânticos e fonológicos para a busca da palavra dependem de processamentos e substratos neurais diferentes: a fluência semântica é mais dependente de regiões do lobo temporal e a fluência fonológica, mais de regiões do lobo frontal (Troyer *et al.*, 1998). Pacientes com lesão hipocampal geraram menos palavras na fluência semântica do que na fluência fonológica. Pacientes sem lesão hipocampal não apresentaram este padrão, sugerindo influência do acometimento do hipocampo no declínio da fluência verbal semântica. Em pacientes com ELTe, a fluência verbal mostrou-se prejudicada independentemente de dano ao hipocampo. Em pacientes com ELTd, a fluência verbal mostrou-se prejudicada apenas na presença de dano hipocampal (Gleissner; Elger, 2001).

Definição de palavras: a capacidade de definir palavras adequadamente depende de acesso intacto à informação e de habilidades metalinguísticas, como representar e coordenar o conhecimento sobre o uso da linguagem (Astell; Harley, 2002).

A prova de definição de palavras é, habitualmente, empregada para avaliar a memória semântica na demência de Alzheimer (DA) e APPS. Estes pacientes apresentam dificuldade acentuada em gerar informações semânticas sobre uma palavra apresentada visualmente (figura de objeto) ou oralmente (Astell; Harley, 2002). Nestes pacientes, estas dificuldades são atribuídas à degradação da memória semântica, mas muito se especulou se não poderiam ser atribuídas a dificuldades no acesso ou na recuperação do léxico (Bayles; Tomoeda; Trosset, 1990; Bell; Hermann; Woodard, 2001).

Estudo com pacientes com ELT comparou o desempenho na prova de definição e de nomeação visual, e também relacionou deficiências no conhecimento conceitual à dificuldade de nomear. Este estudo sugeriu que

dificuldades no conhecimento semântico podem contribuir para a dificuldade de nomeação, mas que estas dificuldades seriam causadas, principalmente, por dificuldades na recuperação lexical (já discutidas anteriormente) (Bell; Hermann; Woodard, 2001).

As provas de definição e as provas de nomeação são fortemente relacionadas: palavras/objetos pobremente definidos são inadequadamente nomeados e vice-versa, revelando correlação entre nomeação e conhecimento semântico, e que a prova de definição é indicador altamente sensível da integridade do conhecimento semântico (Hodges *et al.*, 1996; Bell; Hermann; Woodard, 2001).

Compreensão de palavras: a avaliação da compreensão investiga o processo de codificação de informações. Diferentes provas de compreensão podem ser utilizadas. Em pacientes com DA, observou-se correspondência entre dificuldades de compreensão de palavras e de nomeação, evidenciadas por provas de pareamento palavra-figura (Hodges *et al.*, 1996). Estudos envolvendo pacientes com EMT mostraram resultados uniformes, que indicaram pior desempenho em pacientes com lesão à esquerda (dominante para a linguagem) (Hermann; Wyler; Somes, 1991; Saykin *et al.*, 1995; Giovagnoli, 1999a).

2.3.3 Ressonância magnética funcional

Ressonância magnética funcional é uma técnica indireta para a avaliação da função cerebral. Enquanto o sujeito realiza tarefas cognitivas ou motoras dentro da máquina de RM, imagens cerebrais são adquiridas, permitindo associação destas tarefas com suas bases biológicas e indicando quais regiões cerebrais foram ativadas com a tarefa (Lindquist, 2008).

Para estudar as áreas cerebrais de interesse, o experimento precisa ser desenhado para contrapor diferentes estados mentais: momentos em que o voluntário executa uma tarefa em relação a momentos em que essa não é

executada. Este desenho, que define a alternância entre tarefas de interesse e a tarefa de controle ou descanso, chama-se paradigma (Amaro; Barker, 2006).

As apresentações mais comuns de paradigmas são por meio de desenho em bloco ou relacionado a eventos. No paradigma em bloco, estímulos são apresentados consecutivamente dentro de uma condição (condição de interesse) e alternados com estímulos consecutivos de outra condição (condição controle). O paradigma em bloco é mais simples e eficiente para comparar a atividade cerebral em diferentes estados (na forma mais simples, dois estados) (Kesavadas; Thomas; Lindquist, 2008).

No paradigma relacionado a evento, os estímulos (ou eventos) são apresentados individualmente e de modo aleatório, independentemente da condição. Cada estímulo é separado do anterior por intervalo de tempo (ISI – intervalo interestímulo) que pode variar, dificultando a habilidade de o sujeito prever quando e o que vai acontecer, mantendo o nível de atenção durante todo o experimento. Este desenho de paradigma é tido como mais fisiológico (Amaro; Barker, 2006; Huettel; Song; McCarthy, 2008). Alguns estudos mostraram que o paradigma relacionado a evento seria mais robusto para ativação de áreas de linguagem (Tie *et al.*, 2009)

O aumento da atividade cerebral provocado pela tarefa aumenta o metabolismo e o fluxo sanguíneo da região estimulada. O oxigênio transportado pelas moléculas de hemoglobina aumenta a concentração da oxi-hemoglobina e diminui a concentração da desoxi-hemoglobina. Ambas têm propriedades eletromagnéticas diferentes: a hemoglobina oxigenada é diamagnética e a desoxi-hemoglobina, paramagnética. A diferença nesta relação produz heterogeneidades locais detectadas como aumento de sinal pela RM (Kesavadas; Thomas, 2008; Lindquist, 2008). Esta técnica foi denominada BOLD (sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea, do Inglês, *Blood Oxygenation Level Dependent*), descrita, pela primeira vez, em 1990, por Ogawa *et al.* (Figura 5).

Fonte: fMRI 4 Newbies.com

Figura 5 - Curva da função da resposta hemodinâmica. Evolução temporal da variação do sinal detectado por RM após um estímulo. Os testes estatísticos calculam quais as áreas do cérebro apresentam variação do sinal equivalente à curva de resposta hemodinâmica induzida pelo paradigma.

O aumento de sinal provocado pelas tarefas é bastante sutil e pode confundir-se com o ruído do aparelho. Por isso, grande número de imagens são colhidas ao longo do tempo, alternando períodos de maior e menor aporte de oxigênio ao local (Huettel; Song; McCarthy, 2008). As sequências de aquisição normalmente usadas são conhecidas como imagens ecoplanares (EPI, do Inglês, *echo planar imaging*) ponderadas em T2*. São sequências rápidas, permitindo que se colham imagens do cérebro inteiro em poucos segundos.

Após a aquisição, as imagens funcionais devem ser pré-processadas para melhorar a qualidade do sinal, corrigir artefatos e padronizar a localização das regiões do cérebro entre os sujeitos, aumentando a sensibilidade da análise estatística a qual serão submetidas em seguida. A análise de RMf geralmente assume que todos os *voxels*² em um determinado cérebro foram adquiridos ao mesmo tempo, que o sujeito não tenha se movido durante a aquisição das

² *Voxel*: volume que representa a menor unidade da imagem de RM, tal como o pixel está para a foto, mas em três dimensões.

imagens, e que todos os *voxels* estejam alinhados e localizados na mesma região anatômica para todos os indivíduos (Lindquist, 2008).

O pré-processamento inclui várias etapas, entre elas, correção de movimento, correção do tempo de aquisição entre fatias (*Slice Timing Correction*), aplicação de filtros temporais e espaciais. Em seguida, ocorre o registro na imagem de RMf, de baixa resolução, sobre uma imagem de alta resolução. Normalmente, este registro é feito numa imagem padronizada, como, por exemplo, a MNI152 (do Inglês, *Montreal Neurological Institute – MNI*), obtida a partir de 152 cérebros saudáveis no Instituto de Neurologia de Montreal.

A correção de movimentos visa a minimizar os efeitos da movimentação do sujeito no aparelho. O movimento pode variar de deslocamento bruto da cabeça até movimentos mínimos do cérebro associados aos ciclos cardíacos ou respiratórios. A correção do tempo de aquisição entre as fatias é necessária porque cada fatia de cada volume é adquirida em um tempo ligeiramente diferente. Para a análise estatística, é necessário que pareça que todos os *voxels* tenham sido adquiridos ao mesmo tempo. A aplicação de filtro espacial e temporal tem como objetivo aumentar a relação sinal/ruído das imagens (Huettel; Song; McCarthy; Lindquist, 2008).

A análise estatística determina quais *voxels* mostraram efeito BOLD durante a execução de tarefas. A série temporal de cada *voxel* é analisada estatisticamente para verificar se seu comportamento ao longo do tempo correspondia à função hemodinâmica. Vários programas realizam este tipo de estatística. O mais habitualmente utilizado é o Modelo Linear Generalizado (GLM), que consiste em acoplar a resposta hemodinâmica obtida pela estimulação da tarefa à resposta prevista no paradigma, permitindo que se façam inferências sobre onde as respostas neuronais foram expressas. Os *voxels* que apresentam variação de sinal condizente com o estímulo aplicado são considerados significativamente ativados (Worsley; Friston, 1995).

As etapas acima resultarão em um mapa probabilístico de ativação que mostrará, em uma escala de cores, as áreas ativadas acima de determinado limiar (*threshold*). Após a geração dos mapas de cada sujeito, conhecida como "análise de primeiro nível", realiza-se a análise dos grupos de sujeitos

estudados ("análise de segundo nível"). Nesta fase, os volumes cerebrais individuais são analisados em espaço comum padronizado (Amaro; Barker, 2006), como, por exemplo, o MNI152, mencionado anteriormente.

Os recursos matemáticos, estatísticos e de processamento de imagens empregados na análise estatística de RMf, são fornecidos por vários *softwares* facilmente encontrados: SPM (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/>), FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>), AFNI (<http://afni.nimh.nih.gov/afni>) e Brain Voyager (<http://www.brainvoyager.com>).

2.3.3.1 Avaliação da linguagem por RM funcional

Exames de RMf são facilmente reprodutíveis, mapeiam todo o cérebro em uma única sessão e fornecem informações sobre a lateralidade, localização e padrões de ativação das redes neurais associadas às funções estudadas, como, por exemplo, linguagem. A reprodutibilidade de paradigmas de linguagem em exames de RMf levaram centros de cirurgia para epilepsia a incorporar paradigmas de linguagem em RMf em seu procedimento padronizado de avaliação pré-cirúrgica em ELT.

Questões metodológicas ainda precisam ser resolvidas. Um protocolo padronizado ainda não foi estabelecido para a ativação de áreas de linguagem, o que dificulta a comparação de metodologias e resultados entre os diversos centros de pesquisa. Também não há consenso sobre qual seria o melhor paradigma para estimular determinada região. Alguns centros de pesquisa limitam-se a avaliar a linguagem com um único paradigma ou avaliam apenas um aspecto da linguagem, como por exemplo, apenas processos receptivos ou expressivos da linguagem (Bookheimer, 2007; Eliashiv *et al.*, 2014). A determinação da localização e lateralidade hemisférica da linguagem são mais confiáveis se avaliadas com combinação de tarefas em vez de tarefa única (Gaiillard *et al.*, 2004; Barnett; Marty-Dugas; Mcandrews, 2014). Até o momento, não encontramos na literatura um protocolo padrão de mapeamento de linguagem de RMf que abranja diferentes aspectos da linguagem, utilizando diversos paradigmas. Isto é especialmente problemático para pacientes com

representação cerebral atípica da linguagem, pois uma única tarefa pode mostrar atividade cerebral dominante à esquerda, mas não mostrar atividade cerebral induzida por outro tipo de tarefa (outro processo linguístico) em outra área ou hemisfério cerebrais. Um estudo que determinou a dominância de linguagem em pacientes com ELT mostrou maior concordância entre o teste de Wada e RMf utilizando quatro paradigmas em relação à RMf de apenas um paradigma (Rutten *et al.*, 2002).

Provas clínicas de produção e compreensão de linguagem são facilmente adaptáveis ao ambiente de RM funcional e muito já se sabe sobre áreas cerebrais envolvidas nestes diferentes processos. Surpreendentemente, paradigmas de linguagem, principalmente de nomeação, são pouco explorados com RMf. Talvez a menor quantidade de paradigmas que envolvam respostas orais (também chamadas de *overt* ou abertas) se deve, pelo menos em parte, à preocupação com distorções do campo magnéticos e artefatos que podem ser gerados pela movimentação da cabeça durante a fala, prejudicando as imagens. Para evitar erros associados com respostas orais, muitos centros de pesquisa utilizam respostas verbais pensadas (também chamadas de *covert* ou cobertas). No entanto, respostas verbais *covert* não permitem que se observe a participação adequada do sujeito e, sem respostas verbais *overt*, não se pode analisar os dados comportamentais, nem testar hipóteses relacionadas às diferenças individuais de acordo com o tipo de resposta produzida. Além disso, dados de RMf e PET mostram diferentes padrões de atividades cerebral entre respostas verbais *overt* e *covert* refletindo processamentos cognitivos diferentes, como planejamento motor e articulação (Bookheimer *et al.*, 1995; Barch *et al.*, 1999).

2.3.3.2 *Localização cerebral de áreas de linguagem e sua participação no processamento da linguagem*

Poucos estudos correlacionam o desempenho clínico em provas de linguagem com padrões de ativação cerebral em população de pacientes com

EMT utilizando diferentes paradigmas que avaliam diversos aspectos de linguagem.

Price (2012) sintetizou em atlas anatômico-funcional, muito citado na literatura, áreas cerebrais envolvidas nos diferentes aspectos de produção e compreensão da linguagem. Destacamos algumas das principais relações entre estruturas e funções importantes para este estudo (Figuras 6a e 6b):

1) Processamento semântico:

- Acesso semântico: porções posteriores dos giros temporal médio e inferior esquerdos.
- Associação semântica: porções anteriores dos giros temporais médio e inferior esquerdos, porção anterior do sulco temporal superior esquerdo.
- Seleção semântica: giro frontal superior esquerdo.
- Decisão semântica: giro frontal inferior (*pars triangularis*) esquerdo.
- Recuperação semântica: giro frontal médio esquerdo, parte ventral do giro frontal inferior esquerdo, junção têmporo-occipital esquerda, porção posterior do giro temporal superior esquerdo.
- Integração semântica: giro angular esquerdo e direito.

2) Leitura:

- Forma visual da palavra: porções ventrais do córtex têmporo-occipital esquerdo, giro angular esquerdo, giro temporal médio esquerdo.
- Leitura semântica: giro temporal médio esquerdo, giro frontal inferior (*pars triangularis*) esquerdo, junção temporoparietal esquerda.

3) Produção da fala:

- Planejamento motor da fala: parte ventral do córtex pré-motor esquerdo, parte ventral posterior do giro frontal inferior (*pars opercularis*) esquerdo.
- Execução motora (supressão de atividade motora involuntária): porção anterior do giro do cíngulo.

- Execução do sequenciamento motor: área suplementar motora, parte ventral posterior do giro frontal inferior (*pars opercularis*) esquerdo.
- Atividade facial motora: giros pré e pós-central esquerdo e direito.
- Alça articulatória (*feedback*): parte ventral do giro supramarginal esquerdo.

Figura 6 - Modelos a) funcional e b) anatômico baseados em estudos de neuroimagem da linguagem. Price *et al.* (2012)

2.3.4 Avaliação da lateralidade hemisférica da linguagem com RMf

2.3.4.1 Índice de lateralidade

A lateralidade hemisférica da linguagem varia de modo contínuo, com preponderância de um hemisfério na maioria dos indivíduos. A contribuição de cada hemisfério durante uma tarefa é expressa pelo IL e indica tanto a dominância hemisférica (esquerda, direita ou bilateral) quanto o grau de lateralidade (quão fortemente à esquerda, por exemplo) (Jansen *et al.*, 2006). Diferentes métodos são empregados para quantificar o grau de lateralização hemisférica. O IL pode ser calculado a partir da extensão da região cerebral ativada, isto é, o número de *voxels* ativados em determinada região. A fórmula clássica para o cálculo do IL é pela contagem do número de *voxels* ativados em cada hemisfério :

$$IL = \frac{(\sum \text{voxels HE} - \sum \text{voxels HD})}{(\sum \text{voxels HE} + \sum \text{voxels HD})}$$

O IL também pode ser calculado a partir da magnitude da mudança do sinal de RMf em cada *voxel*.

Os ILs estimados por fMRI são dependentes de limiar estatístico arbitrário utilizado no processamento de dados, de modo que o LI pode variar significativamente com o limiar, como mostra a Figura 7. Dependendo do limiar escolhido, o IL pode gerar lateralização equivocada. A escolha do limiar é assunto controverso, muito debatido na literatura (Jones, Mahmoud, Phillips, 2011).

Alguns estudos contam os *voxels* que excederam determinado limiar de todo o hemisfério, enquanto outros usam somente os *voxels* de regiões de interesse – ROI (do Inglês, *regions of interest*) (Seghier, 2008).

Figura 7 - Representação da variação do índice de lateralidade dependendo do limiar empregado. O eixo vertical representa o mapa estatístico obtido a partir de um paradigma de RMf. A figura à esquerda usa um limiar alto, cujo índice de -0.8 indica lateralidade para a direita devido a um pequeno pico de *voxels* ativados. A figura à direita usa um limiar inferior, cujo índice de 0,6, mais apropriado, indica lateralidade à esquerda devido ao maior número de *voxels* ativos deste lado. (Modificado de Jones *et al.* 2011).

Diferentes padrões de reorganização de linguagem são descritos na literatura, dos quais três são mais comuns (Figura 8). Um padrão atípico é o hemisfério direito dominante, que sugere que as redes de linguagem do hemisfério esquerdo se reorganizaram no hemisfério contralateral, geralmente em regiões homólogas. O segundo padrão atípico é a lateralidade cruzada, indicando uma reorganização parcial de áreas de linguagem para o hemisfério direito, por exemplo, áreas de compreensão e expressão de linguagem podem estar em hemisférios diferentes. O terceiro padrão atípico é a reorganização inter-hemisférica baseada no recrutamento de regiões cerebrais do hemisfério dominante lesionado que não são regiões de linguagem (Baciu; Perrone-Bertolotti, 2015).

Figura 8 – Ilustração dos principais padrões de reorganização de linguagem. Adaptado de Baciu; Perrone-Bertolotti, 2015.

2.3.4.2 Regiões de interesse

As ROIs permitem comparar padrões de ativação entre diferentes regiões cerebrais. O objetivo de usar ROIs é descrever padrões de efeito BOLD entre duas ou mais condições em regiões cerebrais específicas, particularmente em projetos mais complexos nos quais a análise de todo o cérebro se torna desinteressante.

As ROIs podem ser definidas de acordo com características cerebrais estruturais ou funcionais. ROIs estruturais são definidas com base em referências anatômicas, como giros ou sulcos. Como há variedade entre as estruturas de cada cérebro, o ideal seria basear a definição de ROIs em um atlas de ROIs derivado da sobreposição de vários cérebros (Poldrack, 2007). Entretanto, definições puramente anatômicas podem incluir áreas não envolvidas com a tarefa ou, ao contrário, a área envolvida com a tarefa pode ficar fora da ROI estudada (Adcock *et al.*, 2003; Jansen *et al.*, 2006).

ROIs funcionais podem ser obtidas a partir de dados de estudo-piloto do próprio sujeito ou de um grupo de sujeitos.

Estudos de linguagem com RMf têm utilizado ROIs como o giro frontal inferior (área de Broca), córtex pré-frontal, córtex temporoparietal, giros temporal médio e superior, e giro angular (Branco *et al.*; Wilke; Schmithorst, 2006).

Um IL global, obtido com a contagem de *voxels* de todo um hemisfério, não basta para mostrar o grau de envolvimento de diferentes regiões cerebrais do mesmo hemisfério. Por exemplo, em determinada tarefa em indivíduos saudáveis, o giro angular esquerdo apresentou IL maior, mas o giro pré-central ventral esquerdo, IL menor, sugerindo que a contribuição de regiões de um mesmo hemisfério deva ser considerada de forma independente (Seghier *et al.*, 2011). Do ponto de vista clínico, a importância do HE ou HD para determinada tarefa de linguagem depende da região afetada ou sob investigação. Daí a necessidade de se avaliar padrões de ativação cerebral em cada região individualmente e não de um hemisfério todo. Um IL maior do HD em determinada tarefa de linguagem não significa que o HE não esteja envolvido.

Por outro lado, a maior ativação no HE não descarta a participação do HD (Springer; Binder; Hammeke, 1999; Seghier *et al.*, 2011).

As medidas de lateralidade de linguagem oferecidas pela RMf mostraram-se concordantes com o teste de Wada, a ultrassonografia funcional transcraniana e com testes neuropsicológicos. Estes achados têm reforçado a utilidade da RMf para a avaliação da dominância da linguagem para fins clínicos (Seghier, 2008).

Em pacientes com epilepsia refratária, a determinação da dominância da linguagem tem sido elemento-chave em programas de cirurgia para epilepsia. Entretanto, poucos estudos visam a identificar padrões de ativação cerebral que se correlacionam com o desempenho clínico em provas de linguagem (Barnett; Marty-Dugas; McAndrews, 2014).

Em nosso estudo, procuramos detalhar diversos aspectos da memória semântica em pacientes com EMT (esquerda e direita), aperfeiçoando bateria desenvolvida em nosso meio. Estudamos aspectos relacionados às categorias lexicais (substantivos comuns e próprios, e verbos), mantendo o amplo aspecto da avaliação de linguagem, com provas de fluência verbal, nomeação visual, nomeação responsiva e compreensão de palavras do estudo já realizado (Messas; Mansur; Castro, 2008).

Além disso, elaboramos bateria com paradigmas de linguagem para RMf, acrescentando paradigmas de nomeação visual e por confrontação escrita ao paradigma já existente de geração de palavras. Com esta bateria, investigamos o padrão de ativação cerebral e de representação hemisférica da linguagem em pacientes com lesão hipocampal à esquerda e à direita.

Finalmente, procuramos avaliar se o desempenho clínico dos pacientes na bateria de linguagem associam-se a padrões de ativação cerebral e de representação da linguagem obtidos com os paradigmas de linguagem para RMf.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Gerais

Investigar a relação entre o desempenho em provas de uma bateria linguagem e a reorganização cerebral da linguagem avaliada por RMf em pacientes com EMT (esquerda e direita).

3.2 Específicos

Avaliar o desempenho linguístico de pacientes com EMT (esquerda e direita) com as provas de linguagem desenvolvidas para este estudo.

Desenvolver bateria de avaliação por RMf que inclua diferentes aspectos de linguagem (geração de palavras, nomeação por confrontação visual e nomeação responsiva) aplicável em indivíduos saudáveis e com epilepsia.

Avaliar os padrões de ativação cerebral em pacientes com EMT (esquerda e direita) com os paradigmas de linguagem de RMf desenvolvidos para este estudo.

Avaliar a reorganização funcional da rede de linguagem em pacientes com EMT esquerda e direita utilizando estes paradigmas de linguagem para RMf.

Avaliar associação entre o bom e mau desempenho na bateria de linguagem em pacientes com EMTE e EMTD com padrões de reorganização funcional de linguagem.

3.3 Hipóteses

Pacientes com EMT esquerda apresentam pior desempenho na bateria de linguagem que pacientes com EMT direita e controles.

Pacientes com EMT direita apresentam pior desempenho que controles nestas mesmas provas.

Pacientes com EMT (esquerda e direita) apresentam, mais frequentemente, representação hemisférica bilateral ou à direita da linguagem que controles.

Pacientes com EMT esquerda apresentam, mais frequentemente, representação atípica da linguagem que pacientes com EMT direita.

A reorganização das redes de linguagem, com representação bilateral ou à direita de linguagem, associa-se a melhor desempenho nas provas de linguagem no grupo de pacientes com EMT esquerda.

4 MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de estudo prospectivo, controlado, realizado na Unidade de Epilepsia da Clínica Neurológica do HC-FMUSP e no setor de RM do Instituto de Radiologia desta instituição.

A coleta de dados foi realizada no período de setembro de 2009 a fevereiro de 2014 e incluiu:

- 1) Bateria clínica de linguagem;
- 2) Avaliação de linguagem por RM funcional.

O estudo faz parte do Protocolo de Pesquisa número 251/05 do Protocolo CInAPCe (Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro) (Anexo A), aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP (Anexo B).

Os dados para este estudo foram coletados entre setembro de 2009 e fevereiro de 2014. Todos pacientes ingressaram na pesquisa pelo ambulatório de Epilepsia da Clínica Neurológica do Hospital do HC-FMUSP. Os pacientes deste estudo foram submetidos a extensa avaliação pré-cirúrgica, da qual faziam parte a avaliação clínica de linguagem e a avaliação de linguagem por RMf. O fluxograma completo das diferentes etapas da avaliação pré-cirúrgica está descrito na Figura 9.

Figura 9 – Fluxograma das diferentes etapas da avaliação pré-cirúrgica dos pacientes e da coleta de dados dos controles

4.2 Aspectos éticos

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos e procedimentos da pesquisa, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo C).

4.3 Casuística

4.3.1 Seleção de pacientes

Foram estudados 46 pacientes destros com epilepsia mesial temporal unilateral esquerda ou direita, refratária ao tratamento medicamentoso, em processo de avaliação pré-cirúrgica, submetidos ao mesmo protocolo pré-

cirúrgico pelo qual passam os pacientes candidatos à cirurgia para tratamento da EMT no serviço.

Critérios de inclusão:

- EMT unilateral refratária ao tratamento medicamentoso.
- EEG normal ou com descargas epileptiformes localizadas exclusivamente no lobo temporal (uni ou bilaterais).
- Idade entre 18 e 55 anos.
- Escolaridade igual ou superior a 8 anos.
- Quociente de inteligência (QI) medido ou estimado superior a 70.
- Destros – (Dominância manual foi obtida com o Questionário de Dominância Manual de Edimburgo, (Oldfield, 1971) (Anexo D). Para obter o índice de lateralidade somou-se um ponto para cada cruz assinalada e utilizou-se a formula: $I.L. = (D - E) / (D + E)$ originando uma escala que vai de +1 a -1. Os participantes que apresentassem índice de lateralidade superior a 0,5 foram considerados destros.

Critérios de exclusão:

- Atividade epileptiforme extratemporal no EEG interictal.
- Outras lesões visualizadas na RM de encéfalo, exceto EMT.
- Outra doença neurológica que acometa o sistema nervoso central, exceto cefaleia primária.
- Doença psiquiátrica que requeira tratamento medicamentoso.
- Presença de outras comorbidades clínicas passíveis de interferência nas habilidades cognitivas.

Pacientes que preenchessem os critérios de inclusão e exclusão foram convidados a participar no estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido do estudo.

Foram, então, coletados dados demográficos, clínicos e de uso de medicação antiepiléptica para todos os pacientes.

Os dados clínicos incluíram presença ou não de um insulto precipitante inicial, e, se presente, o intervalo (em anos) livre de crises entre o primeiro

evento até o início da epilepsia, a idade no início da epilepsia (definida como idade de início das crises espontâneas recorrentes), o tempo de doença (definida como idade desde o insulto precipitante inicial, e, nos casos em que este era ausente, a idade do início da epilepsia), e o número de crises epiléticas por mês (avaliada como a média do número de crises referidas pelos pacientes nos três meses prévios ao início do estudo).

Os dados sobre uso de medicação antiepilética levaram em consideração o número de drogas antiepiléticas (DAEs) usadas atualmente pelo paciente, assim como o número de drogas utilizadas com maior potencial sedativo (incluídos benzodiazepínicos, barbitúricos e topiramato), o número de DAEs previamente utilizadas, a carga geral (calculada pela somatória da razão entre a dose diária de cada droga utilizada e a sua dose média terapêutica) e a carga de drogas sedativas (calculada de modo análogo à carga geral, apenas para as drogas sedativas).

Para efeito deste estudo, as doses médias terapêuticas foram definidas como: fenobarbital 100 mg, fenitoína 200 mg, carbamazepina 800 mg, valproato 750 mg, lamotrigina 200 mg se utilizada em monoterapia, 100 mg se utilizada em associação à droga inibidora enzimática, 400 mg se utilizada em associação com droga indutora enzimática, e 200 mg se utilizada em associação com drogas indutoras e inibidoras enzimáticas, topiramato 100 mg, clonazepam 2 mg, clobazam 10 mg, vigabatrina 750 mg.

Todos pacientes foram internados na seção de vídeo-EEG para registro de crises epiléticas.

Após a alta, foram submetidos à avaliação neuropsicológica que incluiu testes de eficiência cognitiva, funções executivas, memória, linguagem e habilidades visuoespaciais.

Posteriormente, em sessão independente, foram submetidos à avaliação fonoaudiológica de linguagem, com intervalo mínimo de 24 horas após a última crise relatada pelo paciente.

Em seguida, em outra data, foram submetidos a novo exame de RM estrutural e a RM funcional, com intervalo mínimo de 24 horas após a última crise epilética. A comprovação do diagnóstico de EMT dada por RM de crânio dividiu os pacientes em dois grupos, de acordo com o lado da lesão:

1 - Pacientes com EMT à esquerda.

2 - Pacientes com EMT à direita.

4.3.2 Controles

O grupo controle foi composto por voluntários saudáveis trazidos pelos próprios pacientes, garantindo que fossem do mesmo meio sociocultural. Alguns eram parentes (27,3% parentes de primeiro grau).

Dois grupos de controles saudáveis foram formados: um para a avaliação clínica de linguagem (Grupo de controle clínico = GCC) e outro para a RMf (Grupo de Controle de RMf = GCRMf).

O GCC foi formado por 20 sujeitos e o GCRMf, por 24 sujeitos. Doze sujeitos participaram das duas avaliações de linguagem (GCC-RMf).

Todos os controles preencheram os mesmos critérios de inclusão e exclusão utilizados para a seleção de pacientes (quando pertinente), e incluíram:

- Idade entre 18 e 55 anos.
- Escolaridade igual ou superior a oito anos de estudo.
- QI medido ou estimado superior a 70.
- Destros – (Dominância manual maior 0,5, obtida pelo Questionário de Dominância Manual de Edimburgo, (Oldfield, 1971)).
- Ausência de doença neurológica que acometa o SNC, exceto cefaleia primária.
- Ausência de doença psiquiátrica que requeira tratamento medicamentoso.
- Ausência de doença clínica que possa interferir nas habilidades cognitivas.

4.4 Avaliação clínica de linguagem

A avaliação clínica de linguagem foi realizada individualmente nos pacientes e no grupo controle clínico em sala reservada no Ambulatório de Neurologia ou na Unidade de RM do Departamento de Radiologia, ambos do HC – FMUSP.

As provas foram aplicadas de forma padronizada por duas fonoaudiólogas (a pesquisadora deste estudo e outra pesquisadora, C.M.). Cada sessão de avaliação durou, aproximadamente, uma hora.

As respostas foram apresentadas oralmente, gravadas em gravador digital e transcritas. As provas foram pontuadas pela pesquisadora que aplicou o teste.

4.4.1 Provas de linguagem

A avaliação clínica de linguagem incluiu quatro provas de linguagem, apresentadas aos participantes nesta sequência (Anexo E):

- a) Fluência verbal;
- b) Nomeação visual;
- c) Nomeação responsiva;
- d) Compreensão de palavras.

Estas provas faziam parte de estudo anterior (Messas; Mansur; Castro, 2008), com modificações, explicitadas a seguir.

As provas aplicadas caracterizaram-se por:

a) Fluência verbal

Esta prova incluiu duas modalidades:

- Fluência semântica: para frutas e itens de supermercado;
- Fluência fonológica: para as letras *P* e *M*.

Avaliou-se a capacidade de o indivíduo gerar palavras com restrição de tempo (um minuto) para cada uma das modalidades em cada categoria.

Instruções: Pediu-se ao sujeito que dissesse, em voz alta, o maior número possível de palavras pertencentes a uma determinada categoria semântica ou fonológica durante um minuto. Instruiu-se; ainda; que não deviam ser geradas palavras repetidas, variações de gênero, número e grau, conjugações verbais, além de nomes próprios.

Pontuação: Um ponto para cada palavra gerada corretamente.

b) Nomeação visual

Para este estudo; foram selecionadas três categorias de estímulos lexicais a serem nomeados, o que resultou em três provas distintas:

- Nomeação de objetos;
- Nomeação de verbos;
- Nomeação de personalidades (nomes próprios).

As figuras das provas de nomeação visual de objetos e nomeação visual de verbos (desenho de pessoa praticando uma ação) foram extraídas do exame de linguagem “*An Object and Action Naming Battery*” (Druks; Masterson, 2000). Sob a orientação do linguista Prof. Dr. Marcos Fernando Lopes – Departamento de Linguística – FFLCH-USP, figuras de objetos e de ações foram selecionadas e traduzidas para o Português do Brasil. As palavras de cada grupo foram postas em sequência de acordo com sua frequência na língua pelo número de aparições no Google brasileiro. Assim, cada prova continha palavras figuras representando palavras mais frequentes, mais fáceis, e menos frequentes, mais difíceis.

As imagens (fotos coloridas) de personalidades famosas foram escolhidas de acordo com a sua relevância, sua atividade profissional e a década em que viveram. As fotos foram obtidas na Internet.

Foram incluídos 77 estímulos divididos em três cadernos de figuras: 33 objetos, 32 verbos e 12 fotos de personalidades apresentados sequencialmente.

Instruções: Para a nomeação visual de objetos; solicitou-se ao participante que nomeasse a figura apresentada.

Para a nomeação visual de verbos, pediu-se que o participante dissesse “o que ele/ela está fazendo?”.

Para as figuras de nomes próprios, solicitou-se que o participante dissesse o nome da pessoa na foto.

Em caso de erro ou latência de 10 segundos, pistas semânticas pré-determinadas no protocolo (uma característica ou um atributo) eram fornecidas ao participante. Se estas pistas não fossem eficientes, fornecia-se uma pista fonológica (primeira sílaba do estímulo).

Pontuação: Um ponto para cada acerto espontâneo. Foram gerados escores independentes para as categorias objeto, verbo e nomes próprios.

Também foi gerado um escore global (nomeação total) para as três categorias.

As respostas obtidas após pistas semânticas e fonológicas foram registradas, mas não influenciaram na pontuação.

As respostas consideradas corretas para cada estímulo das provas de nomeação de objetos e nomeação de verbos encontram-se no Anexo F.

c) Nomeação responsiva

Esta prova avaliou a nomeação e memória semântica pela via de entrada auditiva. Atributos semânticos relacionados ao estímulo foram apresentados oralmente em forma de pergunta e o participante deveria dar a resposta. Ex.: “é verde, pula e mora na lagoa”.

Os 22 estímulos desta prova foram extraídos do exame “*An Object and Action Naming Battery*” (Druks; Masterson, 2000), obedecendo aos critérios de maior e menor frequência de aparição na Língua Portuguesa, descritos anteriormente.

Instrução: O participante deveria gerar uma palavra que se adequasse à descrição feita pelo examinador.

Pontuação: Um ponto por item nomeado corretamente. A latência para as respostas foi anotada, bem como, as pistas fonológicas (não consideradas para pontuação).

d) Compreensão de palavras

Esta prova avaliou a capacidade de compreender palavras apresentadas oralmente.

Foram apresentadas 16 pranchas com cinco figuras de objetos em cada. Além da figura-alvo (ex.: rei), havia uma figura como distrator visual (papa), uma figura como distrator fonológico (frei) e duas figuras distratoras semânticas – uma semanticamente próxima ao alvo (rainha) e outra mais distante deste (coroa).

As figuras-alvo escolhidas foram retiradas do exame “*An Object and Action Naming Battery*” (Druks; Masterson, 2000), obedecendo aos critério de maior e menor frequência de aparição na Língua Portuguesa. A escolha das figuras distratoras obedeceu a critérios visuais, fonológicos e semânticos relacionados à figura-alvo de cada prancha e foram desenhadas pela artista plástica Flavia Figueira.

Instrução: O participante deve apontar, com o dedo, a figura nomeada pelo examinador.

Pontuação: Um ponto para cada figura apontada corretamente.

4.5 Exame de ressonância magnética

Os exames de RM estrutural e funcional foram realizados em equipamento Philips Achieva de alto campo (3 Tesla) na Unidade de RM do Instituto de Radiologia do HC – FMUSP. A execução dos exames feita por biomédicos e acompanhada pela pesquisadora deste estudo e por uma pesquisadora neurologista (J.A). A apresentação dos paradigmas para o

paciente dentro do aparelho foi realizada pela pesquisadora deste estudo e pela pesquisadora neurologista. Houve um intervalo mínimo de uma semana após a realização do exame de avaliação clínica de linguagem e os exames de RM.

Imagens estruturais e funcionais foram adquiridas na mesma sessão, que durou, aproximadamente, 90 minutos.

4.5.1 Protocolo de aquisição

4.5.1.1 Posicionamento

Para aquisição das imagens, a cabeça do sujeito foi estabilizada dentro da bobina com de espumas laterais e uma fita adesiva sobre a testa para ajudar a manter a imobilização durante o exame. Os participantes foram instruídos a minimizar o movimento da cabeça durante respostas orais. O participante podia interromper o exame a qualquer momento apertando um botão colocado ao seu lado na maca.

Antes da apresentação de cada paradigma, a pesquisadora comunicava-se com o participante por um sistema de som com microfones e alto-falantes. A instrução de cada paradigma era dada mais uma vez.

4.5.1.2 Imagens estruturais

A sessão iniciava-se com sequência localizatória nos 3 planos das estruturas anatômicas a serem estudadas para conferir o posicionamento do sujeito dentro da máquina. Outra sequência localizatória ponderada em T2 (sagital T2) foi realizada para localizar as comissuras anterior e comissura posterior (AC/PC, plano bicomissural) utilizadas para angulação das imagens BOLD.

Em seguida, era adquirida sequência ponderada em T1 com a técnica tridimensional *Fast Field Echo* (3DT1-FFE) no plano sagital com os seguintes parâmetros: tempo de eco (TE) = 3,2ms; tempo de repetição (TR) = 7,0ms; tempo de inversão (TI) = 900ms; campo de aquisição (*field of view* - FOV) = 240 x 240 x 180mm; matriz= 240 x 240 com resolução final isotrópica do voxel = 1mm³ e aquisições paralelas de imagens (*sensitivity encoding* – SENSE).

Para investigar possíveis lesões no parênquima cerebral, foram realizadas imagens axiais com a técnica FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*) com 20 fatias, intervalo entre fatias (*gap*) de 4,5mm, TR = 11.000ms, TI = 2.800ms, TE = 130ms, voxel 0.65 x 0.86 x 4.5mm³, matrix = 352 x 210 e FOV = 230 x 18 mm².

4.5.1.3 Imagens funcionais

Para a aquisição das imagens funcionais, utilizou-se detecção do contraste BOLD com sequência ponderadas em T2* do tipo ecoplanar gradiente eco (EPI-GRE) e sistema de aquisição paralela SENSE. A orientação da aquisição das imagens foi paralela ao plano bicomissural AC/PC, com 40 fatias que permitiram incluir a maior parte do encéfalo, com espessura de 3mm, gap de 0,3mm, TR = 4s, TE = 30ms, voxel isotrópico = 3mm³, matrix = 80 x 78, FOV = 240mm² e ângulo de inclinação (*flip angle*) = 90°. Todos os dados foram exportados em formato NIFTI (*Neuroimaging Informatics Technology Initiative*) e registrados no padrão cerebral do MNI.

4.5.2 Paradigmas de RMf

4.5.2.1 Apresentação dos paradigmas

A programação e apresentação dos estímulos dos paradigmas de linguagem foram realizadas com o software E-Prime 1.0 (*Psychology Software Tools, Inc.*, EUA). Utilizou-se o sistema IFIS/Eloquência (*In Vivo*

Corporation, EUA), para enviar os estímulos da sala de comando até o aparelho de RM, por fibra óptica. Dentro do aparelho, o paciente enxergava os estímulos em uma tela de LCD acoplada à bobina de crânio. Utilizou-se um sincronizador programável (*trigger* - Zurc & Zurc, São Paulo), que permitiu apresentação do estímulo e aquisição da imagem de RM simultaneamente.

As respostas orais foram gravadas com editor de áudio Audacity (*Free Software Foundation, Inc.*, USA).

Os participantes foram submetidos a uma bateria de três paradigmas de linguagem (Figura 10).

- Nomeação por confrontação visual (NCV);
- Nomeação responsiva à leitura (NRL);
- Geração de palavras (GP).

Os paradigmas de nomeação (NCV e NRL) foram desenvolvidos, tendo em mente as dificuldades linguísticas dos pacientes com EMT. O paradigma GP (Senhorini *et al.*, 2011) já era previamente utilizado no Serviço de RM. Os outros dois paradigmas (NCV e NRL) foram desenvolvidos para este estudo.

Todos os paradigmas tinham desenho em bloco e alternavam blocos de ativação com blocos de descanso (controle) de modo pseudorandomizado. O tempo de repetição dos estímulos dos três paradigmas foi de quatro segundos (dois segundos para apresentação do estímulo visual e dois segundos para a resposta oral, sem ruído de RM). Cada slide com um estímulo era separado por um slide com uma cruz (+) no centro, que marcava o momento da resposta oral.

4.5.2.2 Nomeação por confrontação visual

Os estímulos de NCV consistiram em traçados brancos de figuras sobre fundo preto e ocupavam 30% da tela. Na condição ativa, o participante deveria nomeá-las em voz alta. Na condição controle, eram apresentadas as mesmas figuras com seus traços embaralhados, tornando a figura irreconhecível, sem

perder qualidade e tamanho originais. Nesta condição, o participante deveria dizer “não entendi”.

Oitenta figuras de objetos foram selecionadas de Pompéia, Miranda e Bueno (2001), que traduziram e adaptaram para o Português do Brasil o trabalho de Cykowicz e Friedman (1997). Após balancear as figuras de acordo com sua frequência na língua pelo site *Google*, as 20 figuras mais frequentes, e as 20 figuras menos frequentes foram selecionadas e colocadas em escala de dificuldade.

O paradigma NCV consistiu em 80 estímulos divididos em 16 blocos (ativos e controles) o de controle com cinco estímulos cada, com duração de 20 segundos cada e duração total do paradigma foi de 5:20 minutos.

4.5.2.3 Nomeação responsiva à leitura

Para este paradigma foram selecionadas 80 figuras do teste *An Object and Action Naming Battery* (Druks; Masterson, 2000) e de Pompéia, Miranda e Bueno (2001). Após obter escala de frequência pelo site *Google*, as 20 figuras mais frequentes e as 20 figuras menos frequentes foram selecionadas. Para cada uma delas, foi criada uma frase de 5 palavras que a descrevia. Na condição ativa, o participante lia a frase, escrita em letras brancas sobre tela preta, e dizia em voz alta o que ela descrevia. Na condição controle, as letras das palavras foram embaralhadas e reagrupadas, mantendo-se a estrutura original da frase, conferindo-lhe um estímulo visual similar, porém incompreensível. O participante deveria dizer “não entendi”.

O paradigma NRL consistiu em 80 estímulos divididos em 16 blocos (ativos ou de descanso) com cinco estímulos cada, de 20 segundos de duração e duração total do paradigma de 5:20 minutos.

4.5.2.4 Geração de palavras (GP)

Este paradigma corresponde, grosseiramente, à prova de fluência verbal F.A.S. e foi adaptada para RM funcional (Senhorini *et al.*, 2011).

O participante via uma letra branca no centro de uma tela preta. Na condição ativa, o participante deveria dizer em voz alta uma palavra que começasse com esta letra. Na condição controle, o participante via escrita a palavra “nada” e deveria dizê-la em voz alta. O paciente era instruído a não repetir palavras e a não dizer nomes próprios.

O paradigma consistiu em 63 estímulos divididos em nove blocos com sete estímulos cada, com duração total do paradigma de 4:12 minutos.

PARADIGMAS DE RMF

a) Nomeação por confrontação visual

b) Nomeação responsiva à leitura

c) Geração de palavras

Figura 10 – Esquema de visualização das condições ativas e de controle dos paradigmas a) nomeação por confrontação visual, b) nomeação responsiva à leitura e c) geração de palavras. Cada estímulo permanece por 2 segundos na tela.

4.5.2.5 Dados comportamentais dos paradigmas

Os dados comportamentais colhidos durante a apresentação dos paradigmas incluíram o número de respostas corretas. Para este estudo, foram considerados apenas o número de respostas corretas. A coleta dos dados comportamentais é importante porque indica a cooperação do indivíduo durante todo o paradigma.

As respostas comportamentais dos paradigmas de RMf serão comparadas ao desempenho da avaliação clínica de linguagem. As provas de linguagem que apresentarem boa correlação com os paradigmas serão utilizadas para a comparação do desempenho linguístico dos pacientes ao IL-boot e ao PSC.

4.5.3 Rotina do protocolo de RM

Antes de entrar no aparelho de RM, os pacientes e os controles eram treinados em um computador portátil (“laptop”) para se familiarizar com as tarefas. Este treino durava cerca de 40 minutos e foi feito por uma das pesquisadoras na sala de entrevistas.

Após o treino, um questionário (detalhado a seguir) era preenchido pelo sujeito.

Posteriormente, os pacientes eram encaminhados para a entrevista da enfermagem que verificava se não havia contraindicação para a realização do exame. Só então, o paciente podia entrar na sala do aparelho de RM.

O tempo de permanência do participante, dentro da máquina, era de uma hora e 30 minutos.

4.5.3.1 Questionários

Dados referentes a aspectos psicológicos e emocionais de cada participante foram coletados. Os questionários foram preenchidos antes do

exame, exceto os questionários para comparação de estados psicológicos e emocionais, que foram preenchidos após o exame.

- Inventário para depressão de Beck (*Beck Depression Inventory, BDI, BDI-II*) (Beck *et al.*, 1961) (Anexo G) é uma autoavaliação composta por 21 itens para avaliar a intensidade de eventual depressão. A escala avalia sintomas físicos e psíquicos de depressão como humor, pessimismo, sensação de incapacidade, insatisfação, culpa, punição, baixa autoestima, ideias suicidas, choro, irritabilidade, isolamento social, autoimagem, dificuldades no trabalho, insônia, fadiga, apetite, perda de peso, perda de libido. Cada item pode ser pontuado de zero a três: 1-10 = variação normal do humor; 11-16 = transtorno de humor leve; 17-20 = depressão leve; 21-30 depressão moderada; 31-40 = depressão grave; > 40 = depressão extrema colocada entre duas palavras que descrevem estados de humor opostos.
- VAMS - escala visuoanalógica de humor (*Visual Analog Mood Scales*) descrita por Norris (1971) e traduzida para o Português por Zuardi e Karniol (1981) (Anexo H). Escala com 16 itens, cada um composto por dois adjetivos de sentidos opostos (por ex.: calmo /agitado), e separados por uma linha de 10cm. O sujeito deve marcar o ponto na linha que melhor descreva seu estado no momento, sabendo que os adjetivos indicam as sensações extremas em cada dimensão. O objetivo é identificar o estado atual de humor do participante. No final do exame, a mesma escala é realizada novamente para fins comparativos. A escala determina quatro fatores: fator ansiedade, que corresponde aos adjetivos calmo/agitado, preocupado/tranquilo e tenso/relaxado; fator sedação física, que corresponde a raciocínio difícil/perspícaz, incapaz/capaz, apático/dinâmico, confuso/com ideias claras, retraído/sociável, ágil/desajeitado forte/fraco; fator sedação mental, que corresponde a alerta/sonolento, atento/distraído; e fator outros, que corresponde a interessado/desinteressado, hostil/amistoso, alegre/triste e satisfeito/insatisfeito.

- Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE (Spielberger; Gorsuch; Lushene, 1970) (Anexo I), validado para o Português por Biaggio, Natalicio e Spielberger, (1977). Trata-se de questionário de autoavaliação composto por escala que avalia dois componentes separáveis da ansiedade: traço e estado. O estado de ansiedade (EDATE-estado) é conceitualizado como um estado emocional transitório, caracterizado por sentimentos desagradáveis de tensão e apreensão conscientemente percebidos pelo sujeito. O traço de ansiedade (EDATE-traço) refere-se a um estado relativamente estável, caracterizado por disposições comportamentais adquiridas em resposta a situações percebidas como ameaçadoras. Cada escala consiste de 20 afirmações para as quais os indivíduos identificam a intensidade naquele momento (estado) e a frequência com que ocorrem no dia a dia (traço), com uma escala de 1 a 4 pontos. O escore total varia de 20 a 80 pontos: maiores escores relacionam-se a maiores níveis de ansiedade.

4.5.4 Análise estatística das imagens

Após o exame, as imagens brutas eram salvas e armazenadas no espaço virtual *datastorage*. Para processamento, eram transferidas para um computador com sistema operacional Linux.

As imagens estruturais foram analisadas por neuroradiologista (P.R.A.) para verificação de eventuais alterações anatômicas ou presença de lesões que pudessem determinar a exclusão do paciente.

As sequências das imagens funcionais foram processadas com o programa estatístico FMRIB Software Library (FSL), versão 5.0.1 (FMRIB, Analysis Group, Oxford, UK - <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>). Este *software* contém pacote de *software* integrado, de fácil uso, disponível na Internet, e amplamente utilizado internacionalmente.

As imagens foram pré-processadas com correção de movimentos, correção de tempo de aquisição entre as fatias (*Slice Timing Correction*), e suavização espacial com filtro Gaussiano de 5mm para aumentar a razão sinal/ruído e normalização espacial para a imagem padronizada de alta resolução MNI152.

O processamento dos mapas de ativação foi feito em duas etapas.

Na primeira, foram modeladas as imagens de cada indivíduo (*first level analysis*), contrastando as condições ativa e de descanso de cada paradigma. Os mapas de ativação resultantes mostram, por meio de escala de cores, as áreas cerebrais cujos *voxels* suplantaram os limiares estatísticos utilizados ($p \leq 0,05$ para o *voxel* e $Z \geq 2.3$ para o *cluster* de *voxels*).

Na segunda etapa (*higher level analysis*), são processados os mapas de ativação de grupo, com análise em espaço comum dos dados individuais do primeiro nível. Este processo gerou um mapa de ativação para cada grupo estudado (EMTe, EMTd, GC-MRf) e permitiu as subseqüentes comparações entre eles.

O mapeamento estatístico foi realizado com o modelo linear generalizado (*general linear model* – GLM) que descreve a variação da série temporal de cada *voxel* em função de resposta hemodinâmica (HRF do Inglês, *Hemodynamic Response Function*). A imagem obtida é um mapa estatístico paramétrico (assume que as observações são tiradas de populações com distribuição normal) baseado na distribuição *t de Student* permitindo determinar se o *voxel* estava ativado ou não, considerando as condições ativa e de descanso.

Os nomes das regiões cerebrais ativadas foram determinados de acordo com as coordenadas estereotáxicas do MNI 152 com a ferramenta FSLview disponível no software FSL. O Fslview baseia-se no *Harvard-Oxford Cortical Structural Estrutural Atlas* e no *Juelich Histologic Atlas*. Este último inclui as áreas de Brodmann.

4.5.5 Seleção das áreas cerebrais de interesse

Para calcular o índice de lateralidade por região hemisférica, foram selecionadas seis regiões cerebrais de interesse (ROI, do Inglês, *region of interest*) relacionadas ao processamento da linguagem por meio do atlas *aparc.a2009s* (Destrieux *et al.* 2010), disponível no *software* FreeSurfer v4.5 (Reuter *et al.*, 2012).

Escolhemos ROIs que se estendem para além das áreas clássicas de Broca e Wernicke: três ROIs frontais para aspectos expressivos, e três ROIs temporais para aspectos receptivos da linguagem. Tentamos, assim, abranger aspectos fonológicos, ortográficos e semânticos da linguagem.

Foram incluídos o giro frontal inferior (GFI), giro frontal médio (GFM), giro frontal superior (GFS), giro temporal inferior (GTI), giro temporal médio (GTM) e giro temporal superior (GTS) dos dois hemisférios (Figura 11).

Figura 11 – Regiões cerebrais definidas pela segmentação do atlas *aparc.a2009s*, disponível no *software* FreeSurfer (Destrieux *et al.*, 2010)

4.5.6 Índices de lateralidade hemisférica da linguagem

Os índices de lateralidade (IL) foram calculados em todas as ROIs para os três paradigmas. Os ILs de cada grupo de pacientes foram calculados pela quantificação de *voxels* ativados em cada ROI de cada hemisfério com a fórmula: $IL = (voxels\ HE - voxels\ HD) / (voxels\ HE + voxels\ HD)$. Os ILs variam de -1,0 (forte dominância do HD) a 1,0 (forte dominância do HE). Em nosso estudo, os ILs foram classificados como "típico" se $IL \geq 0,2$ (ie,

dominância do HE) ou "atípico", se $IL < 0,2$ (ie, dominância bilateral ou à direita).

Para calcular os índices de lateralidade hemisférica para as tarefas de linguagem, foram utilizados dois métodos:

- 1 Método *bootstrap*: foi empregado o programa LI-Toolbox (Wilke; Lidzba, 2007) com *software* MatLab® (www.mathworks.com/products/matlab/). É um método padronizado, acessível, facilmente reproduzível e que independe de limiar (*threshold*) para o cálculo da assimetria hemisférica, bastante sensível na detecção de *voxels outliers* e dispersos, que podem influenciar os resultados. A utilização de um limiar fixo tem sido uma das principais desvantagens quando se avalia lateralidade (Wilke & Lidzba, 2007).

Utilizando um algoritmo de *bootstrap*, são calculados, repetidamente, 10.000 ILs em limiares diferentes, produzindo uma média mais robusta. Em estatística, o termo *bootstrap* descreve uma técnica que tenta encontrar a distribuição amostral de uma amostra, redefinindo, repetidamente, por meio de substituição, a amostra original (Wilke; Schmithorst, 2006). As ROIs utilizadas neste método foram aquelas reportadas acima.

LI-Toolbox gerou um índice de lateralidade (IL-boot) para cada ROI dos dois hemisférios ($H_e + H_d = 1$ ROI). Deste modo, foram gerados seis ILs-boot para cada paradigma (NCV, NRL, GP), para cada grupo de participantes (EMTe, EMTd, GC-RMf).

O IL-boot indica se a representação da linguagem de um indivíduo para determinado paradigma é típica, predominantemente à esquerda, ou atípica. Os valores médios dos ILs-boot indicam se a representação da linguagem de um grupo de participantes é típica ou atípica para determinado paradigma.

- 2 O outro método - PSC – (do Inglês, *percentage signal change*), avaliou a magnitude da mudança do sinal de RMf de cada ROI, mostrando a contribuição independente de cada ROI de cada hemisfério para o índice de lateralidade.

O PSC reflete a amplitude da mudança do sinal dos voxels, i.e., a porcentagem de variação do sinal BOLD entre a condição ativa e a condição controle induzidas pelo paradigma. Pode-se, assim, calcular o grau de lateralidade entre os hemisférios ou entre ROIs. Utilizou-se, para isto, a ferramenta *Featquery* do programa estatístico *FMRIB Software Library* (FSL). Em estudos de RMf, a magnitude da mudança do sinal é descrita por valores ponderados beta. A imagem-beta resulta do acoplamento do desenho do paradigma (*boxcar*) à série temporal em cada voxel e indica quão fortemente a curva hemodinâmica se ajusta aos dados do paradigma (Jansen *et al.*, 2006).

O PSC gerou valores médios de intensidade de ativação para cada ROI de cada hemisfério. O *FSL featquery tool* gerou, ainda, um índice de lateralidade (IL-beta) para cada ROI dos dois hemisférios. Foram gerados, portanto, 12 valores PSC e 6 ILs-beta para cada paradigma (NCV, NRL, GP), em cada grupo de participantes (EMTe, EMTd, GC-RMf).

4.5.6.1 Divisão dos pacientes de acordo com o desempenho na avaliação clínica de linguagem

Com o intuito de investigar se a reorganização das redes de linguagem foi benéfica para o desempenho linguístico, dividiu-se os pacientes EMTe e EMTd em dois subgrupos, de acordo com seu desempenho em relação aos controles na avaliação clínica de linguagem ($z = 0$ corresponde ao desempenho médio dos controles).

O escore $z \leq -1,5$ foi selecionado para definir mau desempenho em cada prova de linguagem e $z > -1,5$, para definir bom desempenho nas mesmas provas. Assim, conforme o desempenho em cada prova, os pacientes foram divididos em grupos “bons” e “ruins”.

4.5.6.2 Comparação do IL-boot com as provas clínicas de linguagem

Os valores de IL-boot de todas as ROIs para os três paradigmas foram comparados ao desempenho linguístico dos grupos EMTe-bons, EMTe-ruins e GCC-RMf. A mesma comparação foi feita para os pacientes EMTd-bons, EMTd-ruins e GCC-RMf.

O número mínimo de participantes com bom ou mau desempenho por grupo para comparação foi definida como $n=4$ (IL-boot: flvsem – grupo EMTe-ruins; PSC: nomver - grupo EMTe-ruins). As provas de fluência fonológica e compreensão de palavras não atingiram grupos com mínimo de 4 participantes com mau desempenho e não foram utilizados nesta comparação.

Para a comparação entre IL-boot e o desempenho linguístico dos pacientes, foram utilizadas apenas as provas clínicas de linguagem que mostraram correlação significativa com os dados comportamentais de cada paradigma.

4.6 Análise estatística

As comparações de dois ou mais grupos foram realizadas pelo teste exato de Fisher para as variáveis qualitativas e pelo teste *t-Student* (no caso de dois grupos) ou ANOVA (no caso de três ou mais grupos) para as variáveis quantitativas.

Variáveis de confusão como escolaridade foram corrigidos por análise de covariância (ANCOVA) e análise multivariada de covariância (MANCOVA).

A relação entre duas variáveis quantitativas foi realizada pela correlação de Spearman.

Em todas as comparações, foram consideradas como significativas as probabilidades associadas aos testes menores que 0,05.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Características demográficas dos grupos

Foram selecionados para participar da pesquisa 61 pacientes com EMT unilateral ao exame de RM e refratários ao tratamento clínico. Destes, quinze foram excluídos: um apresentou baixa escolaridade, três apresentaram calcificações ao exame de imagens, um não realizou o exame de RMf, quatro apresentaram dados brutos incompletos das imagens de RMf, dois desenvolveram quadro psiquiátrico e quatro eram canhotos. A amostra final foi constituída por 46 pacientes, 24 com EMT esquerda e 22 com EMT direita.

O grupo controle para a avaliação clínica de linguagem (GCC) foi constituído por 20 participantes, o grupo controle para o exame de RMf (GCRMf), por 24 participantes e o grupo controle que participou tanto da avaliação clínica de linguagem, quanto do exame de RMf (GCC-RMf), foi constituído por 12 participantes.

Todos os participantes eram destros de acordo com o do Questionário de Dominância Manual de Edimburgo (Oldfield, 1971). A idade média foi de 33,9 anos, e 55/90 (61,1%) dos participantes (pacientes e controles) eram do sexo feminino. Não houve diferença entre os grupos quanto à lateralidade manual, gênero, idade e pontuação na escala de Beck. Os grupos controles GCC e GCRMf apresentaram maior escolaridade que os dois grupos de pacientes, em média, 1 ano a mais em relação ao grupo EMTd e 1,5 anos a mais em relação ao grupo EMTe (Tabela 1).

Tabela 1 - Características sociodemográficas dos participantes

	EMTe (n=24)	EMTd (n=22)	GCC (n=20)	GCRMf (n=24)	GCC-RMf (n=12)	Significância
	média (dp)	média (dp)	média (dp)	média (dp)	média (dp)	p<0,05
Idade (anos)	34,8 (9,4)	33,8 (10,2)	35,3 (11,9)	31,8 (10,1)	33,8 (11,4)	0,83
Gênero F (%)	58,3 (14)	54,5 (12)	75,0 (15)	58,3 (14)	66,7 (8)	0,68
Escolaridade (anos)	10,5 (1,7)	11,0 (1,7)	11,9 (2,0)	12,1 (2,7)	11,5 (2,4)	$\Delta(0,04)$ $\Delta\Delta(0,04)$ $+(0,02)$ $++(0,02)$
Inventário de Beck	11,8 (9,6)	13,0 (8,3)	NR	9,0 (5,0)	10,9 (3,9)	0,42
Dominância manual (Edimburgo)	75,2 (18,5)	76,8 (19,7)	84,5 (10,9)	82,0 (10,8)	84,5 (10,9)	0,27

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCC = Grupo controle clínico; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GCC-RMf = Grupo controle clínico e ressonância magnética funcional; F = feminino; Inventário de Beck = Inventário para depressão de Beck; dp = desvio padrão; NR = não realizado; Δ = comparação entre EMTe x GCC; $\Delta\Delta$ = EMTd x GCC; + = EMTe x GCRMf; ++ = EMTd x GCRMf.

5.2 Dados clínicos

Não foram encontradas diferenças entre os grupos de pacientes EMTe e EMTd em relação às características clínicas da epilepsia e do tratamento com DAEs. A esclerose de hipocampo foi comprovada após análise histopatológica do hipocampo nos 43 casos que foram operados (Tabela 2).

Tabela 2 - Características clínicas da epilepsia e do tratamento com DAEs dos grupos EMTd e EMTe

	EMTe (n=24)	EMTd (n=22)	Significância
	média (dp)	média (dp)	p<0,05
Insulto precipitante inicial (%)	50,0 (12)	68,2 (15)	0,25
Idade início epilepsia (anos)	12,0 (5,9)	12,3 (7,1)	0,86
Intervalo livre de crises (anos)	10,0 (5,9)	8,3 (7,8)	0,55
Duração da epilepsia (anos)	23,3 (8,8)	22,3 (11,1)	0,75
Tempo doença (anos)	28,0 (12,7)	28,2 (11,1)	0,97
Frequência de crise por mês	7,9 (7,7)	6,1 (5,4)	0,36
Número de DAES já utilizadas	5,2 (1,6)	4,8 (1,6)	0,46
Número atual de DAEs (na monitorização)	2,5 (0,7)	2,6 (0,7)	0,5
Carga geral de DAEs	4,3 (2,1)	3,8 (1,5)	0,32
Carga sedativa de DAEs	1,5 (2,2)	2,0 (1,9)	1,34
Pacientes operados	24	22	-
EH comprovada	24	22	-

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; IPI=Insulto precipitante inicial; Idade do início da epilepsia = Idade de instalação de crises recorrentes; Intervalo livre de crises = Tempo transcorrido entre o IPI e o início da epilepsia; Duração da epilepsia = tempo transcorrido desde a instalação das crises até a data da avaliação; Duração da doença = Tempo transcorrido desde a ocorrência desde o IPI até a data da avaliação; DAEs = Drogas antiepilépticas; Carga geral de DAEs = Razão entre a dose diária de cada DAE e a sua dose média terapêutica; Carga sedativa de DAEs = DAEs com potencial sedativo ou de interferência nas funções cognitivas; EH = Esclerose hipocampal; dp = Desvio padrão.

Os grupos EMTe e EMTd não diferiram quanto a presença ou não de insulto precipitante inicial (IPI), idade de instalação de crises recorrentes, tempo transcorrido entre o IPI e o início da epilepsia, duração da epilepsia (tempo transcorrido desde a instalação das crises até a data da avaliação), duração da doença (tempo transcorrido desde a ocorrência desde o IPI até a data da avaliação) e frequência de crises. Os grupos também não diferiram em relação ao número de DAEs já utilizadas e em uso no momento da monitoração, carga geral de DAEs e carga de DAEs sedativas.

5.2 Resultados das provas clínicas de linguagem

Os grupos de pacientes EMTe e EMTd tiveram desempenho inferior ao grupo GCC nas provas de fluência semântica, nomeação de verbos, nomeação de nomes próprios nomeação responsiva (Gráfico 1). O grupo EMTd mostrou desempenho inferior ao grupo EMTe na prova de nomeação de verbos. Nas demais provas (fluência fonológica, nomeação de objetos e compreensão de palavras), não houve diferença significativa entre os grupos.

Gráfico 1 - Comparação do desempenho da avaliação clínica de linguagem entre os grupos EMTe, EMTd e GCC

Em vermelho: se $p \leq 0,05$. Em preto: se p entre 0,05 e 0,1.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCC = Grupo controle clínico; dp = Desvio padrão; Δ = comparações entre EMTe e controles; ΔΔ = comparações entre EMTd e controles; ΔΔΔ = comparações entre EMTe e EMTd.

Tabela 3 - Comparação do desempenho da avaliação clínica de linguagem entre os grupos EMTe, EMTd e GCC

Provas de linguagem	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCC (n=20) média (dp)	Significância p<0,05
Fluência semântica	31,4 (8,1)	29,7 (8,8)	38,2 (8,1)	Δ (p=0,008) $\Delta\Delta$ (p=0,001)
Fluência fonológica	20,5 (8,2)	22,8 (8,8)	25,8 (10,3)	0,16
Nomeação de objetos	27,6 (4,5)	27,3 (2,6)	29,5 (2,9)	0,09
Nomeação de verbos	26,1 (4,1)	23,5 (3,8)	28,3 (3,0)	$\Delta\Delta$ (p<0,001) $\Delta\Delta\Delta$ (p=0,02)
Nomeação de nomes próprios	4,7 (2,9)	4,8 (2,3)	8,3 (2,8)	Δ (p<0,001) $\Delta\Delta$ (p<0,001)
Nomeação responsiva	18,3 (3,1)	18,2 (2,1)	19,8 (1,6)	0,05
Compreensão de palavras	15,8 (0,6)	15,6 (0,8)	15,6 (0,7)	0,69

Em vermelho: se $p \leq 0,05$. Em negrito: se p entre 0,05 e 0,1.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCC = Grupo controle clínico; dp = Desvio padrão; Δ = Comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = Comparações entre EMTd e controles; $\Delta\Delta\Delta$ = Comparações entre EMTe e EMTd

5.4 Resultados da ressonância magnética funcional

5.4.1 Dados comportamentais dos paradigmas

Os dados comportamentais referentes ao desempenho dos sujeitos dentro do aparelho de RM em cada um dos paradigmas encontram-se na Tabela 4.

O desempenho dos dois grupos de pacientes foi inferior ao dos controles no paradigma de nomeação responsiva à leitura ($p < 0,002$). Nos paradigmas NCV e GP, os dois grupos de pacientes também obtiveram pontuação ligeiramente inferior ao do grupo controle, porém esta diferença não atingiu significância estatística ($p < 0,37$ e $p < 0,07$, respectivamente).

Tabela 4 - Dados comportamentais da RMf dos grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf

Paradigmas	EMTe (n=24)	EMTd (n=22)	GCRMf (n=24)	Significância (p)
	% média de acertos (dp)	% média de acertos (dp)	% média de acertos (dp)	
NCV	95,6 (3,7)	95,8 (2,6)	97,3 (2,5)	0,367
NRL	78 (11,2)	80,2 (12,9)	92,5 (4,7)	0,002
				^Δ EMTe < GCC-RMf (p=0,001)
				^{ΔΔ} EMTd < GCC-RMf (p=0,004)
GP	85,4 (8,3)	87,4 (7,7)	92,4 (4,3)	0,073

Em vermelho: se $p \leq 0,05$. Em negrito: se p entre 0,05 e 0,1.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; NCV = Nomeação por confrontação visual; NRL = Nomeação responsiva à leitura; GP = Geração de palavras; dp = Desvio padrão; Δ = Comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = Comparações entre EMTd e controles.

5.4.2 Correlação entre dados comportamentais dos paradigmas e avaliação clínica de linguagem

A correlação entre desempenho nas provas da avaliação clínica de linguagem e os paradigmas de RMf encontram-se na Tabela 5. Para os pacientes EMTe observou-se alta correlação entre o desempenho no paradigma NRL e nas provas de fluência semântica ($p \leq 0,012$), fluência fonológica ($p \leq 0,001$), nomeação de objetos ($p \leq 0,008$), nomeação de nomes próprios ($p \leq 0,001$) e nomeação responsiva ($p \leq 0,005$); entre o desempenho no paradigma NCV e a prova de nomeação de objetos ($p \leq 0,025$); e entre o desempenho no paradigma GP e a prova de fluência semântica ($p \leq 0,029$) e fonológica ($p \leq 0,001$).

Para os pacientes EMTd observou-se alta correlação entre o desempenho no paradigma NRL e nas provas de fluência semântica ($p \leq 0,04$), fluência fonológica ($p \leq 0,001$) e nomeação responsiva ($p \leq 0,037$); entre o desempenho no paradigma NCV e na prova de nomeação de objetos ($p \leq 0,001$) e nomeação responsiva ($p \leq 0,009$); e o desempenho no paradigma GP e na prova de nomeação de nomes próprios ($p \leq 0,02$).

Os controles GCRMf mostraram correlação positiva entre paradigmas e provas de linguagem, porém sem atingir p significativo.

Tabela 5 - Correlação entre o desempenho comportamental nos paradigmas de RMf e as provas de avaliação clínica de linguagem para os pacientes EMTe, EMTd e controles

EMTe n = 24		flvsem	flvfon	nomobj	nomver	nompro	resp	comp
NRL	% acertos	0,513	0,649	0,536	0,426	0,663	0,567	-0,072
	valor-p	0,012	0,001	0,008	0,054	0,001	0,005	0,744
NCV	% acertos	0,164	0,392	0,466	0,236	0,149	0,215	-0,233
	valor-p	0,454	0,064	0,025	0,303	0,52	0,325	0,285
GP	% acertos	0,466	0,769	0,231	0,377	0,166	0,19	-0,309
	valor-p	0,029	0,001	0,301	0,101	0,484	0,398	0,162
EMTd n = 22		flvsem	flvfon	nomobj	nomver	nompro	resp	comp
NRL	% acertos	0,427	0,4	0,724	0,215	0,171	0,58	0,025
	valor-p	0,06	0,08	0,001	0,362	0,497	0,009	0,919
NCV	% acertos	0,055	-0,282	0,411	0,272	0,561	0,206	0,043
	valor-p	0,816	0,228	0,072	0,246	0,015	0,398	0,862
GP	% acertos	0,463	0,736	0,374	0,273	-0,227	0,482	0,109
	valor-p	0,04	0,001	0,104	0,245	0,365	0,037	0,656
GCC-RMf n = 12		flvsem	flvfon	nomobj	nomver	nompro	resp	comp
NRL	% acertos	-0,039	0,392	0,511	0,393	0,346	0,479	-0,501
	valor-p	0,91	0,233	0,108	0,232	0,327	0,136	0,116
NCV	% acertos	0,576	0,553	0,143	0,209	0,177	0,285	-0,473
	valor-p	0,081	0,097	0,694	0,563	0,649	0,425	0,168
GP	% acertos	0,534	0,538	-0,036	-0,255	0,444	0,141	0,261
	valor-p	0,139	0,135	0,927	0,507	0,232	0,717	0,498

Em vermelho: se $p \leq 0,05$. Em negrito: se p entre 0,05 e 0,1.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCC-RMf = Grupo controle clínico e ressonância magnética funcional; NRL = nomeação responsiva à leitura; NCV = nomeação por confrontação visual; GP = geração de palavras; flvsem = fluência semântica; flvfon = fluência fonológica; nomobj = nomeação de objetos; nomver = nomeação de verbos; nompro = nomeação de nomes próprios; resp = nomeação responsiva; comp = compreensão de palavras; dp = desvio padrão.

**Teste correlação de Spearman.

As provas de linguagem que apresentaram boa correlação com os paradigmas foram utilizadas para a comparação do desempenho linguístico dos pacientes com os IL boot, como especificado a seguir:

Provas de linguagem utilizadas para a comparação com o IL-boot - pacientes EMTe:

NRL: flvsem, nomobj, nompro e nomres;

NCV: nomobj;

GP x flvsem.

Provas de linguagem utilizadas para a comparação com o IL-boot - pacientes EMTd:

NRL x nomobj e nomres;

NCV x nompro;

GP x flvsem e nomres.

5.4.3 Análise dos questionários

5.4.3.1 VAMS

Não se observou diferença entre os fatores ansiedade, sedação mental e outro, antes e depois do exame, quando se compararam os grupos EMTe, EMTd e controles. Ambos os grupos de pacientes relataram maiores valores de sedação física, que os controles antes do exame ($p \leq 0,05$). Depois do exame, os dois grupos de pacientes mostraram maiores valores de sedação física comparados aos controles, no entanto, ela só atingiu significância para o grupo EMTe ($p \leq 0,001$) (Gráfico 2).

Gráfico 2 - Resultados da pontuação do questionário VAMS pré e pós-realização do exame de RM funcional. Comparação entre pacientes EMTe, EMTd e GCRMf

Legenda: VAMS (*Visual Analog Mood Scales*); EMTe = esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = esclerose mesial temporal direita; C = GCRMf (Grupo controle clínico e ressonância magnética funcional). À esquerda do gráfico, valores de antes do exame da RMf. À direita, valores após o exame de RMf. *($p \leq 0,05$) **($p \leq 0,001$)

5.4.3.2 IDATE

O IDATE-estado, que revela estado emocional transitório, mostrou que todos os participantes, pacientes e controles, apresentavam elevado nível de ansiedade. Não houve diferença entre pacientes e controles ($p \leq 0,13$).

No entanto, observou-se diferença entre pacientes EMTe/EMTd e controles do IDATE-traço ($p \leq 0,001$), que revela estado emocional estável, indicando maiores níveis de ansiedade dos pacientes no dia-a-dia, comparados aos controles (Gráfico 3).

Gráfico 3 - Caracterização dos aspectos psicológicos e emocionais dos participantes

Legenda: Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCC-RMf = Grupo controle clínico e ressonância magnética funcional; Idade-E = Inventário de ansiedade - Estado; Idade-T = Inventário de ansiedade – Traço

5.4.4 Mapas de ativação de grupo para os três paradigmas de RMf de linguagem

Os mapas probabilísticos de grupo foram processados separadamente para EMTe, EMTd e GCRMf (Figura 12). A localização anatômica dos *clusters* é descrita de acordo com os atlas estrutural MNI e histológico Juelish (áreas de Brodmann (BA)) (Eickhoff *et al.*, 2005), disponíveis no *software* FSL (Anexo J). As áreas de linguagem ativadas pelos paradigmas foram descritas abaixo e estão de acordo com os atlas mencionados e com a análise visual de radiologista experiente (LL):

NRL:

Pacientes EMTe: GFId, GFMe, giro do cíngulo anterior;

Pacientes EMTd: GFI e e d, giro do cíngulo anterior;

GCRMf: GFle, GFMe, córtex orbitofrontal esquerdo, giro fusiforme occipital direito, área suplementar motora.

NCV:

Pacientes EMTe: GTle, giro fusiforme têmporo-occipital esquerdo, lóbulo parietal superior esquerdo, GFSe, giro do cíngulo anterior, área suplementar motora;

Pacientes EMTd: GTle, giro fusiforme têmporo-occipital esquerdo, giro angular esquerdo, giro supramarginal esquerdo, IFGe, GFMe, córtex orbitofrontal esquerdo, giro do cíngulo anterior, área suplementar motora;

GCRMf: GTle, GTMe, giro fusiforme têmporo-occipital esquerdo e direito, GFle, GFMe.

GP:

Pacientes EMTe: Giro supramarginal esquerdo, GFId, GFMd, giro do cíngulo anterior;

Pacientes EMTd: Lóbulo parietal superior direito, giro do cíngulo anterior;

GCRMf: Giro angular e supramarginal esquerdos e direitos, GFle, GFMe e d, GFSe e d;

Figura 12 – Mapas probabilísticos da média do efeito BOLD dos grupos EMTe (n=24), EMTd (n=22) e GCRMf n=24) para os paradigmas de a) nomeação responsiva à leitura, b) nomeação por confrontação visual e c) geração de palavras. Imagens da superfície cortical indicando os *clusters* que passaram o limiar estatístico estabelecido ($Z > 2,3$). Fatias no plano axial. $p \leq 0.05$.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional. Notação radiológica (lado direito da figura representa o HE)

5.4.5 Mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMTd e GCRMf

As imagens dos mapas probabilísticos resultantes da comparação do padrão de ativação cerebral entre os grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os três paradigmas encontram-se nas Figuras 13, 14 e 15. A localização anatômica dos *clusters* está de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelish (áreas de Brodmann (BA)) (Eickhoff *et al.*, 2005) disponíveis no *software* FSL (Anexo K).

No paradigma NRL, os grupos de pacientes EMTe e EMTd mostraram maior ativação em áreas do HD em relação aos controles. As áreas cerebrais que mostraram maior ativação nos pacientes que nos controles foram os giros frontais inferior e médio. O grupo EMTd ainda apresentou maior ativação dos lobulos parietais inferior e superior em relação aos controles. Não se observou diferença nas áreas com resposta BOLD quando comparados os grupos EMTe e EMTd.

No paradigma NCV, ambos grupos de pacientes mostraram maior ativação em áreas do HD (giros temporais médio e inferior, giros frontais inferior, médio e superior, giro do cíngulo, lóbulo parietal inferior e lóbulo parietal superior/pré-cúneus), comparados ao grupo controle. No grupo EMTe, também se observou ativação do giro orbitário à esquerda. Não foi observada diferença nas áreas ativadas quando comparados os grupos EMTe e EMTd.

No paradigma GP, o grupo EMTe apresentou maior ativação em áreas do HD (lóbulo parietal inferior) comparado ao grupo de controles (GCRMf), enquanto o grupo EMTd apresentou maior ativação em áreas do HE (giro pós-central) comparado a controles.

Quando comparados os grupos EMTe e EMTd no paradigma GP, observou-se maior ativação do giro frontal médio direito e giros do cíngulo no grupo EMTd.

Em nenhum dos paradigmas, os controles mostraram áreas cerebrais com resposta BOLD maior do que pacientes.

Os mapas de atividade cerebral utilizam notação radiológica (lado direito da figura representa o HE).

Figura 13 – Mapas probabilísticos de atividade cerebral mostrando comparação entre grupos a) EMTe > GCRMf: giros frontais médio e inferior direitos, e b) EMTd > GCRMf: giros frontais médio e inferior direitos e lóbulo parietal inferior direito. Paradigma de nomeação responsiva à leitura. Fatias no plano axial. Limiar estatístico para ativação do cluster $Z > 2.3$ e $p \leq 0.05$.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; a = Comparação entre EMTe e controles; b = Comparação entre EMTd e controles. Notação radiológica (lado direito da figura representa o HE).

Figura 14 – Mapas probabilísticos de atividade cerebral mostrando comparação entre grupos a) EMTe > GCRMf: Giros frontais superior, médio e inferior direitos, giro do cíngulo (porção anterior), lóbulo parietal inferior direito e lóbulos parietais superiores bilaterais, e b) EMTd > GCRMf: Giros temporais médio e inferior direitos, giros frontais superior, médio e inferior direitos, giro do cíngulo (porção anterior), lóbulo parietal inferior e lóbulo parietal superior/pré-cúneus direitos. Paradigma de nomeação por confrontação visual; Paradigma de nomeação por confrontação visual. Fatias no plano axial. Limiar estatístico para ativação do cluster $Z > 2.3$ e $p \leq 0.05$.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; a = Comparação entre EMTe e controles; b = Comparação entre EMTd e controles. Notação radiológica (lado direito da figura representa o HE).

Figura 15 – Mapas probabilísticos de atividade cerebral mostrando comparação entre grupos a) EMTe > GCRMf: lóbulo parietal inferior; b) EMTd > GCRMf: Giro pós-central esquerdo; c) EMTd > EMTe: Giro frontal médio direito e giro do cíngulo (porção anterior). Paradigma de geração de palavras. Fatias no plano axial. Limiar estatístico para ativação do cluster $Z > 2.3$ e $p \leq 0.05$.

Legenda: EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; a = Comparação entre EMTe e controles; b = Comparação entre EMTd e controles; c = Comparação entre EMTd e EMTe. Notação radiológica (lado direito da figura representa o HE).

5.4.6 Índices de lateralidade

5.4.6.1 *IL-Boot*

O Gráfico 4 e a Tabela no Anexo L mostram os índices de lateralidade hemisférica calculados pelo método *bootstrap* de cada grupo de participantes (EMTe, EMTd e GCRMf) e de cada ROI nos paradigmas NRL, NCV e GP.

Em todas as ROIs, os grupos de pacientes mostraram valores médios dos ILs menores que o grupo controle (CGRMf), indicando menor lateralidade de linguagem para a esquerda nos três paradigmas nos grupos de pacientes. Esta diferença atingiu significância estatística em algumas ROIs para os diferentes paradigmas.

No paradigma NRL, os dois grupos de pacientes tiveram valores médios de ILs inferiores aos dos controles no giro frontal inferior, giro frontal médio e giro frontal superior. O IL dos pacientes EMTe foi inferior aos controles nas ROIs frontais inferior, médio e superior, e, ainda, nos giros temporal médio e inferior.

No paradigma NCV, o grupo EMTe mostrou ILs inferiores aos dos controles apenas no giro temporal médio. Os valores médios dos ILs do grupo EMTd foram significativamente inferiores aos dos controles no giro frontal superior e giro temporal médio.

No paradigma GP, os índices médios de EMTd foram inferiores aos ILs do grupo controle nas ROIs giro frontal superior e giro temporal médio. EMTe não apresentou diferença em relação aos controles neste paradigma.

O paradigma NRL observou-se maior número de ROIs em que os pacientes EMTe e EMTd apresentaram IL inferiores aos controles.

Gráfico 4 - Valores IL-boot dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP

Legenda: IL-boot = Índice de lateralidade bootstrap; EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NRL = Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; Δ = comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = comparações entre EMTd e controles.

5.4.6.2 IL-Beta

O Gráfico 5 e a Tabela no Anexo M mostram os índices de lateralidade beta de cada ROI para os paradigmas NRL, NCV e GP. A lateralidade hemisférica foi calculada com a fórmula $LI = (\text{soma dos voxels à esquerda} -$

soma dos *voxels* à direita)/(soma dos *voxels* à esquerda + soma dos *voxels* à direita) e os índices indicam lateralidade $LI \geq 0.2$ = lateralidade à esquerda, $LI \leq -0.2$ = lateralidade à direita, $-0.2 < LI < 0.2$ = bilateralidade.

Gráfico 5 - Valores IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP

Legenda: IL-beta = Índice de lateralidade beta; EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NRL= Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; dp = Desvio padrão; Δ = comparações entre EMTe e controles; ΔΔ = comparações entre EMTd e controles.

No paradigma NRL, pacientes EMTe mostraram IL menores que GCRMf no giro frontal inferior, giro frontal médio, giro temporal inferior, giro temporal médio e giro temporal superior. Pacientes EMTd mostraram IL menores em relação à GCRMf no giro frontal inferior, giro frontal médio, giro frontal superior e giro temporal médio.

No paradigma NCV, o IL-beta de pacientes EMTd mostrou-se maior em relação ao GCRMf no giro temporal médio. Nas outras ROIs, não houve diferença entre os grupos para este paradigma.

No paradigma GP, EMTe e EMTd apresentaram índices menores que GCRMf no giro temporal inferior. No giro frontal superior, pacientes EMTd apresentaram índices menores que EMTe. O grupo EMTd apresentou índices menores que GCRMf no giro frontal inferior e giro temporal médio.

5.4.6.3 Correlação *LI-boot* vs. *LI-beta*

Observou-se correlação significativa (média ou alta) entre os índices de lateralidade avaliados pelo método *bootstrap* e pelo método beta na maior parte das ROIs nos três grupos e nos três paradigmas. Esta correlação ocorreu de modo mais pronunciado para os grupos EMTe e EMTd, e de modo menos pronunciado para o grupo controle GCRMf (Anexo N).

5.4.6.4 PSC - contribuição de cada hemisfério para o índice de lateralidade

Com os valores PSC apresentados no Gráfico 6 e 7, e no Anexo O, observa-se a magnitude de ativação de cada ROI em cada paradigma, permitindo avaliar a contribuição de cada ROI em cada hemisfério separadamente. Valores positivos indicam maior ativação e valores negativos indicam deativação induzidas pelo contraste entre a condição ativa e a condição controle dos paradigmas. Quanto mais positivo for o valor, maior a ativação, e quanto mais negativo, maior a deativação.

Paradigma NRL: Os grupos EMTe e EMTd exibiram menor ativação do GFI do HE em relação ao GCRMf.

Paradigma NCV: O grupo EMTe mostrou, no HD, maior ativação nos GFI, GFM, GFS e menor magnitude de deativação no GTM. No HE, observou-se maior ativação dos GFM e GFS, e menor magnitude de deativação do GTS em relação ao GCRMf. O grupo EMTd mostrou menor magnitude de deativação (deativação menos intensa) nos GFI, GFM, GFS e GTM do HD, e maior ativação do GFM do HE em relação ao GCRMf.

Paradigma GP: Não houve diferenças estatisticamente significativas na ativação ou deativação de ROIs entre os grupos.

Gráfico 6 - Valores PSC dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os paradigmas NRL, NCV e GP

continua

conclusão

Gráfico 7 - Valores PSC dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os paradigmas NRL, NCV e GP

Valores médios do PSC das ROIs de cada hemisfério baseados na magnitude da mudança do sinal entre condições ativa e controle dos paradigmas NRL, NCV e GP. Os valores médios positivos do PSC indicam ativação e os negativos, deativação da ROI.

Legenda: PSC = *Percentage signal change*; EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NRL = Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; Δ = comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = comparações entre EMTd e controles; $\Delta\Delta\Delta$ = comparações entre EMTe e EMTd.

5.4.6.5 Comparação entre IL-boot e avaliação clínica de linguagem

As provas de linguagem utilizadas para esta comparação foram aquelas que mostraram correlação significativa com os dados comportamentais dos paradigmas (Tabela 4, página 89) (Gráficos 8 e 9). A prova de fluência fonológica não foi utilizada porque não atingiu o número mínimo de quatro sujeitos para a formação do subgrupo.

EMTe:

- NRL: flvsem ($p \leq 0,01$), flvfon ($p \leq 0,001$), nomobj ($p \leq 0,008$), nompro ($p \leq 0,001$), nomres ($p \leq 0,005$).
- NCV: nomobj ($p \leq 0,03$).
- GP: flvsem ($p \leq 0,03$), flvfon ($p \leq 0,001$)

EMTd:

- NRL: nomobj ($p \leq 0,001$), nomres ($p \leq 0,009$).
- NCV: nompro ($p \leq 0,02$)
- GP: flvsem ($p \leq 0,04$), flvfon ($p \leq 0,001$), nomres ($p \leq 0,04$).

Gráfico 8 - Comparação entre IL-boot e as provas clínicas de linguagem dos pacientes EMTe

Legenda: IL-boot = Índice de lateralidade bootstrap; EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NRL= Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; Δ = comparações entre EMTe-bons e controles; $\Delta\Delta$ = comparações entre EMTe-ruins e controles, $\Delta\Delta\Delta$ = comparações entre EMTe-bons e EMTe-ruins.

Grupo EMTe

NRL:

Pacientes com EMTe bons mostraram ILs significativamente inferiores aos paciente EMTe ruins e controles na ROI GTM nas provas de nomeação de objetos e nomeação responsiva. Na prova de nomeação de nomes próprios também se obsevou, na ROI GTM, para os grupos EMTe bons, IL inferior aos pacientes EMTe ruins e controles, porém esta diferença atingiu significância estatística apenas para EMT bons X controles. Estes achados indicam papel adaptativo da reorganização de linguagem no GTM para estas tarefas.

Na ROI GTS observou-se padrão semelhante ao observado na ROI GTM, com menores ILs dos pacientes EMTe bons comparados aos EMTe ruins e controles nas provas de nomeação de nomes próprios, objetos e responsiva, sem contudo atingir significância estatística.

Na ROI GTI observou-se também padrão semelhante ao observado na ROI GTM, com menores ILs dos pacientes EMTe bons comparados aos EMTe ruins e controles nas provas de nomeação de nomes próprios e objetos (porém não na nomeação responsiva), sem, contudo, atingir significância estatística.

Estes achados sugerem possível reorganização funcional adaptativa nas ROIS GTS para as provas de nomeação de objetos, nomes próprios e responsiva, e para a ROI GTI para as tarefas de nomeação de objetosj e nomes proprios, porém não para nomeação responsiva. Estas possíveis associações devem ser avaliadas em estudos com maiores casuísticas.

Para a prova de fluência semântica, nas ROIs temporais, ambos grupos EMTe (bons e ruins) apresentaram ILs inferiores aos controles, sem diferença estatística. Os valores de ILs dos grupos bons e ruins foram muito semelhantes. Estes achados indicam que, para esta tarefa, não houve reorganização funcional adaptativa nas ROIs temporais.

Nas ROIs frontais, pacientes EMTe bons mostraram ILs inferiores aos ILs dos controles em todas as provas de linguagem testadas (fluência semântica, nomeação de objetos, nomeação de nomes próprios e nomeação responsiva) nas ROIs frontal inferior, médio e superior, com diferença estatisticamente

significativa nas ROIs frontais inferior e média para todas as provas, na ROI GFS para as provas de nomeação de objetos e nomeação responsiva.

Nas ROIs frontais, pacientes EMTe ruins também mostraram ILs inferiores aos ILs dos controles nas provas de linguagem testadas (fluência semântica, nomeação de objetos, nomeação de nomes próprios e nomeação responsiva) nas ROIs frontais, porém esta diferença atingiu significância estatística apenas na ROI GFM para a prova de fluência semântica, e nas ROIs GFS e GFI para a prova de nomeação responsiva.

Nas ROIs frontais não observamos diferenças significativas entre os ILs dos grupos EMTe bons e ruins. Não observamos, portanto, evidência de reorganização adaptativa nas ROIs frontais para as provas de fluência semântica e nomeação responsiva. Para as provas de nomeação de objetos e nomes próprios também não encontramos evidência de reorganização adaptativa, contudo, não é possível excluir reorganização adaptativa nas ROIs GFI, GFM e GFS para as provas de nomeação objetos e na ROI frontal para a prova de nomeação de nomes próprios. Esta possibilidade deve ser melhor avaliada em novos estudos.

NCV:

Neste paradigma, para a prova de nomeação de objetos, pacientes bons e ruins mostraram ILs semelhantes aos controles nas ROIs temporais GTI e GTS. Na ROI GTM, os pacientes EMTe-ruins apresentaram menores ILs em relação a controles e pacientes EMTe-bons. Observamos, portanto evidência de reorganização não adaptativa no GTM para a prova de nomeação de objetos.

Na ROI frontal GFI, observamos menores valores de IL para os grupos EMTe bons e EMTe ruins em relação ao GCC-RMf. Esta diferença atingiu significância apenas para a comparação EMTe bons e controles. Neste caso, também não observamos evidência de reorganização adaptativa para provas de nomeação de objetos.

GP:

Neste paradigma não observamos significativas diferenças nos valores dos IL entre os grupos de pacientes e controles. Nas ROIs temporais, ambos os grupos de pacientes mostraram ILs menores que os controles, sem atingir significância estatística. Nas ROIs GTM e GTS observamos menores valores de IL para o grupo EMTd ruim em relação ao grupo EMTd bom e controles. Este dado não permite afastar a possibilidade de reorganização não adaptativa na prova de fluência semântica.

Gráfico 9 - Comparação entre IL-boot e as provas clínicas de linguagem dos pacientes EMTd

Legenda: IL-boot = Índice de lateralidade bootstrap; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NRL= Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; Δ = comparações entre EMTd-bons e controles; $\Delta\Delta$ = comparações entre EMTd-ruins e controles, $\Delta\Delta\Delta$ = comparações entre EMTd-bons e EMTd-ruins.

Grupo EMTd

NRL:

No paradigma de nomeação responsiva à leitura observamos menores valores de IL nas ROIs frontais dos grupos de pacientes comparados a controles, porém esta diferença atingiu significância estatística para o grupo EMTd bom nas ROIs GFI e GFM para a prova de nomeação de objetos e nas ROIs GFI, GFM e GFS para a prova de nomeação responsiva. Para o grupo EMTd ruim observamos diferença estatisticamente significativa na ROI GFS da prova de nomeação de objetos e na ROI GFI da prova de nomeação responsiva.

Nas ROIs temporais não observamos diferenças significativas entre os ILs dos grupos de pacientes e controles.

Em resumo, não observamos para este paradigma e estas provas, evidência de reorganização funcional associada ao desempenho em provas de linguagem nas ROIs frontais e temporais.

NCV:

Neste paradigma observamos que ambos os grupos de pacientes apresentaram menores valores de IL que controles na provas de nomeação de nomes próprios nas ROIs frontais GFI e GFS. Esta diferença apenas atingiu significância estatística para a diferença de IL entre o grupo EMTd ruins e controles na ROI GFI.

Nas ROIs GTM e GTS o grupo de pacientes EMTd bons apresentou menores ILs que os grupos EMTd ruins e controles, porém esta diferença não atingiu significância estatística.

Portanto, não observamos evidência de reorganização adaptativa para este paradigma em relação à prova de nomeação de nomes próprios.

GP:

No paradigma GP observamos diferença estatisticamente significativa entre os ILs do grupo EMTd ruins em relação aos grupos EMTd bons e controles na ROI GFM, indicando reorganização não adaptativa.

Observou-se, ainda, valores menores de ILs dos grupos EMTd bom e ruim em relação aos controles no GFI para a prova de fluência semântica e nomeação responsiva e também na ROI GTM para a prova de nomeação responsiva, porém esta diferença atingiu significância estatística apenas para as diferenças entre os grupos EMTd bom e controles.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Neste estudo comparamos o desempenho linguístico em uma bateria de linguagem com a representação hemisférica da linguagem de pacientes com esclerose mesial temporal esquerda (EMTe) e direita (EMTd) estudada com paradigmas de linguagem de RMf.

Os dois grupos de pacientes mostraram dificuldades em diferentes aspectos da linguagem e maior reorganização da linguagem para o hemisfério cerebral direito, independentemente do lado da lesão. Diferentes aspectos da linguagem foram avaliados com provas de fluência verbal semântica e fonológica, nomeação visual de objetos, de verbos e de nomes próprios, nomeação responsiva e compreensão de palavras. Os dois grupos de pacientes mostraram prejuízos nas provas de fluência verbal semântica, nomeação de verbos e nomeação de nomes próprios. Nenhum grupo de pacientes apresentou dificuldades na prova de compreensão de palavras. Os padrões de ativação cerebral observados em cada paradigma de RMf mostraram ativação em áreas de linguagem coerentes com a literatura. A atividade cerebral observada em áreas homólogas do hemisfério direito indica que houve migração e reorganização das redes de linguagem para o hemisfério direito não dominante nos grupos de pacientes EMTe e EMTd.

Análise de dois subgrupos de pacientes, extraídos dos grupos EMTe e EMTd, e divididos em “bons” e “ruins”, de acordo com seu desempenho em relação aos controles em cada prova de linguagem, indicou, no paradigma NRL, que menores índices de lateralidade na ROI GTM se associaram a melhor desempenho em provas de nomeação da bateria de linguagem, indicando que a reorganização funcional possa ser um mecanismo adaptativo associado a melhor desempenho em diferentes aspectos de linguagem.

A reorganização das redes de linguagem do subgrupo de pacientes “bons” foi mais bem observada nos giros frontal inferior e temporal médio direitos com o paradigma NRL, e as provas de nomeação de objetos, nomes próprios e responsiva. O melhor desempenho linguístico e a atividade cerebral

em áreas de linguagem contralaterais sugerem que a redistribuição hemisférica da linguagem foi favorável ao desempenho linguístico destes pacientes. O subgrupo de pacientes “ruins” também apresentou reorganização das redes de linguagem, porém em menor grau e sem benefício para suas habilidades linguísticas, indicando que nem sempre a reorganização é benéfica para a produção da linguagem.

6.1 Caracterização da amostra

A população de pacientes estudada era homogênea, constituída exclusivamente por pacientes com epilepsia secundária à esclerose de hipocampo, comprovada após análise histopatológica em todos os casos operados.

O grupo de estudo foi constituído por adultos jovens (idade média de 34,3 (0,7) anos) sem comorbidades neurológicas, cujos distúrbios de linguagem não podem ser atribuídos a causas neurológicas degenerativas.

A escolaridade dos pacientes foi ligeiramente inferior à escolaridade dos controles (EMTe = 1,5 anos a menos; EMTd = 1 ano a menos). O baixo rendimento escolar e a interrupção precoce dos estudos, motivados pelas perdas cognitivas e restrições devido às crises, são características de pacientes com epilepsia (Boer; Mula; Sander, 2008). Contudo, esta diferença de cerca de um ano não deve ter impactado significativamente o desempenho em provas de linguagem, e, além disso, foram empregadas técnicas de estatística, corrigindo-se possíveis vieses introduzidos pela diferença de idade entre pacientes e controles.

6.1.1 Dados clínicos

Metade do grupo EMTe e 68,2% do grupo EMTd apresentou insulto precipitante inicial, que ocorreu, em média, aos 24 meses. Seguiu-se um período e 9 anos, em média, antes do surgimento das crises epiléticas recorrentes espontâneas.

O insulto precipitante inicial, normalmente, ocorre antes dos quatro anos, idade em que o aparecimento de lesões focais, mesmo remotamente a áreas de linguagem, têm o potencial de provocar reorganização de funções linguísticas (Springer *et al.*, 1999; Liégeois *et al.*, 2004). Não apenas a lesão, mas também a atividade epilética, que pode estar presente no período entre o insulto precipitante inicial e o aparecimento das crises clínicas, podem atuar na reorganização hemisférica da linguagem. Normalmente, este período coincide com a faixa etária mais importante para aquisição da linguagem (Janszky *et al.*, 2003).

Em média, os dois grupos de pacientes apresentaram início das crises epiléticas aos 12 (0,2) anos de idade e permaneceram com a doença por 28 (0,1) anos, aproximadamente 65% (1,5) de suas vidas. A presença de distúrbios estruturais e funcionais ao longo da vida podem provocar reorganização da linguagem, inclusive na adolescência e idade adulta (Janszky *et al.*, 2003). Assim, embora a idade de início das crises e a duração da epilepsia dos pacientes tenham contribuído para a reorganização das redes de linguagem, este efeito foi comparável em ambos os grupos de pacientes.

6.1.2 Medicação antiepilética

Os pacientes apresentavam, em média, sete crises por mês e, devido à refratariedade da doença, estavam em uso de 2,5 DAEs, com alta carga medicamentosa (4 DAEs) e de drogas sedativas (1,7 DAEs). Durante as avaliações de linguagem e de RMf, não foram observados sinais clínicos ou sintomas de intoxicação medicamentosa, tais como sedação, alterações motoras, tontura ou diplopia. Como o uso de DAEs era equivalente nos dois

grupos, a eventual influência destes medicamentos sobre o desempenho da linguagem terá sido semelhante nos grupos EMTe e EMTd.

6.1.3 Dominância manual

Não houve diferença entre os valores para a dominância manual, medidas pelo inventário de Edimburgo entre pacientes (EMTE e EMTD) e controle. Este estudo não incluiu canhotos porque canhotismo em pacientes com lesões no hemisfério esquerdo pode associar-se à presença de fatores relacionados com a patologia (Sveller, *et al.*, 2006) ou a fatores genéticos. A associação entre dominância manual esquerda e dominância de linguagem à direita, em pacientes com lesões no hemisfério esquerdo, é mais frequente do que na população de indivíduos saudáveis, nos quais o canhotismo está associado a fatores genéticos. O canhotismo em nossos pacientes poderia confundir os resultados, uma vez que não estaria claro se a dominância manual à esquerda estaria associada a fatores genéticos ou aos fatores patológicos de instalação precoce, que poderiam estar associados à transferência da dominância manual da direita para a esquerda.

O grau de dominância manual para a direita dos pacientes foi um pouco menor que o dos controles, porém esta diferença não atingiu significância estatística.

6.2 Avaliação clínica de linguagem

A avaliação de linguagem do presente estudo é um aprimoramento de avaliação desenvolvida anteriormente pelo Grupo de Epilepsia visando à avaliação de pacientes com EMT (Messas, Mansur e Castro, 2008). O estudo anterior comparou o desempenho em memória semântica e memória episódica verbal em 20 pacientes com EMTe e EMTd, e 18 controles saudáveis. As provas de memória semântica empregadas em nosso estudo foram fluência verbal semântica e fonológica, nomeação de substantivos comuns (vivos e não

vivos), nomeação de verbos e adjetivos, nomeação de nomes próprios, nomeação responsiva, definição de objetos, definição de substantivos comuns (vivos e não vivos) e de adjetivos, definição de verbos e compreensão de palavras. A memória episódica verbal foi avaliada com provas de recontagem imediata e tardia de estória, e aprendizagem de lista de palavras.

Neste estudo (Messas *et al.*, 2008), os dois grupos de pacientes apresentam dificuldades nas provas de fluência semântica e fonológica, nomeação de objetos e nomes próprios. Nas provas de compreensão de palavras e nomeação responsiva, apenas os pacientes EMTe apresentaram pior desempenho em relação aos controles. Os pacientes EMTe apresentaram, ainda, dificuldades nas provas de memória episódica verbal (Messas *et al.*, 2008).

A estrutura de nosso protocolo de avaliação de linguagem é a mesma do estudo anterior, mas aumentamos levemente a dificuldade das provas, sobretudo das provas de nomeação visual, responsiva e de compreensão, que tinham mostrado alto índice de acertos nos grupos de pacientes com esclerose de hipocampo.

A prova de fluência semântica e fonológica de nosso estudo diferiu da prova anterior pelos itens apresentados aos pacientes. Ao invés de animais e meios de transportes, utilizamos frutas e itens de supermercado; e, ao invés das letras *F*, *A*, *S*, utilizamos as letras *M* e *P*. Esta adaptação foi motivada para não repetir testes aplicados na bateria neuropsicológica aplicada anteriormente em nossos pacientes.

Os itens das demais provas de nosso estudo foram extraídos de uma lista de 99 figuras de nomes de objetos e 96 figuras de ações (verbos) de uma bateria desenvolvida especificamente para nomeação visual ("*An Object and Action Naming Battery*" (Druks; Masterson, 2000)) e traduzidos. Utilizamos o número de vezes que cada item desta lista foi citado no site Google brasileiro, e formamos sequência crescente de dificuldade das palavras. Este método foi empregado, anteriormente, por Wilson *et al.* (2009). Estudos anteriores mostraram que palavras de baixa frequência levam mais tempo para serem nomeadas, com menor acurácia (Jescheniak e Levelt, 1994). Estes efeitos da frequência da palavra sobre a nomeação não poderiam ser atribuídos a

difficultades no reconhecimento do objeto, nem a atraso na inicialização da articulação, mas a efeito exclusivamente lexical ao acesso da forma fonológica da palavra (Graves *et al.*, 2007).

Os itens das provas de nomeação de objetos, nomeação de verbos, nomeação responsiva e de compreensão foram balanceados entre itens mais e menos frequentes, de menor e maior dificuldade para os sujeitos, respectivamente.

As provas de nomeação de objetos e nomes próprios (Messas *et al.*, 2008) evidenciaram pior desempenho dos pacientes EMTe e EMTd em relação aos controles. A prova de nomeação de verbos e adjetivos, mais difícil, não mostrou diferença entre grupos. Em nosso estudo, os pacientes apresentaram pior desempenho na prova de nomeação de verbos que os controles. Esta diferença, provavelmente, se deveu ao fato de que, na bateria atual, foram testados 32 verbos, enquanto, na bateria anterior, foram testados apenas 13 verbos. O estudo atual não avaliou a nomeação de adjetivos, pois a bateria utilizada (*“An Object and Action Naming Battery”* (Druks; Masterson, 2000)) não apresentava adjetivos para nomeação.

A prova de nomeação de nomes próprios mostrou resultados semelhantes à bateria anterior (Messas *et al.*, 2008), apesar de conter metade de itens (12 fotos de celebridades). Os critérios para a elaboração desta prova foram os mesmos (relevância, atividade profissional, década em que viveram), atualizados.

A prova de compreensão do estudo atual manteve o formato da prova anterior, com mais itens distratores. Além da figura-alvo, havia um distrator semântico próximo, um distrator semântico distante, um distrator visualmente semelhante e um distrator auditivamente semelhante. Os itens distratores na prancha de Messas *et al.* (2008) eram três itens da mesma categoria semântica da figura-alvo. Uma diferença entre as duas provas de compreensão de palavras foi a escolha dos itens: na prova de Messas *et al.* (2008), havia os mesmos nomes comuns, verbos e conceitos (p. ex.: pesado, sozinho) que nas provas de nomeação, mas o sujeito era solicitado a apontar apenas aquelas figuras que não foram nomeadas corretamente nas provas de nomeação. A prova de compreensão de palavras de nosso estudo contava apenas de figuras

de objetos e todos deveriam ser apontados. Nossos pacientes não mostraram dificuldades em realizar esta prova, indicando não haver dificuldades de compreensão de palavras nestes grupos de pacientes. Os pacientes EMTe de Messas *et al.* (2008) mostraram dificuldade nesta prova.

Encontramos poucos trabalhos que estudaram aspectos de linguagem não limitados à nomeação visual e responsiva. Um estudo (Bartha *et al.*, 2005), talvez o mais importante, avaliou 23 pacientes destros com ELT refratária, dos quais 10 com EMTe, 11 com EMTd, um com tumor e um com lesão displásica, ambos em áreas mesiais temporais à esquerda. Os aspectos de linguagem investigados foram fala espontânea, compreensão verbal e repetição de palavras, leitura, escrita sob ditado, fluência fonológica e semântica, além de nomeação visual e auditiva (Bartha *et al.*, 2005). Todas estas provas fazem parte do Aachener Aphasie Test (AAT) e do Innsbrucker Benenntest (IBT), exceto a prova de fluência verbal. O IBT é um teste de nomeação visual de objetos que, como em nossa prova de avaliação, variam de baixa à alta frequência. Igualmente a nossa prova, pistas semânticas e de fonêmicas são propostos em caso de dificuldade, para avaliar a causa do déficit de nomeação. O teste da Wada mostrou 21 pacientes com linguagem no HE e 2 pacientes com linguagem bilateral. Défices linguísticos foram observados em 30% dos pacientes e 17% apresentaram défices em mais de um aspecto da linguagem. Além disso, como em nosso estudo, não houve diferença no desempenho de pacientes ELTe e ELTd. Este estudo avaliou a linguagem de modo abrangente e concluiu que alguns pacientes com ELT mesial apresentam défices linguísticos quando especificamente testados, independentemente do lado da lesão. O resultado é o mesmo de nosso estudo. O número de participantes de nosso estudo era o dobro e a população era mais homogênea quanto à etiologia da lesão do hipocampo.

6.2.1 Fluência verbal semântica e fonológica

Os dois grupos de pacientes de nosso estudo tiveram desempenho rebaixado na prova de fluência semântica, porém não na prova de fluência

fonológica, confirmando achado de outro estudo que mostrou que a EMT afeta este aspecto da linguagem, independentemente do lado da lesão hipocampal (Gleissner; Elger, 2001). Este estudo, aplicado em Alemão, mostrou os efeitos de lesões hipocampais e extra-hipocampais na ELT sobre a fluência semântica e fonológica. Foram avaliados 46 pacientes destros, 23 com ELTe e 23 com ELTd. Quinze pacientes de cada grupo apresentavam EMT. Quatro grupos foram formados de acordo com o lado da lesão e local da lesão no lobo temporal, e tiveram o desempenho nas provas comparados entre si. A prova de fluência fonêmica solicitava palavras que começassem com as letras L, P e S, e a prova de fluência semântica exigia palavras de categorias restritas e de dificuldade ascendente, como partes do corpo, instrumentos musicais, aves, árvores, lugares para se viver, sentimentos e líquidos. Pacientes com lesão hipocampal geraram menos palavras na fluência semântica que na fluência fonêmica, padrão que não ocorreu no grupo ELT com lesão extra-hipocampal. O maior prejuízo na fluência semântica em relação à fluência fonêmica nos pacientes com lesão no hipocampo sugere que este exerça papel crucial no desempenho da fluência semântica. Este estudo ainda mostrou que os pacientes com ELTe apresentavam distúrbios na fluência semântica independentemente do envolvimento do hipocampo. Por outro lado, entre os pacientes com ELTd, a fluência semântica foi prejudicada apenas quando o hipocampo direito estava envolvido. Estes resultados foram semelhantes aos resultados de nosso estudo, que também mostrou desempenho adequado dos dois grupos de pacientes com EMT na prova de fluência fonológica, mas prejuízo na prova de fluência semântica. Uma das hipóteses levantadas para o acometimento da fluência semântica em lesões mesiais temporais à esquerda e à direita seria a de que deve ocorrer participação bilateral dos hipocampus na prova de fluência semântica. Outra hipótese que pode ser testada seria a de que, no grupo de EMTd, a presença de descargas contralaterais estivesse associada à dificuldade em fluência semântica, o que foi observado em nossos estudos (dados não apresentados).

No estudo de Messas *et al.* (2008), os dois grupos de pacientes mostraram dificuldades na fluência semântica e na fluência fonológica.

Apesar de empregarem os mesmos processos executivos, como manutenção da atenção, seleção de palavras apropriadas e inibição de competidores, há diferenças importantes nos dois tipos de fluência verbal. A fluência semântica demanda acesso ao conhecimento semântico, que depende de estruturas temporais. A fluência fonológica, requer seleção e recuperação de informações ortográficas, processo que depende de estruturas frontais (Birn *et al.*, 2009).

Dificuldades nas provas de fluência verbal semântica em pacientes com EMT indicam alterações na memória semântica, pois são necessários armazenamento intacto e acesso sucessivo e eficiente às informações. Este processo é mediado pelo lobo temporal, região mais suscetível na EMT (Gleissner; Elger, 2001).

Funções de linguagem também podem ser afetadas quando sua base estrutural se encontra longe do hipocampo. Exames de imagens de várias modalidades, inclusive PET (*positron emission tomography*), mostraram forte conexão entre giro temporal médio e giro frontal inferior, tornando as funções frontais inferiores vulneráveis a disfunções do hipocampo. Do mesmo modo, a desconexão destas vias extra temporais pode levar a défices de funções executivas (Powell *et al.*, 2007).

Outras técnicas de ressonância magnética, como DTI (*Diffusion tensor imaging*), que avalia estruturas cerebrais pela mensuração da tensão da difusão tridimensional de moléculas de água através dos tecidos, permitindo mapear a trajetória das fibras nervosas subcorticais, têm sido usadas para pesquisar alterações mais extensas provocadas pela esclerose hipocampal. Exames com DTI mostraram que a esclerose de hipocampo é capaz de alterar estruturas da substância branca em regiões muito além do lobo temporal afetado, como os tratos de fibras funcionalmente relevantes para linguagem (Powell *et al.* 2007; Knake *et al.*, 2009).

Outro achado importante por meio de DTI foi a reorganização estrutural dos feixes subcorticais na presença de representação atípica da linguagem na EMT. Em estudo com pacientes com EMT (7 à esquerda e 7 à direita) e 10 controles saudáveis destros, usou-se paradigma de RMf para identificar áreas frontais (geração de verbos) e temporais (compreensão de leitura de frases) de

linguagem. O paradigma de geração de verbos provocou ativação cerebral no giro frontal inferior esquerdo nos dois grupos de pacientes e nos controles, mas só o grupo EMTe apresentou também ativação neuronal no giro frontal inferior direito. A compreensão de leitura provocou atividade cerebral bilateral dos giros temporais superiores no grupo EMTd e controles, e em regiões temporais posteriores à esquerda no grupo EMTe. As imagens de DTI mostraram que, na EMT à esquerda, havia menos conexões estruturais em comparação com o grupo EMTd e controles. Por outro lado, havia maior número conexões no hemisfério direito no grupo EMTe do que no grupo EMTd e controles, o que sugere redução nas conexões estruturais no hemisfério esquerdo afetado pela esclerose de hipocampo e um possível aumento compensatório de conexões no hemisfério direito sadio (Powell *et al.*, 2007).

6.2.2 Provas de nomeação

Escolhemos provas de nomeação visual de diferentes classes gramaticais para avaliar se ocorreria acometimento diferencial segundo o tipo de estímulo e lado da lesão. Substantivos e verbos são representados em redes neurais distintas (Damasio; Tranel, 1993). A recuperação de nomes próprios e de substantivos comuns ocorreria, segundo estes autores, em regiões anteriores do lobo temporal esquerdo e a recuperação de verbos seria afetada por lesões frontais inferiores.

Outro estudo com PET investigou os correlatos neurais do processamento de substantivos e verbos em 12 sujeitos saudáveis destros. A prova (em Alemão) constava da produção de substantivos no singular e plural, e de verbos na primeira pessoa do singular e do plural. Ainda, os sujeitos executaram prova com pseudopalavras, isto é, sem conteúdo semântico. Os resultados indicaram que, além de contar com uma rede de linguagem em comum, verbos e substantivos são processados por populações neurais espacialmente e funcionalmente distintas. O córtex pré-frontal esquerdo seria responsável pelo processamento de verbos e regiões temporais bilaterais, pelo processamento de substantivos. O contraste gerado entre as provas de

verbos/pseudoverbos e substantivos/pseudossubstantivos possibilitou examinar o processamento gramatical independentemente do significado das palavras. Isto sugere que as dissociações corticais encontradas foram ocasionadas pelas diferenças gramaticais, e não pela recuperação de informações semânticas associadas ao significado de verbos e substantivos (Shapiro *et al.*, 2005).

6.2.2.1 Provas de nomeação

Os dois grupos de pacientes de nosso estudo mostraram desempenho ligeiramente inferior (sem significância estatística) em relação aos controles na nomeação de objetos. Uma observação qualitativa permite supor que, após identificarem a palavra alvo na memória semântica, os pacientes mostravam dificuldades com acesso/recuperação lexical das palavras menos frequentes, com melhora após pista fonêmica. Pacientes confirmaram que experimentavam o fenômeno de “ponta de língua” (incapacidade momentânea de produzir uma palavra específica associada a um forte sentimento de que a recuperação é iminente) durante a busca pela palavra.

Esta observação (não quantificada em nosso estudo) está de acordo com trabalhos que mostram que a dificuldade maior dos pacientes com EMT ocorre no acesso lexical pós-semântico. Nossos pacientes foram capazes de dar informações sobre o objeto a ser nomeado, indicando que o conhecimento semântico se encontra preservado. Além disso, os pacientes se beneficiaram de pistas fonológicas, o que sugere que o obstáculo esteja no acesso à representação fonológica da palavra, estágio em que ocorre a associação entre significado e som (Trebuchon-Da Fonseca *et al.*, 2009; Miozzo; Hamberger, 2015). Miozzo e Hamberger (2015) avaliaram trinta e três pacientes com ELT unilateral (17 ELTe, 15 ELTd) e dominância da linguagem no HE, e 17 controles e demonstraram, com análise de diferentes provas de nomeação (Boston Naming Test [Kaplan, Goodglass, & Weintraub, 1983], nomeação de figuras computadorizada extraídas de Snodgrass and Vanderwart [1980] e uma terceira prova que continha nomeação responsiva e visual elaborada pelos

autores [Hamberger, Goodman, Perrine, & Tammy, 2001; Hamberger & Seidel, 2003]) e provas semânticas como decisão lexical e pareamento palavra/figura, que as dificuldades não seriam decorrentes de comprometimento semântico, mas, de danos a mecanismos lexicais que seguem a recuperação semântica e culminam na articulação do som e da palavra, independentemente da modalidade de entrada (visual ou auditiva). Estes autores constataram, ainda, que não havia diferenças entre pacientes e controles nas provas semânticas. Neste estudo, os autores não encontraram dificuldades de nomeação nos pacientes com ELTd.

Muitos pacientes com EMT/ELT apresentam bom desempenho em testes de nomeação visual, porém, queixam-se de dificuldades mais sutis para encontrar palavras, que ocorrem, principalmente, no discurso espontâneo auditivo-verbal cotidiano (Hamberger; Seidel, 2003). Esta discrepância entre a recuperação de palavras durante discurso espontâneo e o desempenho em testes de nomeação visual reflete divergências nos processamentos cognitivos necessários para a recuperação de palavras: a recuperação de palavras durante testes de nomeação envolve processamentos perceptivos de estímulo visual externo, enquanto a recuperação de palavras durante discurso espontâneo tem base mais auditiva e conceitual, porque o sujeito tenta expressar uma ideia representada internamente, geralmente, em resposta a uma emissão verbal de outro sujeito. A estrutura neurológica responsável pela recuperação de palavras com base auditiva seria em regiões temporais anteriores, justamente as regiões mais próximas ao hipocampo, afetado na EMT (Hamberger *et al.*, 2001).

6.2.2.2 Nomeação de verbos

Na prova de nomeação de verbos de nosso estudo, os dois grupos de pacientes mostraram desempenho rebaixado em relação aos controles (EMTe < controles ($p \leq 0,05$); EMTd $p \leq$ controles ($p \leq 0,001$)), mas esta diferença foi maior para o grupo EMTd, que também mostrou diferença em relação ao grupo EMTe (EMTd < EMTe ($p \leq 0,02$)). Este resultado, não encontrado na literatura, foi

surpreendente e mais estudos serão necessários para sua interpretação. Descargas contralaterais atingindo regiões do córtex pré-frontal esquerdo, responsáveis pelo processamento de verbos, seriam uma possibilidade para o mal desempenho do grupo EMTd.

A nomeação de verbos é considerada mais complexa que a nomeação de substantivos. Substantivos que representam objetos são adquiridos mais precocemente que verbos no processo de desenvolvimento de linguagem e, por isso, seriam mais consolidados na memória semântica e mais preservados (Masterson *et al.*, 2008). Ademais, em comparação com os substantivos, a representação semântica dos verbos é considerada mais complexa por ter menor imageabilidade (habilidade de formar uma imagem mental de uma palavra). A representação semântica dos substantivos é mais fácil porque podem ser organizados em categorias que compartilham características semânticas em comum. Os verbos ainda podem mudar a estrutura sintática da frase, o que não acontece com os substantivos (Mätzig *et al.*, 2008).

Estudo em afásicos mostrou que o processamento de verbos é mais complexo que o processamento de substantivos. Estes pacientes nomearam mais rapidamente e com maior precisão imagens de objetos que imagens de ações (Mätzig *et al.*, 2008).

Nosso estudo confirmou que a nomeação de verbos é mais custosa do que a nomeação de objetos. Não só os pacientes, mas também os controles pontuaram menos na prova de nomeação de verbos que na nomeação de objetos, achado concordante com estudos anteriores (Shapiro *et al.*, 2003; Mätzig *et al.*, 2008).

A capacidade de nomeação de verbos de pacientes com EMT é pouco estudada. Um estudo comparou a nomeação de objetos e de verbos em pacientes com EMTe e EMTd após lobectomia temporal anterior (Glosser; Donofrio, 2001). Cinquenta e seis pacientes (26 com EMTe e 30 com EMTd), submetidos à LTA para o tratamento crises parciais complexas refratárias, foram avaliados com provas de nomeação por confrontação visual (Boston Naming Test - Kaplan; Goodglass; Weintraub, 1983) e de nomeação de verbos (Action Naming Test - Nicholas *et al.*, 1985). O resultado observado neste estudo foi oposto aos nossos achados. Pacientes com EMTe mostraram maior

prejuízo na nomeação de objetos em relação à nomeação de verbos relativamente preservada. Ainda diferentemente de nossos resultados, pacientes EMTd não apresentaram dificuldade de nomeação de objetos e verbos. Os autores argumentam que este resultado é provocado por distúrbios nos aspectos semânticos do processamento lexical que ocorreriam na região anterior do lobo temporal. Esta região seria importante para o processamento de informações relativas aos substantivos, porém não aos verbos (Glosser; Donofrio, 2001).

6.2.2.3 Nomeação de nomes próprios

A nomeação de objetos pode ser dividida em objetos comuns e objetos únicos, como pessoas famosas ou lugares, que são representados por nomes próprios. Nomes comuns referem-se a conceitos com diferentes atributos, podendo ser substituídos por sinônimos. Nomes próprios representam uma pequena categoria semântica de denominações únicas, sem atributos e se tornariam irreconhecíveis se fossem substituídos (Martins; Farrajota, 2007; Benke *et al.*, 2013). Estas características tornam o processamento, armazenamento e recuperação de nomes próprios mais difíceis nos indivíduos saudáveis, especialmente durante o envelhecimento normal (Martins; Farrajota, 2007). Nosso estudo confirmou estes dados, mostrando que os controles tiveram mais dificuldades na nomeação de nomes próprios que nas outras provas de nomeação. Esta foi a prova que mostrou maior diferença de desempenho entre pacientes e controles. Os dois grupos de pacientes mostraram prejuízo no resgate de nomes próprios, obtendo apenas 50% de acertos. Em nosso estudo, pacientes EMTe e EMTd mostraram o mesmo nível de dificuldade na prova de nomeação de nomes próprios, o que contraria resultados de outros trabalhos que mostraram prejuízo maior nos pacientes com lesão à esquerda.

Estudo recente comparou a nomeação de nomes próprios e a nomeação de objetos em 16 pacientes com ELT no hemisfério dominante, e 16 pacientes com ELT no hemisfério não dominante para a linguagem. Os resultados

mostraram que pacientes com ELT no hemisfério dominante apresentam comprometimento na nomeação de objetos e de nomes próprios. Pacientes com ELT no hemisfério não dominante apresentam comprometimento apenas para nomeação de objetos (Condret-Santi *et al.*, 2014).

Outro estudo avaliou 69 pacientes com ELTe e 62 pacientes com ELTd de modo mais aprofundado, pesquisando: reconhecimento, atribuição do nome e identificação semântica (informações sobre a entidade). Os resultados indicaram dificuldades de nomeação nos dois grupos de pacientes, mas o grupo ELTe apresentou prejuízo no estágio léxico-fonológico e ELTd, no estágio de reconhecimento e acesso semântico da nomeação (Benke *et al.*, 2013).

Um terceiro estudo investigou 10 pacientes com EMTe e 11 com EMTd, além de 10 controles saudáveis com versão modificada do teste de rostos famosos descrito por Greene e Hodges (1996) (Seidenberg *et al.*, 2002). Para cada trio de rostos apresentados em uma prancha, os participantes deveriam apontar para o rosto conhecido (reconhecimento facial), fornecer seu nome completo e, por fim, dar informações sobre por que a pessoa era conhecida (identificação semântica do rosto). Os resultados mostraram diferenças entre pacientes EMTe e EMTd na capacidade para reconhecer e identificar rostos famosos. Pacientes EMTe mostraram dificuldades para nomeação dos rostos famosos e padrões semelhantes a controles para reconhecimento e identificação semântica geral (ocupação ou razão para a fama). Pacientes EMTd mostraram prejuízo no reconhecimento, na atribuição de nomes, e na identificação semântica do rosto. Um estudo mais recente de revisão meta-analítica de reconhecimento de faces famosas confirmou que índices de familiaridade foram piores para o paciente ELT direita (Gainotti, 2007).

Em dados não quantificados, nossos pacientes mostraram ter reconhecido a celebridade cujo nome não conseguiam recuperar, pois sabiam dar informações semânticas sobre ela. Nesta prova, o fenômeno de ponta de língua também foi bastante evidente e pistas fonológicas foram de grande ajuda para a nomeação, padrão muito consistente nos estudos, apesar das diferentes metodologias utilizadas.

Além de estruturas temporais anteriores esquerdas, envolvidos na recuperação de nomes próprios, são também ativadas regiões pré-frontais ventrais e o giro cingulado anterior, relacionadas ao processamento de emoções provocadas pelo reconhecimento (Damásio *et al.*, 2004).

6.2.2.4 Nomeação responsiva

Os dois grupos de pacientes de nosso estudo mostraram desempenho rebaixado da prova de nomeação responsiva. Os escores mostram que esta prova foi mais difícil que a nomeação de objetos.

A nomeação responsiva é mais sensível para identificar dificuldades de nomeação, como mostra estudo que investigou nomeação visual de objetos e nomeação responsiva em 25 pacientes com EMTe e 20 pacientes com EMTd (Hamberger *et al.*, 2010). Todos tinham representação da linguagem à esquerda e foram submetidos a uma prova de nomeação responsiva (ANT – *Auditory Naming Test*) e a duas provas de nomeação visual (VNT – *Visual Naming Test* e BNT – *Boston Naming Test*). O desempenho do grupo com lesão à esquerda foi pior em relação ao grupo com lesão à direita na prova de nomeação responsiva, mas não se observou diferença entre o desempenho dos grupos nas provas de nomeação visual (Hamberger *et al.*, 2010). Os nossos resultados também mostraram esta dissociação entre as provas de nomeação visual e nomeação responsiva. Entretanto, em nosso estudo, os dois grupos de pacientes mostraram desempenho comprometido em relação a controles.

Um dos motivos para se esperar pior desempenho em pacientes com EMTe em relação aos EMTd é a proximidade da área da lesão com a área requisitada pela nomeação responsiva, a porção mesial anterior do lobo temporal esquerdo (Hamberger & Tamny, 1999). Deve-se levar em conta também o prejuízo causado pela atividade epileptiforme interictal, cuja propagação, frequentemente, se direciona para regiões temporais frontais, envolvidas no processamento auditivo necessário para esta prova (Hamberger *et al.*, 2001).

6.2.3 Compreensão de palavras

Os nossos pacientes não apresentaram dificuldades na prova de compreensão de palavras. Este resultado contraria o resultado de Messas *et al.* (2008) que encontrou prejuízo na prova de compreensão do grupo EMTe. A diferença na maneira de aplicação desta prova pode explicar os resultados divergentes. Na prova de compreensão de Messas *et al.* (2008), apenas os itens que não foram nomeados corretamente pelo paciente foram usados. Existe a possibilidade de o paciente não conhecer o significado do item solicitado, já que não conseguiu o nomear na prova de nomeação, nem após pista fonológica ser dada. Assim, também não seria capaz de o apontar após solicitação oral. O resultado de Messas *et al.* (2008) é coerente com o resultado da prova de nomeação, na qual somente pacientes EMTe tiveram pior desempenho em relação aos controles.

Por outro lado, Giovagnoli (2007) avaliou memória semântica em 52 pacientes destros, com, pelo menos, 5 anos de escolaridade e com epilepsia parcial associada à lesão unilateral ou sem lesão, todos com crises parciais de origem temporal ou extratemporal. Os pacientes foram divididos em quatro grupos de acordo com o lado e o local da lesão (temporal ou extratemporal). Todos pacientes foram submetidos à extensa bateria de testes de linguagem, da qual constava também uma prova de compreensão de palavras. Como em nossa prova, não era necessária a produção oral de palavras, apenas apontar a figura da palavra recebida por via auditiva. Nenhum dos quatro grupos de pacientes mostrou prejuízo na compreensão, embora outras funções da memória semântica estivessem prejudicadas (Giovagnoli, 2007).

Estudos que compararam grupos de pacientes com ELT e controles saudáveis não relataram prejuízo significativo de compreensão. Em sua revisão de literatura, Bartha-Doering e Trinka (2014) encontraram 13 trabalhos sobre compreensão auditiva, dos quais apenas três mostraram pior desempenho em ELTe (Bartha-Doering; Trinka, 2014).

O estudo de Bartha *et al.* (2005), citado anteriormente, também avaliou compreensão da linguagem em seus 23 pacientes destros com ELT refratária, por meio do Token Test e de provas de compreensão incluídos no AAT. Os

estímulos eram verbais e escritos, e deviam ser pareados a uma imagem apresentada entre outras quatro. Vinte pacientes mostraram compreensão da linguagem intacta (Bartha *et al.*, 2005).

6.3 Ressonância magnética funcional

6.3.1 Questionários

6.3.1.1 Inventário para depressão de Beck

Não houve diferença entre pacientes e controles na pontuação do Inventário para depressão de Beck. A depressão tem prevalência aumentada entre pacientes com epilepsia, e é comorbidade frequente neste grupo de pacientes (Garcia, 2012). Os pacientes deste estudo mostraram nível muito baixo de depressão e é pouco provável que sintomas depressivos tenham influenciado seu desempenho nos exames de linguagem.

6.3.1.2 VAMS

O objetivo da escala VAMS (*Visual Analog Mood Scales*) é quantificar o estado de humor por autoavaliação dos participantes antes e após exame de RMf. O fator sedação física (raciocínio difícil/perspíaz, incapaz/capaz, apático/dinâmico, confuso/com ideias claras, retraído/sociável, ágil/desajeitado, forte/fraco) mostrou valores maiores para os dois grupos de pacientes antes e depois do exame. Esta diferença deve-se, provavelmente, ao uso de DAEs.

6.3.1.3 IDATE

O Inventário de ansiedade traço-estado avalia a ansiedade do participante em dois momentos: como se sente naquele momento (estado) e como se sente geralmente (traço), no dia a dia. O alto nível de ansiedade mostrado pelos pacientes e controles no IDATE-estado pode ser explicado pela expectativa gerada antes de entrar na máquina de RM, o que sempre gera estresse. IDATE-traço mostrou que o nível de ansiedade dos pacientes também é mais elevado no dia a dia.

Pacientes com epilepsia estão constantemente sob pressão, pois têm de lidar com o diagnóstico, prognóstico e a natureza imprevisível da epilepsia. Ainda concorrem o tratamento a longo prazo, efeitos colaterais de DAEs, comprometimento cognitivo, dificuldades de aprendizagem, incompreensão, estigma social e falta de oportunidade de emprego.

6.3.2 Dados comportamentais: correlação com resultados da avaliação clínica de linguagem

Pacientes e controles estavam motivados a obter um bom desempenho nos paradigmas dentro do aparelho de RMf, mostrando disposição para compreender as tarefas durante o treino e colaborando ao longo de todo o processo de aquisição de imagens.

O desempenho dos dois grupos de pacientes nos três paradigmas de linguagem (NCV, NRL e GP) foi inferior ao desempenho dos controles. Este resultado já era esperado e reflete os resultados obtidos na avaliação clínica de linguagem. Apesar do pior desempenho comparado a controles, os pacientes mostraram níveis elevados de acerto dentro do aparelho, de 78 a 95,8% de acertos, indicando boa adesão à tarefa.

A correlação observada entre o desempenho dos três paradigmas e da avaliação clínica de linguagem foi especialmente alta para as tarefas que avaliam aspectos semelhantes de linguagem (p.ex.: NCV x nomeação de objetos; NRL x nomeação responsiva; GP x fluência verbal) e indica que o

desempenho nos dois tipos de tarefas, dentro e fora da máquina, foi semelhante. Isto permite extrapolar resultados de desempenho fora da máquina nestas tarefas com achados relacionados ao paradigma.

O paradigma NRL, que envolve leitura, foi o que mostrou menor taxa de acertos (78%), e maior diferença de desempenho entre pacientes e controles ($EMTe = 78\% \times EMTd = 80,2\% \times GC = 92,5\%$ $p \leq 0,002$). Pacientes EMTe mostraram pior desempenho em relação a pacientes EMTd.

6.3.3 Escolha dos paradigmas

A maioria dos estudos de linguagem com RMf utilizou paradigmas com tarefas de geração de palavras ou de decisão semântica para identificar áreas cerebrais de linguagem (Binder *et al.*, 1996; Gaillard *et al.*, 2002; Bartha *et al.*, 2003; Benke *et al.*, 2006; Sanjuán *et al.*, 2013). Estes paradigmas mostram ativação em regiões de linguagem no lobo frontal, porém não ativam de modo consistente regiões temporais de linguagem.

Decidimos, então, usar um paradigma de geração de palavras, já utilizado no Serviço de RMf do Inrad, para ativar regiões frontais, e elaborar dois paradigmas de nomeação, com o intuito de se obter ativação de regiões temporais de linguagem. Optamos por tarefas de nomeação porque (1) distúrbios de nomeação são a principal queixa dos pacientes, (2) são tarefas clássicas empregadas na clínica fonoaudiológica para avaliação de linguagem nesta população, (3) são facilmente adaptáveis ao ambiente de RMf, e (4) por constituírem tarefas que envolvem processos semânticos, lexicais e fonológicos que deveriam ativar regiões temporais (Gaillard, *et al.*, 2002; Emerton *et al.*, 2014). Acreditamos que estes paradigmas ativariam extensas áreas cerebrais (temporoparietofrontais) envolvidas na rede cerebral da linguagem.

Em artigo de revisão, Binder (2011) definiu critérios para avaliar a utilidade dos paradigmas de linguagem por RMf, entre os quais, produzir ativação robusta em áreas específicas, determinar lateralidade da linguagem para o HE em adultos saudáveis e destros, e estar em concordância com a

representação da linguagem obtidas com outras técnicas, como o teste de Wada (Binder, 2011). Os paradigmas empregados no presente estudo produziram ativação cerebral robusta em todos os participantes e nas ROIs esperadas, e mostraram padrões de lateralidade no HE nos controles e bilateral nos pacientes. A lateralidade hemisférica indicada pelos paradigmas mostrou-se altamente concordante com os índices de lateralidade obtida no teste de Wada, aos quais os pacientes foram submetidos como parte da avaliação pré-cirúrgica.

Embora seja difícil comparar resultados de RMf entre centros de pesquisa devido a não padronização dos paradigmas, as áreas de linguagem ativadas com nossos paradigmas NCV, NRL e GP são reconhecidamente envolvidas no processamento de aspectos fonológicos e semânticos da linguagem (Binder; Frost, 1997; Binder, Desai, Graves & Conant, 2009; Price, 2012; Zacà, Jarso, & Pillai, 2013).

6.3.3.1 Paradigma NRL

O paradigma de nomeação responsiva deste estudo é resultado de adaptação da prova clínica, na qual os estímulos são apresentados por via auditiva, ao ambiente RMf. Para o exame de RMf, optamos por apresentar o estímulo por escrito, por via visual, para que o ruído da máquina de RM não interferisse na compreensão adequada do estímulo. Embora o estímulo escrito por via visual não seja incomum em paradigmas de RMf, a maioria dos estudos utiliza estimulação por via auditiva, com fones de ouvido.

Controles:

Nos controles, o paradigma NRL ativou regiões visuais bilaterais do lobo occipital, regiões occipitais laterais bilaterais (em que ocorre o processamento visual de formas sublexicais da palavra escrita com associação semântica e fonológica, e o processamento léxico-ortográfico), lóbulos parietais inferior e superior esquerdos (em que ocorre o processamento visual da forma da palavra escrita, memória auditiva de curto prazo e *feedback* fonoarticulatório),

GTI e GTS esquerdos (em que ocorre acesso semântico durante produção da palavra, associação semântico-fonológica, codificação fonológica, planejamento articulatorio), GFI bilateral (em que ocorrem seleção e recuperação lexical, decisão semântica, leitura semântica, associação fonema/grafema, associação fonoarticulatória, planejamento motor de sequência articulatória e *feedback* auditivo), GFM esquerdo (em que ocorrem seleção e recuperação lexical durante produção da palavra) GFS esquerdo (em que ocorrem seleção de palavras e compreensão de palavras em contexto de outras palavras), cíngulos anteriores bilaterais (supressão de palavras, articulação motora da palavra), giro pré-central (articulação motora da fala) e área suplementar motora esquerdos (sequência e execução de movimentos motores da fala). A ativação destas regiões com este tipo de paradigma é consistente com dados da literatura (Niskanen *et al.*, 2012); Price, 2012).

Um grupo finlandês (Niskanen *et al.*, 2012) propôs-se a determinar a melhor bateria de paradigmas de RMf para definir dominância hemisférica da linguagem. Vinte adultos saudáveis (acompanhantes de pacientes com epilepsia) participaram do estudo e em cinco paradigmas de linguagem: geração de palavras (gerar mentalmente diferentes palavras começando com uma determinada letra), reconhecimento de fonema (desenhos de objetos comuns foram apresentados e a tarefa era identificar se o nome do objeto continha a letra 'i'), nomeação responsiva à leitura (descrição escrita de objetos, como o nosso NRL, que deviam ser nomeadas mentalmente), compreensão de frases (frases apresentadas oralmente com, fones de ouvido, semanticamente corretas ou incorretas) e pares de palavras (pares de substantivos apresentadas oralmente, cuja categoria semântica devia ser nomeada mentalmente de forma encoberta). Três ROIs foram selecionadas e chamadas de ROI Broca (GFI), ROI Wernicke (GTM, GTS, giro fusiforme, giro angular e giro supramarginal) e uma terceira ROI, combinando as ROIs Broca e Wernicke, e, ainda, córtex pré-frontal dorsolateral, giro de Heschl e hipocampo. As ROIs deste estudo abrangem, praticamente, as mesmas áreas de linguagem contidas nas ROIs de nosso estudo (GFI, córtex pré-frontal dorsolateral, GTS, GTM e giro fusiforme). A análise individual de cada paradigma indicou que a nomeação responsiva à leitura, seguida por geração

de palavras, produziu a ativação mais forte (a mais alta média do grupo em termos de intensidade e extensão), além de mostrar dominância do hemisfério esquerdo em todas as ROIs. O reconhecimento de fonema foi excluído por fraco poder de ativação cerebral. A melhor formação de bateria de paradigmas de linguagem, ativando maior número de áreas de linguagem com tarefas visuais e auditivas, foram combinando-se os resultados relativos à nomeação responsiva à leitura, geração de palavras e compreensão de frases (Niskanen *et al.*, 2012). Este estudo (Niskanen *et al.*, 2012) é importante para comparação com o nosso trabalho, porque o paradigma de nomeação responsiva à leitura é semelhante ao paradigma utilizado em nosso estudo.

Comparações EMTe /EMTd > controles:

Os mapas de comparação entre os dois grupos de pacientes e controles mostraram regiões ativadas mais ativadas pelos pacientes e indicaram que os dois grupos de pacientes apresentaram ativação de regiões de linguagem no hemisfério direito. O grupo EMTe ativou regiões frontais à direita (GFI, GFM, GFS, giro pré-central, córtex orbital, polo frontal) e o grupo EMTd mostrou maior ativação em regiões frontais (GFI, córtex orbital e polo frontal) e regiões posteriores à direita (córtex occipital lateral, lóbulo parietal inferior e GTS) comparados a controles. A maior ativação no hemisfério direito indica reorganização das redes de linguagem para áreas homólogas contralaterais, uma vez que estas áreas foram menos ativadas pelos controles. Áreas do hemisfério direito estariam assumindo processamento de funções de linguagem normalmente localizadas no hemisfério esquerdo.

A comparação de estudos que investigam padrões atípicos de ativação cerebral em pacientes é complexa, porque as populações estudadas dificilmente são comparáveis e os paradigmas nem sempre são semelhantes.

Um dos primeiros estudos a investigar regiões temporais de linguagem com paradigma de nomeação responsiva à leitura em população de pacientes com epilepsia (Gaillard *et al.*, 2002) utilizou paradigma semelhante ao nosso. O objetivo do estudo era identificar áreas temporais de linguagem em pacientes com epilepsia focal usando paradigma de leitura. Foram avaliados 30 pacientes com ELT (18 com ELTe, 12 com ELTd), idade entre 8,7 e 56 anos, quatro

canhotos, e 22 controles saudáveis destros. A etiologia da epilepsia foi variada, sendo 12 pacientes com esclerose de hipocampo. Vinte pacientes foram submetidos ao teste de Wada para determinar hemisfério dominante para a linguagem. Os estímulos, frases escritas descrevendo um objeto, foram extraídos do Teste de Vocabulário por Imagens *Peabody* (*Peabody picture vocabulary test* — Dunn; Dunn, 1981) e do *Expressive one-word picture vocabulary test* (Gardner, 1990). As diferenças em relação ao nosso paradigma NRL são as respostas silenciosas, provavelmente para evitar movimentação da cabeça durante a fala, e a condição controle, consistiu em condição puramente visual e não ativa, de visualização de oito padrões diferentes de pontos, exibidos um de cada vez, pareados com as frases por comprimento. Os pacientes foram orientados a permanecer em silêncio e a não se mover. ROIs foram geradas com base em referências anatômicas e incluíram lobo frontal, abrangendo GFI (área de Broca) e GFM, e lobo temporal, abrangendo GTS, GTM e lóbulo parietal inferior (área de Wernicke ampliada). Além da interpretação de ROIs para determinar ILs, os autores também analisaram interpretação visual dos mapas de ativação com o argumento de a interpretação visual permitir identificação de ativação fora das regiões padrão, o que é particularmente importante em pacientes com epilepsia. Os resultados mostraram que o paradigma de nomeação responsiva à leitura produziu ativação em regiões temporais e frontais associadas à linguagem, porém mais acentuadamente em regiões temporais. Os resultados também mostraram concordância com o teste de Wada, incluindo dois sujeitos destros com dominância hemisférica à direita (Gaillard *et al.*, 2002).

A decodificação e a compreensão da linguagem ocorrem, principalmente, no córtex temporal médio e superior. Já a recuperação semântica desta tarefa envolve regiões anteriores. O paradigma NRL é uma boa opção para ativação unilateral de áreas temporais de linguagem em relação aos paradigmas de compreensão auditiva. Isto porque tarefas que envolvem processamento auditivo promovem ativação adicional de regiões corticais primárias, confundindo os resultados (Gaillard *et al.*, 2002).

O paradigma NRL deste estudo apresentou ativação cerebral mais robusta e mais estendida em relação aos outros dois paradigmas (NCV e GP).

6.3.3.2 *Paradigma NCV*

Controles:

O paradigma NCV utilizado neste estudo mostrou ativação em regiões cerebrais nos controles consistentes com estudos anteriores (Price *et al.*, 2006; Price, 2012): regiões visuais bilaterais do lobo occipital, regiões occipitais laterais e fusiformes bilaterais (responsáveis pelo reconhecimento visual da figura e pelo acesso semântico a partir de formas visuais), GTI bilateral (responsável pelo acesso semântico durante produção da palavra, associação semântico-fonológica) e GTM esquerdo (responsáveis por acesso semântico e associação semântico-fonológica), GFI esquerdo (responsável por seleção e recuperação lexical, decisão semântica, associação fonoarticulatória, memória curto prazo, planejamento motor de sequência articulatória, *feedback* auditivo), GFM esquerdo (responsável por seleção e recuperação lexical durante produção da palavra) e giro pré-central esquerdo (responsável pela articulação da fala).

Comparação EMTe > controles:

A comparação dos padrões de ativação entre os grupos EMTe e controles mostrou maior ativação de algumas áreas no hemisfério direito e no hemisfério esquerdo do grupo EMTe. No hemisfério direito, observou-se maior ativação nos giros supramarginal e angular (responsáveis pela memória de curto prazo, *feedback* auditivo-motor, compreensão semântica e sintática), giros pré e pós-centrais (responsáveis pela atividade motora orofacial), GFS (responsáveis pela seleção lexical), e GFI (responsáveis por processamento fonológico, seleção e recuperação lexical, planejamento articulatório), porção anterior do giro do cíngulo (responsáveis por supressão lexical e articulação motora) comparado a controle. No hemisfério esquerdo, observou-se maior ativação em relação aos controles no córtex occipital lateral (responsável pelo

reconhecimento visual da figura, e pela interface entre sistemas visual e semântico), pré-cúneus (em que ocorre processamento visuoespacial, associação semântica), porções anterior e posterior do giro do cíngulo (responsáveis por supressão lexical, articulação motora, integração semântica), giro supramarginal (responsável por memória curto prazo, *feedback* auditivo-motor, seleção e supressão lexical) e *planum temporale* (responsável pelo processamento auditivo).

Comparação EMTd > controles:

Os pacientes EMTd mostraram maior ativação que controles apenas no hemisfério direito: córtex occipital lateral (em que ocorrem reconhecimento visual da figura, e interface entre sistemas visual e semântico) GTI e GTM (responsáveis pelo acesso e associação semânticos, recuperação lexical e associação semântica-fonológica), pré-cúneus (responsável por processamento visuoespacial e associação semântica), giros supramarginal e angular (responsáveis pela memória curto prazo, *feedback* auditivo-motor, compreensão semântica e sintática), ínsula (responsável por planejamento motor orofacial), porção anterior do giro do cíngulo (responsável pela supressão lexical e articulação motora), GFS e GFM (em que ocorre a seleção lexical), e GFI (em que ocorre processamento fonológico, seleção e recuperação semântica e planejamento articulatorio).

A comparação dos padrões de ativação entre os grupos de pacientes e controles mostrou que tanto pacientes EMTe quanto pacientes EMTd, apresentaram no paradigma NCV, maior ativação que controles no hemisfério direito. Neste paradigma, os pacientes EMTe também apresentaram reorganização intra-hemisférica no hemisfério esquerdo ativando áreas localizadas às margens de regiões de clássicas de linguagem.

Estudos com EEC mostraram que lesões de desenvolvimento, como as de pacientes com epilepsia de início precoce, podem reorganizar áreas de linguagem no próprio hemisfério dominante para a linguagem, ao lado ou sobrepondo-se às regiões epileptogênicas (Duchowny *et al.*, 1996). Já Mbwana *et al.* (2009) não encontraram relação entre reorganização intra-hemisférica e insulto inicial precoce.

A reorganização inter e intra-hemisférica foi estudada com paradigma de decisão semântica em população de 45 pacientes com epilepsia e lesões temporais (69%) e extratemporais (31%) à esquerda, de várias etiologias (esclerose de hipocampo, tumores, displasias e AVCs) (Mbwana *et al.*, 2009). Sessenta por cento dos pacientes tiveram alguma indicação de insulto precoce, considerado presente se ocorrido antes dos 6 anos de idade, se houvesse tumor de desenvolvimento, displasia cortical focal, idade precoce no momento do acidente vascular cerebral ou lateralidade manual atípica. Dezenove controles saudáveis destros também foram examinados. Na condição ativa do paradigma, os sujeitos ouviam a definição de um objeto (“uma fruta amarela e longa é uma banana”) e foram instruídos a apertar um botão se a frase fosse correta. Na condição controle ouviam a gravação de fala invertida (“reverse speech”) e o botão deveria ser pressionado quando escutassem um som diferente. Os aspectos de compreensão de frases, assim como os de recuperação e decisão semânticas envolvidos neste paradigma foram escolhidos para ativar especialmente as regiões temporais. Os controles mostraram atividade cerebral em áreas típicas frontais (GFI) e temporais (GFS) de linguagem no hemisfério esquerdo. De modo geral, os pacientes mostraram reorganização inter-hemisférica com ativação em áreas de linguagem homólogas (GFI e GTM) no hemisfério direito, e reorganização intra-hemisférica, predominantemente no lobo temporal. Não foi encontrada relação entre a idade do precoce do insulto cerebral e os grupos com reorganização inter e intra-hemisférica (Mbwana *et al.*, 2009). Em nosso estudo, áreas de linguagem atípica foram encontradas em regiões frontais, parietais, occipitais e temporal do hemisfério esquerdo, todas responsáveis por aspectos linguísticos envolvidos na nomeação visual (reconhecimento visual da figura, processamento visuoespacial, associação semântica, seleção e supressão lexical, codificação fonológica, acesso aos gestos articulatórios correspondentes, e *feedback* auditivo-motor).

Alguns pesquisadores que estudaram paradigmas de nomeação visual de figuras com RMf em indivíduos saudáveis (Rutten *et al.*, 2002; Mahdavi *et al.*, 2011) consideraram estes paradigmas pouco eficientes em determinar áreas de linguagem e lateralidade hemisférica. O nosso estudo mostra resultados

diferentes destes, talvez por diferenças na apresentação dos paradigmas. Ainda que a maneira de apresentação das figuras (condição ativa) destes estudos tenha sido muito parecida com a nossa (desenhos em linha preta sobre tela branca), as condições controle eram bastante diferentes, dificultando comparações. Mahdavi *et al.* (2011) usaram sinal gráfico (/) e Rutten *et al.* (2002), uma tela escura sem estímulos. Diferentes estudos têm enfatizado a importância da seleção da condição controle na interpretação de mapas de ativação. A testar uma mesma tarefa, foram usadas três condições controles diferentes (descanso, monitoramento de um som e escuta passiva). As condições controle, sistematicamente, alteravam a quantidade de *voxels* ativados em diferentes áreas de linguagem, podendo, assim, alterar os valores dos ILs (Seghier, 2008; Binder, 2012).

Condições controle como a de Rutten *et al.* (2011), caracterizadas por atividade basal mínima, muitas vezes chamadas de “descanso”, são estados cognitivos ativos complexos, marcados por diálogos internos, recuperação de memórias episódicas, resolução de problemas e planejamento. Estas funções são mediadas por diferentes aspectos da linguagem, como acesso, seleção e recuperação de conhecimento semântico, ou seja, os mesmos aspectos empregados durante a condição ativa da tarefa de nomeação. Se aspectos linguísticos são processados da mesma forma durante as condições ativa e controle, o desenho de subtração entre as condições do paradigma perde seu sentido. Já um estímulo, como apresentado por Mahdavi *et al.* (2002), provoca a interrupção dos processos linguísticos pela atenção visual que o novo estímulo demanda, favorecendo o contraste necessário para a identificação de aspectos linguísticos (Binder, 2012). Além disso, a maioria dos estudos utiliza paradigmas de nomeação visual ou responsiva sem resposta em voz alta, para minimizar movimentação causada pela articulação oral. O paciente deve responder com uma palavra em pensamento, e as condições de controle, muitas vezes, são sinais gráficos que devem apenas ser olhados (Gaillard *et al.*, 2002; Tomaszewski-Farias *et al.*, 2005; Emerton *et al.*; Hamberger *et al.*, 2014).

Estudo referido na introdução deste trabalho (Wilson, Isenberg & Hickok, 2009) apresentou resultados semelhantes aos nosso com paradigma de nomeação visual, também bastante parecido. O objetivo dos autores era compreender a contribuição de regiões cerebrais envolvidas nos diferentes estágios da produção de palavras (seleção de conceitos, acesso e recuperação lexical, recuperação do código fonológico). O paradigma de nomeação visual, aplicado em 12 controles saudáveis destros, idade entre 20 e 44 anos, consistia na apresentação de figuras coloridas de objetos que deveriam ser nomeadas em voz alta e, na condição controle, as mesmas figuras coloridas de objetos eram apresentadas de modo embaralhado (subdivididas em 36 partes iguais e misturadas) e nada deveria ser feito, somente olhar para a tela (Wilson, Isenberg & Hickok, 2009). As áreas ativadas neste estudo (regiões occipitais e regiões temporais inferiores bilaterais, porção posterior do giro temporal inferior e porção média do giro temporal médio esquerdos, córtices auditivos primários bilateralmente, e porções posteriores do giro e sulco temporal superior esquerdo) equivalem às regiões cerebrais ativadas em nosso estudo com paradigma de nomeação visual semelhante (regiões occipitotemporais bilaterais, partes posteriores do GTI e região temporoparietal esquerdas) e correspondem à seleção de conceitos, a acesso, e à recuperação lexical da memória semântica e codificação fonológica da palavra, segundo modelo de Levelt (1999) (Levelt *et al.*, 1999).

As áreas cerebrais ativadas por paradigma de leitura de palavras são, em grande parte, as mesmas ativadas por paradigma de nomeação visual de objetos. Estudo com paradigmas de leitura de palavras em voz alta e de nomeação visual de objetos, parecido com o nosso (NCV), mostrou que áreas ativadas pela leitura de palavras correspondem às mesmas áreas ativadas por tarefas de nomeação de objetos, com a diferença de que a ativação era mais intensa em áreas associadas à produção da fala (região pré-motora bilateral, porção posterior do GTS esquerdo e pré-cúneus) (Price *et al.*, 2006). As palavras lidas eram os nomes dos objetos apresentados visualmente e, por isso, tinham as mesmas características, como extensão. Para os autores, a maior ativação decorrente da leitura em áreas de produção de fala deve-se à concorrência nas associações fonológicas (p. ex.: para a palavra “banco”, há

competidores fonológicos como “bando”, “barco”, “branco”). Já na nomeação de objetos, a concorrência é semanticamente (p. ex.: “banco” x “sofá”), mas não fonologicamente relacionada, o que demandaria menor ativação cerebral (Price *et al.*, 2006).

Por outro lado, a nomeação visual e a nomeação responsiva auditiva não compartilham todas as regiões. Um grupo de 12 pacientes destros com ELT e dominância da linguagem à esquerda foi examinado com EEC e paradigmas de nomeação visual (desenhos de itens comuns) e auditiva (descrição oral de itens concretos) como parte de avaliação pré-cirúrgica (Hamberger *et al.*, 2001). A EEC em áreas temporais posteriores interrompia tarefas de nomeação visual e auditiva, enquanto a EEC em áreas temporais anteriores interrompia apenas a nomeação auditiva, mostrando que a nomeação auditiva é processada na região temporal anterior e a nomeação visual, na região temporal posterior (Hamberger *et al.*, 2001). Em estudo com RMf e 20 controles destros saudáveis, a nomeação auditiva (descrição auditiva de objetos que devem ser nomeados) também produziu ativação mais distribuída e generalizada no lobo temporal, sobretudo em regiões temporais anteriores, do que a nomeação visual (figuras do teste do BNT) (Tomaszewski-Farias *et al.*, 2005). Este estudo, com RMf, corroborou os achados do estudo anterior (Hamberger *et al.*, 2001).

Em estudo mais recente, foram empregados paradigmas de nomeação visual e responsiva à leitura com desenho semelhante ao de nosso estudo (NCV e NRL) para comparar as áreas ativadas (Emerton *et al.*, 2014). Foram estudados 20 sujeitos destros saudáveis com paradigmas NCV (nomear desenhos de figuras) e NRL (leitura de breves descrições de objetos), cujos estímulos foram retirados do *Visual Naming Test* e do *Auditory Naming Test* elaborados e publicados por Hamberger e Seidel (2003). As respostas deveriam ser silenciosas. Áreas ativadas exclusivamente por NCV estavam localizadas na parte posterior de GTM e GTS, próximo à junção têmporo-occipital e áreas ativadas exclusivamente por NRL encontravam-se na parte anterior dos GTM. Os resultados do paradigma NRL não diferem muito daqueles obtidos com o paradigma de nomeação responsiva auditiva e sugerem que NCV e NRL têm organizações distintas, atendidas por estruturas

iguais e diferentes do lobo temporal, podendo ser atingidas de diferentes maneiras em caso de lesão (Emerton *et al.*, 2014). A avaliação conjunta de paradigmas NCV e NRL promovem análise mais rica e complexa de processos de nomeação em investigações neurológicas de linguagem.

6.3.3.3 Paradigma GP

O paradigma de geração de palavras de nosso estudo requer seleção e recuperação de informações semânticas e fonológicas com base na fonologia/ortografia da palavra. Paradigmas de fluência fonológica e semântica são amplamente utilizadas no ambiente de RMf, mas é preciso considerar que requerem vários processos cognitivos não linguísticos, como manutenção da atenção, elaboração de estratégia de pesquisa, inibição, memória de trabalho, além da articulação motora. Por isso, nem todas as áreas ativadas pelo paradigma correspondem a áreas de linguagem.

Controles:

Nosso paradigma GP mostrou ativação nas seguintes áreas de linguagem: regiões occipitais laterais bilaterais (envolvidas no processamento visual de formas visuais com associação semântica e fonológica, processamento léxico-ortográfico), lóbulo parietal superior esquerdo (processamento visual da forma da palavra escrita, *feedback* auditivo-articulatório), GFS direito (envolvida na seleção de palavras, compreensão de palavras no contexto de outras palavras), GFM bilateral (envolvida na seleção e recuperação lexical durante produção da palavra), GFI bilateral (em que ocorrem seleção e recuperação lexical, decisão semântica, leitura semântica, associação fonema/grafema, associação fonoarticulatória, planejamento motor de sequência articulatória e *feedback* auditivo), ínsula esquerda e direita (responsável por planejamento motor orofacial) e porção anterior do giro do cíngulo (em que ocorrem supressão de palavras e articulação motora da palavra). Estes resultados também foram encontrados na literatura (Costafreda, Fu, & Lee, 2006; Birn *et al.*, 2010; Price, 2012). Observa-se que regiões

responsáveis pelos aspectos semânticos da linguagem não foram ativados com este paradigma, confirmando sua desvantagem para ativar regiões temporais e seu poder para identificar regiões frontais, como observado anteriormente (Gaillard *et al.*, 2002).

Comparação EMTe > controles:

Quando comparamos os padrões de ativação entre os grupos, observamos que os EMTe ativaram mais porções do lóbulo parietal inferior no hemisfério direito em relação aos controles. Mais especificamente, foram mais ativadas pelos pacientes, regiões corticais posteriores como giro supramarginal, porções posteriores do GTS, *planum temporale* e giro pós-central, todos à direita. São áreas que, no hemisfério esquerdo, são responsáveis pelo *feedback* auditivo e articulatório, memória de curto prazo, recuperação de palavras com conteúdo semântico limitado, integração de sons familiares, seu significado e articulação, todos processamentos presentes nesta tarefa e que, provavelmente, necessitaram de um reforço de regiões homólogas do hemisfério direito para alcançar performance adequada.

Comparação EMTd > controles:

O padrão de ativação dos EMTd foi ligeiramente diferente do padrão dos EMTe, mostrando maior ativação apenas em áreas sensório-motoras primárias nos giros pré e pós-central do hemisfério esquerdo.

Comparação EMTd > EMTe:

Este foi o único paradigma que mostrou diferença entre os dois grupos de pacientes. Os pacientes EMTd mostraram maior ativação do que os pacientes EMTe em regiões como GFM, GFS, giro pré-central e cíngulo anterior, todas do hemisfério direito. Processamentos efetuados nestas áreas envolvem seleção e recuperação lexical, e atividade motora orofacial.

As áreas do hemisfério direito que foram mais ativadas pelos pacientes EMTe e EMTd, que controles, sugerem representação cerebral atípica da linguagem.

Estudos com paradigmas de geração de palavras encontrados na literatura diferem do nosso estudo pelo desenho do paradigma. Em nosso paradigma, o paciente tem apenas dois segundos para dizer uma palavra para determinada letra, com resposta em voz alta. Na condição controle, enxerga, na tela, a palavra “nada” durante dois segundos e tem mais dois segundos para dizer “nada”, em voz alta. Na maioria dos estudos encontrados na literatura, o paradigma GP é mais parecido com sua versão clínica: paciente tem 20 a 30 segundos para gerar mentalmente (“*covert*”) o maior número possível de palavras para determinada letra na condição ativa, e, na condição controle, tem 20 a 30 segundos para repetir, também mentalmente, uma palavra sem sentido (p.ex.: “bla”) (Rosazza *et al.*, 2013) ou ficar em silêncio (Gaillard *et al.*, 2002; Zacà *et al.*, 2012).

Com o objetivo de caracterizar o padrão pré-cirúrgico de ativação de áreas de linguagem com RMf, Rosazza *et al.* (2013) estudaram 74 pacientes destros com ELT (42 ELTe, 10 com EMT; 30 EMTd, 12 com EMT) e 15 controles destros saudáveis. Um dos paradigmas utilizado neste estudo era de geração de palavras, que constava de duas condições ativas e uma condição controle. Na condição ativa fonológica, era preciso gerar palavras (sempre silenciosamente) a partir de determinada letra apresentada visualmente (F, M, A), e na condição ativa semântica palavras pertencentes a uma categoria (animais, frutas, cores) deveriam ser geradas. A condição controle consistia de uma pseudopalavra apresentada visualmente (“bla”), que os participantes repetir durante os 20 segundos da sequência. Esta tarefa é conhecida por ativar regiões frontais relacionados à produção lexical. Similarmente ao nosso estudo, foram selecionadas três ROIs temporais (GTS, GTM e GTI), mas só uma ROI frontal (GFI). O padrão geral de ativação cerebral mostrou lateralidade dominante no hemisfério esquerdo nos dois grupos de pacientes e nos controles, principalmente na ROI frontal e, minimamente, nas ROIs temporais (Rosazza *et al.*, 2013). O mesmo padrão de ativação foi encontrado em nosso estudo com nosso paradigma GP.

6.3.4 Seleção de ROIs

A escolha das ROIs em que a atividade cerebral será avaliada é uma questão metodológica importante em estudos de lateralidade hemisférica. As funções de linguagem são controladas por rede em grande escala e os graus de lateralidade variam entre as regiões dentro desta rede (Jansen *et al.*, 2006). Estudos prévios mostraram que ILs regionais mostram maior concordância com o teste de Wada em relação a ILs medidas em todo um hemisfério. Regiões frontais e temporoparietais são as que melhor mostram ILs em tarefas de linguagem (Binder *et al.*, 1997; Spreer *et al.* 2002; Binder *et al.*, 2009; Zacà, Jarso, Pillai, 2013). Baseados nestes estudos, decidimos utilizar ROIs frontais e temporais para avaliar diferentes aspectos da linguagem envolvidos em nossos paradigmas.

6.3.5 Índices de lateralidade

Há duas maneiras mais comuns de se estimar ativação cerebral e determinar dominância hemisférica da linguagem. Pode-se medir a extensão da região cerebral ativada, isto é, o número de *voxels* ativados em determinada região, ou pode-se medir a magnitude da mudança do sinal de RMf (Jansen *et al.*, 2006) de cada ROI. Em nosso estudo, utilizamos os dois métodos: quantificamos o número de *voxels* ativados (IL-boot) em cada ROI e, como o IL não leva em conta as diferenças na intensidade da ativação do *voxel*, calculamos, também, a amplitude da mudança da intensidade do sinal (PSC) induzida pelos paradigmas, em cada ROI. Assim como no estudo (de Adcock *et al.* (2003), observamos boa correlação entre os dois métodos.

A extensão da região cerebral ativada foi avaliada ainda pela ferramenta *FSL featquery tool* gerando o IL-beta. A boa correlação entre os índices IL-boot e IL-beta conferiu maior robustez aos nossos resultados e validou nossa decisão de empregar apenas o IL-boot na sequência deste estudo.

Os métodos de lateralização, mesmo que sejam efetivos para alguns paradigmas, não discriminam lateralidade hemisférica de modo uniforme para todos paradigmas (Jansen *et al.*, 2004). Como explicado em Métodos, optou-se por um método independente de limiar (com algoritmo de *bootstrap* - Wilke; Lidzba, 2007).

6.3.5.1 IL-boot

Os três paradigmas mostraram ampla ativação das redes de linguagem dos pacientes EMTe e EMTd, com ILs menores que os controles nas ROIs frontais e temporais do hemisfério esquerdo, indicando menor lateralização para a esquerda nos grupos de pacientes. Estas alterações foram semelhantes entre os pacientes EMTe e EMTd.

Paradigma NRL: Este foi o paradigma que melhor mostrou reorganização das redes de linguagem, resultado também constatado no estudo de Niskanen *et al.* (2012), já citado, que evidenciou maior robustez nos padrões de ativação e lateralidade do paradigma de nomeação responsiva à leitura em relação a outros quatro paradigmas avaliados em população saudável.

O paradigma NRL de nosso estudo mostrou ILs menores à esquerda em relação aos controles nas ROIs frontais para os pacientes EMTe e EMTd, sugerindo menor lateralização para a esquerda desta rede de linguagem. Nas ROIs temporais, os dois grupos de pacientes também mostraram menor lateralidade hemisférica à esquerda, mas ela foi significativa no GTM e GTS dos pacientes EMTe. Alguns autores sugerem que haveria uma compensação das funções prejudicadas no hemisfério lesionado pelo hemisfério contralateral saudável, preservando o desempenho linguístico dos pacientes (Knecht *et al.*, 2002).

Paradigma NCV: Este paradigma apontou lateralidade hemisférica à esquerda de modo mais acentuado no GTM nos dois grupos de pacientes. Esta região, responsável por aspectos de acesso, e associação semântico e

associação semântico-fonológica, é importante para a nomeação de objetos. Possivelmente, o envolvimento do GTM contralateral represente importante mecanismo de compensação para manter o desempenho dos aspectos semânticos e fonológicos necessários para nomeação em pacientes com EMT (Rosazza *et al.*, 2013).

Paradigma GP: Este paradigma mostrou padrões de lateralidade diferentes dos outros dois paradigmas. Pacientes EMTe e controles apresentaram ILs semelhantes nas ROIs frontais, enquanto pacientes EMTd mostraram ILs menores, principalmente no GFS. Este resultado indica que apenas os pacientes EMTd transferiram funções de linguagem relacionadas à tarefa de geração de palavras para o hemisfério direito. Nas ROIs temporais, pacientes EMTe e EMTd mostraram ILs menores que controles, mas esta diferença só foi significativa para o grupo EMTd no GTM. Resultados semelhantes foram encontrados em estudo anterior (Rosazza *et al.*, 2013) no qual pacientes (ELTe e ELTd) submetidos ao paradigma de fluência verbal não diferiram dos controles na ROI frontal (GFI), enquanto, nas ROIs temporais (GTI, GTM e GTS), ambos os grupos apresentaram diminuição da lateralidade no hemisfério esquerdo.

Estes resultados também são coerentes com os resultados citados acima (Rosazza *et al.*; Zaca *et al.*, 2013), que mostram que o paradigma GP ativou mais regiões corticais posteriores do hemisfério direito, entre eles, porções posteriores do GTS e *planum temporale* nos pacientes EMTe, do que nos controles, e que pacientes EMTd apresentaram maior ativação do que os pacientes EMTe em regiões como GFM, GFS do hemisfério direito.

6.3.5.1.1 Pacientes EMTd

Pacientes com epilepsia focal no hemisfério direito são menos estudados, provavelmente porque apresentam menos distúrbios de linguagem em relação aos pacientes com lesões focais à esquerda. Janszky *et al.* (2003), em estudo com teste de Wada em população homogênea de cem pacientes com EMT

esquerda ou direita, mostraram que todos pacientes com EMTd e 76% dos pacientes com EMTe apresentaram linguagem no hemisfério esquerdo (Janszky *et al.*, 2003). A representação atípica da linguagem determinada pelo teste de Wada não permite avaliar o grau de lateralidade da linguagem em cada região da rede de linguagem. Nosso estudo mostrou que pacientes com EMT apresentam diminuição nos ILs em diferentes ROIs do hemisfério esquerdo dominante para a linguagem, independentemente do lado da lesão, indicando maior recrutamento de áreas de linguagem homólogas do hemisfério direito. Nossos resultados estão de acordo com outros estudos (Berl *et al.*, 2005; Rosazza *et al.*, 2013).

Berl *et al.* (2005) investigaram com RMf a representação atípica em 50 pacientes com focos epilépticos temporais e extratemporais à esquerda e à direita, e 33 controles saudáveis. As etiologias dos focos epilépticos variavam entre ausência de lesão (RM normal), EMT, tumores de baixo grau, displasias e malformações vasculares. O paradigma de nomeação responsiva à leitura, já descrito acima no estudo de Gaillard *et al.* (2002), foi escolhido por ativar áreas temporais e frontais do processamento de linguagem. As ROIs selecionadas foram GFI, GTM e área de Wernicke, descritas acima (Gaillard *et al.*, 2002). Vinte por cento dos pacientes com lesão à esquerda, três por cento dos controles saudáveis e nenhum dos pacientes com foco à direita apresentaram representação atípica da linguagem. Porém, pacientes com foco epiléptico no hemisfério esquerdo e no hemisfério direito apresentaram menores índices de lateralidade à esquerda em relação aos controles, indicando provável envolvimento de regiões homólogas do hemisfério direito (Berl *et al.*, 2005). Independentemente do lado do foco epiléptico, os pacientes apresentavam diminuição do IL no hemisfério esquerdo e aumento da ativação em áreas homólogas do hemisfério direito.

O deslocamento de funções de linguagem para o hemisfério direito observada também nos pacientes com EMTd poderia ser explicada pela presença de descargas contralaterais, isto é, por propagação da atividade elétrica para estruturas do hemisfério esquerdo. Em nosso estudo, foram incluídos apenas indivíduos com descargas em lobos temporais, direito ou esquerdo, podendo ser incluídos indivíduos com descargas contralaterais.

Estudos com EEG e fMRI demonstraram que a propagação das descargas epiléticas pode atingir regiões dispersas e ter consequências sobre funções de estruturas situadas à distância do foco (Janszky *et al.*, 2006; Fahoum *et al.*, 2012).

6.3.5.2 PSC

O IL baseado na magnitude da mudança da intensidade de sinal entre duas condições é, em princípio, uma medida mais robusta de ativação do cérebro do que medir o IL pelo número de *voxels* ativados, porque não há limiar envolvido no cálculo desses índices. Alguns pesquisadores consideram que o IL medido pelo número de *voxels* ativados não reflete adequadamente as diferenças entre os dois hemisférios, uma vez que a intensidade da ativação dos *voxels* de cada lado não é levada em conta. Se, por ex., a contribuição para o IL de cada hemisfério for idêntica, o IL equivale a zero ($IL = 0$), mesmo quando os *voxels* de um dos hemisférios forem mais fortemente ativados do que os do outro hemisfério (Jansen *et al.*, 2006; Seghier, 2008). Por este motivo, propõem-se que também seja calculada a amplitude da mudança de sinal nos *voxels* pelo PCS. No entanto, os valores do PSC podem ser negativos, o que pode levar a interpretações desacertadas.

A deativação induzida pelo paradigma corresponde à diminuição do fluxo sanguíneo e pode ser chamada também de resposta BOLD negativa (Hayes e Huxtable, 2012). A resposta BOLD negativa foi associada à diminuição do consumo de oxigênio decorrente de redução local de fluxo e volume sanguíneos provocados por estimulação externa (Shmuel *et al.*, 2002; Stefanovic *et al.*, 2004), mas sua interpretação ainda é controversa na literatura. Há quem considere que a resposta BOLD negativa seja provocada unicamente pelo desvio de sangue por aumento de ativação cerebral de regiões vizinhas (Harel *et al.*, 2002). Para refutar esta afirmação, argumenta-se que regiões com resposta BOLD negativa nem sempre estão próximas a regiões com resposta BOLD positiva.

Em nosso estudo, a deativação das ROIs é derivada do contraste entre uma condição ativa e uma condição controle, em que uma condição apresenta sinal negativo em relação à outra. As condições controle de todos os paradigmas de nosso trabalho são condições ativas, diferentes de condições controle passivas, nas quais o sujeito fixa o olhar em um ponto ou se mantém de olhos fechados. Assim, acreditamos ser lícito considerar os valores negativos do PSC como indicativos de deativação ou resposta BOLD negativa.

Os três paradigmas mostraram resultados distintos de padrão de ativação cerebral com base na magnitude da mudança da intensidade de sinal.

No paradigma NRL, os controles mostraram ativação em todas as ROIs do hemisfério esquerdo e deativação em todas as ROIs do hemisfério direito. GFI e GTM foram as ROIs mais ativadas no hemisfério esquerdo. Os pacientes EMTe e EMTd acompanharam este padrão no hemisfério esquerdo, mas com ativação menos intensa no GFI e GTM do que os controles. Já no hemisfério direito, pacientes EMTe mostraram discreta ativação nas ROIs frontais, GTI e GTM. Pacientes EMTd também mostraram discreta ativação, mas somente nas ROIs GFI e GTM, e deativação nas outras ROIs. Observamos, portanto, diferença do padrão de ativação entre os dois grupos de pacientes no hemisfério direito. A ativação dos pacientes EMTe em regiões de linguagem do hemisfério direito pode representar um esforço para compensar regiões afetadas pela esclerose hipocampal no hemisfério esquerdo dominante para a linguagem. A ativação no hemisfério direito nos GFI e GTM dos pacientes EMTd se deve, provavelmente, pela importância destas regiões para a linguagem. As outras ROIs do hemisfério direito foram levemente deativadas pelos pacientes EMTd, talvez por que não sejam essenciais para o desempenho linguístico deste grupo que apresenta esclerose hipocampal no hemisfério não dominante.

O paradigma NCV mostrou os maiores contrastes entre pacientes e controles, principalmente no hemisfério direito. O hemisfério esquerdo mostrou ativação menos uniforme para os controles em relação ao paradigma NRL, apresentando deativação no GFM e GTS. O GFI foi a ROI mais ativada. Os dois grupos de pacientes também mostraram forte ativação no GFI. Pacientes EMTe mostraram ativação mais forte que os controles e pacientes EMTd, nas

ROIs GFM, GFS, GTM e GTS, indicando maior necessidade de ativação mais forte no hemisfério esquerdo para o processamento de linguagem. No hemisfério direito, os controles deativaram todas as ROIs (exceto GTI). Pacientes EMTe apresentaram discreta ativação e os pacientes EMTd, deativação nas ROIs frontais e no GTM.

O paradigma GP mostrou resultados diferentes dos outros dois paradigmas. No hemisfério esquerdo, controles ativaram ROIs frontais com maior intensidade do que ROIs temporais, padrão seguido pelos dois grupos de pacientes, mas com menor intensidade. Nas ROIs temporais, controles e pacientes mostraram IL bem menores do que nas ROIs frontais (próximas a zero no GTM). No hemisfério direito, os controles apresentaram padrão de ativação e deativação bastante irregular, com mais ativação nas ROIs frontais e deativação nas ROIs temporais. Pacientes EMTd apresentaram maior ativação do que pacientes EMTe nas ROIs frontais. Nas ROIs temporais, pacientes EMTe apresentaram maior deativação do que pacientes EMTd nos GTM e GTI.

O padrão irregular de ativação/deativação diferencia este paradigma dos dois paradigmas de nomeação e indica que ele é mais fidedigno para mostrar lateralidade nas ROIs frontais e não nas ROIs temporais. Este resultado pode ser reforçado por estudos anteriores, já citados acima, que mostraram maior lateralidade desta tarefa em regiões frontais do hemisfério esquerdo em relação a regiões temporais, que são mais bilaterais (Birn *et al.*, 2010; Price, 2012).

O PSC confirmou que as diferenças mais significativas entre pacientes e controles estão no padrão de ativação/deativação do hemisfério direito. Claramente, o padrão de ativação dos pacientes é diferente do padrão de ativação dos controles, que mostraram, de modo geral, grande deativação das ROIs neste hemisfério.

Os resultados do PSC são coerentes com aqueles já apresentados nos mapas de ativação de comparação entre os grupos: os dois grupos de pacientes mostraram ativação no hemisfério direito para os dois paradigmas de nomeação NCV e NRL. O paradigma GP apresentou padrão menos organizado, inclusive com diferenças entre pacientes EMTe e EMTd.

6.3.5.3 *IL-boot e desempenho de linguagem dos pacientes*

Com a divisão de cada grupo de pacientes em “bons” e “ruins”, de acordo com seu desempenho linguístico em relação ao dos controles, investigamos se a reorganização das redes de linguagem foi benéfica para o desempenho linguístico dos pacientes.

Comparamos o desempenho na máquina de cada grupo (EMTe, EMTe e GCC-RMf) para os três paradigmas com o desempenho (pontuação) nas provas clínicas de linguagem. Observamos correlação significativa entre desempenho na máquina para o grupo EMTe em: NRL x flvsem, nomobj, nompro e nomres; NCV x nomobj; GP x flvsem; e para o grupo EMTd em: NRL x nomobj e nomres; NCV x nompro; GP x flvsem e nomres). Nos controles, não se observou correlação entre desempenho na máquina e nas provas de linguagem, possivelmente porque todos apresentavam desempenho dentro da normalidade.

A prova de fluência fonológica não foi empregada, pois havia apenas dois pacientes no grupo de mau desempenho para pacientes EMTe e um para pacientes EMTd.

6.3.5.3.1 *Pacientes EMTe*

Paradigma NRL: A comparação entre ILs gerados pelo paradigma NRL e as provas clínicas de linguagem mostrou maior número de diferenças entre os grupos EMTe bons, EMTe ruins e GCC-RMf que os outros paradigmas, envolvendo todas as provas estudadas: nomeação de objetos, nomeação de nomes próprios, nomeação responsiva e fluência semântica.

Observamos, de modo consistente, menores ILs no grupo EMTe bons comparado ao grupo EMTe ruins e controles na ROI GTM para as provas de nomeação de objetos, nomeação de nomes próprios e nomeação responsiva e, em menor grau, nas ROIs GTI e GTS para as provas de nomeação de objetos e nomeação de nomes próprios. Estes achados evidenciam associação entre reorganização funcional de linguagem e desempenho preservado e nos

permitem sugerir que a reorganização funcional da linguagem, no contexto da EMT, pode ser considerada benéfica, contribuindo para a manutenção destes aspectos da linguagem.

As três provas de nomeação mostraram menores ILs para pacientes bons e ILs semelhantes aos controles para pacientes ruins nas três ROIs temporais (exceto no GTI na prova nomeação responsiva). Este padrão, que foi estatisticamente significativo nos GTMs, pode indicar maior ativação no hemisfério direito dos pacientes “bons” e menor ou quase nenhuma reorganização da linguagem para o hemisfério direito dos pacientes ruins. Embora não seja uniforme entre todas as ROIs de todos os paradigmas, este conjunto de achados indica associação entre bom desempenho de linguagem e reorganização da rede de linguagem para o hemisfério direito, e mau desempenho e ausência desta reorganização.

Nas ROIs frontais, de modo geral, pacientes com bom e com mau desempenho apresentaram ILs inferiores aos controles nas quatro provas de linguagem (fluência semântica, nomeação de objetos, de nomes próprios, e, principalmente, nomeação responsiva). Os pacientes bons mostraram ILs significativamente menores do que controles nos GFIs das quatro provas de linguagem, e nas três ROIs frontais das provas de nomeação de objetos e nomeação responsiva.

Os pacientes com mau desempenho apresentaram padrão semelhante aos pacientes com bom desempenho, mas só atingiram diferença estatisticamente significativa no GFM da prova de fluência semântica, e nos GFI e GFS na prova nomeação responsiva. Os ILs menores dos pacientes com mau desempenho em relação aos controles podem ser indícios de que a transferência da linguagem para o hemisfério contralateral direito nem sempre é eficiente, indicando que nem todos pacientes se beneficiam com a reorganização da linguagem.

Não encontramos na literatura estudo semelhante para comparação, exceto o estudo de Thivard *et al.*, 2005, que também concluiu que pacientes com EMT com representação atípica de linguagem pontuaram melhor em vários testes neuropsicológicos, incluindo prova de fluência semântica, do que pacientes com representação típica (Thivard *et al.*, 2005). No entanto, as

provas de linguagem eram diferentes das nossas (repetição de frases e ouvir história) e incluíam, principalmente, provas de memória episódica verbal.

Paradigma NCV: Nas regiões frontais deste paradigma, apenas o GFI mostrou padrão consistente com os achados descritos acima, ou seja, ILs menores de pacientes com bom e com mau desempenho em relação aos controles, mas mais acentuada para aqueles com bom desempenho. O GFM e o GFS mostraram ILs semelhantes para os três grupos.

Nas ROIs temporais, especificamente no GTM, pacientes com mau desempenho apresentaram IL muito inferior aos pacientes com bom desempenho e controles. Este resultado foi surpreendente, pois acreditávamos que a comparação entre um paradigma de nomeação com uma prova de nomeação poderia evidenciar, mais claramente, o recrutamento de regiões contralaterais do GTM esquerdo, responsável por acesso semântico e associação semântico-fonológica desta tarefa, de pacientes bons. Poderíamos argumentar que, neste caso, a reorganização da rede de linguagem tenha sido ineficiente. Mas, então, por que pacientes com bom desempenho não reorganizaram sua rede de linguagem para o hemisfério direito?

Paradigma GP: O paradigma GP mostrou ILs muito parecidos entre os três grupos nas ROIs frontais. Nas ROIs temporais, especificamente no GTM e no GTS, pacientes com mau desempenho mostraram ILs menores do que pacientes bons e controles.

Neste paradigma, não encontramos reorganização das redes de linguagem associadas a melhor desempenho.

6.3.5.3.2 *Pacientes EMTd*

Os resultados da comparação entre ILs e desempenho nas provas clínicas de linguagem para os pacientes EMTd bons e ruins foram menos expressivos. A reorganização ocorreu predominantemente em ROIs frontais e, como nos pacientes EMTe, os pacientes EMTd também apresentaram

diferenças consistentes no GFI. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos EMTd bons e ruins em nenhum dos paradigmas e para nenhuma das provas de linguagem analisadas. No grupo EMTd não pudemos evidenciar reorganização adaptativas das redes de linguagem.

Paradigma NRL: A comparação entre o paradigma NRL e as provas de nomeação de objetos e nomeação responsiva mostrou ILs menores para pacientes EMTd bons e ruins nas ROIs frontais em relação aos controles, com maior relevância para os EMTd bons.

Nas ROIs temporais, não houve diferença estatística entre os grupos, mas pacientes EMTd bons mostraram ILs iguais ou um pouco inferiores aos pacientes EMTd ruins. Estes últimos, por sua vez, apresentaram ILs semelhantes aos controles.

Paradigma NCV: A comparação entre o paradigma NCV e a prova nomeação de nomes próprios mostrou pacientes EMTd bons e ruins com ILs semelhantes entre si nas três ROIs frontais, e menores que dos controles no GFI e GFS. Nas ROIs temporais, EMTd bons apresentaram ILs inferiores aos EMTd ruins e controles no GTM e GTS.

Paradigma GP: A comparação entre o paradigma GP e as provas de fluência semântica e nomeação responsiva mostrou ILs de EMTd bons e ruins inferiores aos controles no GFI. No GFM, a comparação GP x fluência semântica mostrou que pacientes EMTd ruins apresentaram IL muito inferior aos EMTd bons e controles, como também descrito para a comparação NCV x nomeação de objetos. Estes resultados também foram encontrados no GFS e GTS, embora sem significância estatística. Este resultado surpreendeu e ainda não encontramos resposta para este achado, mas confirma a tendência, já observada anteriormente neste trabalho, de que os resultados do paradigma GP apresentam critérios diferentes de investigação.

Estes resultados permitem concluir que pacientes com EMT esquerda e direita tendem a reorganizar suas redes de linguagem para o hemisfério direito. Os resultados do esforço para compensar dificuldades de linguagem,

aparentemente, são eficientes para uma parte destes pacientes, especialmente quando se observa reorganização de linguagem nas regiões temporais, sobretudo no GTM.

Em estudo desenvolvido para investigar porque alguns pacientes vítimas de AVC se recuperam da afasia e outros não, mostrou-se que a reorganização de função da linguagem para regiões homólogas do hemisfério direito nem sempre traz melhoras para o desempenho linguístico do paciente (Szaflarski *et al.*, 2014). Dezoito pacientes afásicos destros, com +/- 50 anos de idade no momento do insulto, mostraram ativação de áreas de linguagem no hemisfério direito, após cinco anos, em média, de recuperação, mas não tinham obtido melhora em seu desempenho linguístico em relação aos controles. Os 9 controles, que também eram afásicos com a mesma idade, tinham recuperado linguagem e mostravam ativação em áreas de linguagem no hemisfério esquerdo ipsilateral ao acometimento. Isto mostrou que, diferentemente de lesões crônicas precoces, a recuperação da linguagem após lesões tardias pode ser melhor quando a reorganização de suas funções ocorre em áreas adjacentes à lesão do hemisfério esquerdo.

Os resultados do desempenho dos pacientes “bons” e “ruins” em relação ao IL de nosso estudo não foram uniformes para todas as provas clínicas de linguagem, nem para todos os paradigmas. As provas de nomeação (objetos, verbos, nomes próprios e responsiva) foram mais eficientes do que a prova de fluência semântica. Entre as provas de nomeação, a nomeação de objetos a nomeação responsiva foram as mais consistentes. Estas são as duas modalidades de nomeação mais utilizadas na avaliação clínica de linguagem destes pacientes.

6.3.6 Reorganização cerebral das redes de linguagem e desempenho linguístico

Nosso estudo sugere que a reorganização das redes de linguagem em pacientes com EMTe e EMTd representa resultado de esforço para preservar funções de linguagem, pelo menos, em uma parte dos pacientes. Para a outra

parte, a reorganização da linguagem mostrou ser ineficiente e incapaz de preservar aspectos da linguagem. São raros os estudos que encontramos na literatura que comparam padrões de representação cerebral atípica da linguagem ao desempenho em provas específicas de linguagem (Thivard *et al.*, 2005). Alguns estudos comparam padrões de reorganização com provas de memória episódica verbal (Everts *et al.*, 2010). Os resultados são concordantes, mostrando que a reorganização cerebral das redes e a representação atípica da linguagem são mecanismos compensatórios associados à melhores desempenhos linguísticos (Thivard *et al.*, 2005; Everts *et al.*, 2010).

Para mostrar que a reorganização das redes e a representação atípica da linguagem contribuem para o bom desempenho linguístico, foram estudados 18 pacientes com ELT esquerda, 18 com ELT direita e 17 voluntários saudáveis, todos adultos e destros. Trinta e um pacientes apresentavam esclerose hipocampal. Os paradigmas de RMf envolviam aspectos produtivos e perceptivos da linguagem: fluência semântica, repetição de frases e ouvir história. As provas clínicas de linguagem foram fluência fonológica e semântica, além de subtestes de memória verbal do WMS. Foram selecionadas ROIs frontais e temporoparietais. O IL foi calculado com base no número de *voxels* ativados em cada ROI de cada hemisfério ($[E - D]/[E + D]$) e representação atípica de linguagem (no hemisfério direito) foi adotada em $IL < -0,2$. Nos controles, o paradigma de fluência semântica, tarefa mais vinculada à produção da linguagem, ativou, principalmente, ROIs frontais (como em nosso estudo). O paradigma de ouvir histórias ativou principalmente porções temporais médias e superiores, e o giro angular. A repetição de frases ativou predominantemente porções posteriores dos giros temporais médio e superior. Os ILs mostraram maior representação atípica da linguagem em regiões temporais do que em regiões frontais para todos os paradigmas (Thivard *et al.*, 2005).

Este estudo (Thivard *et al.*, 2005) mostrou dissociação da reorganização da linguagem entre regiões frontais e temporais, indicando que, em pacientes com representação atípica da linguagem, a reorganização pode ser diferente em cada região, e que funções de produção e percepção podem ser afetadas diferentemente pela ELT. Pacientes com ELT esquerda e direita com padrões

atípicos de organização de linguagem pontuaram melhor nos testes clínicos de fluência fonológica e semântica do que pacientes com padrões típicos, sugerindo que a reorganização dos circuitos de linguagem para o hemisfério direito pode representar um processo adaptativo contribuindo para a preservação da linguagem. Em nosso estudo, também observamos que a lateralidade varia entre as ROIs, e de acordo com os paradigmas e provas clínicas de linguagem utilizadas.

Em outro estudo (Everts *et al.*, 2010), foram estudados 40 pacientes jovens, com idade entre 7-18 anos, destros e canhotos, com epilepsia focal refratária no lobo temporal ou frontal (23 pacientes com foco no hemisfério esquerdo e 17, no hemisfério direito) e 18 controles destros pareados quanto à idade. Todos realizaram paradigma de RMf com tarefa de fluência verbal que constava de duas letras apresentadas numa tela e os participantes deveriam pensar em diferentes palavras que começassem com estas letras, em 18 segundos. Os ILs foram calculados com o mesmo programa LI-Toolbox e algoritmos de *bootstrap* usados em nosso trabalho. Representação atípica da linguagem foi adotada em $IL < 0,2$. As ROIs frontais e temporais investigadas foram as mesmas de nosso trabalho (GFI, GFM, GFS, GTI, GTM e GTS), porém, incluíram uma ROI parietal (giro parietal superior e inferior, giro angular e giro supramarginal). Como em nosso estudo, os resultados mostraram pacientes com ILs menores em relação aos controles nas ROIs parietal e temporal, mas não nas ROIs frontais, nas quais os valores dos ILs foram iguais aos controles. Também não houve diferença nos ILs entre pacientes com lesão à esquerda e lesão à direita, independentemente da ROI. O IL foi comparado à pontuação de duas provas clínicas de memória episódica verbal: aprendizagem e recordação de pares de palavras, extraídas da Escala de Memória de Wechsler (WMS). Os pacientes EMTe e EMTd apresentaram resultados semelhantes. A correlação entre os ILs e desempenho da memória episódica verbal foi alta apenas para pacientes com epilepsia do lado esquerdo. Para estes pacientes, concluem os autores, a representação atípica da linguagem foi benéfica para a preservação da memória episódica verbal (Everts *et al.*, 2010).

Em indivíduos saudáveis, a hipótese mais comum encontrada na literatura é a de que, quanto mais lateralizada for a função da linguagem, mais desenvolvida e melhor será seu desempenho (Boles; Barth; Merrill, 2008). A relação entre o grau da lateralidade hemisférica, e habilidades cognitivas verbais e espaciais em adultos saudáveis mostrou que indivíduos com lateralidade fraca (IL próximo a zero = bilateralidade) para linguagem apresentaram pior desempenho em provas verbais e espaciais do que aqueles com representação fortemente típica ou fortemente atípica da linguagem. Indivíduos com linguagem lateralizada mostraram desempenho melhor do que com lateralidade menos evidente, independentemente do lado de lateralidade, mostrando que, em adultos saudáveis, a força, e não a direção da lateralidade, que faz a diferença (Mellet *et al.*, 2014). Os mesmos resultados já tinham sido encontrados em estudo com crianças saudáveis, que mostrou que, quanto mais forte a lateralidade da linguagem para a esquerda, melhor o desempenho linguístico delas (Everts *et al.*, 2009).

6.4 Considerações finais

Em nosso estudo, verificou-se a reorganização hemisférica da linguagem tanto em pacientes EMTe quanto EMTd. Os achados, encontrados principalmente com o paradigma NRL na ROI GTM, indicam associação entre menores ILs e bom desempenho nas provas de nomeação para o grupo EMTe, sugerindo papel adaptativo da reorganização de linguagem.

A reorganização de linguagem para o hemisfério direito em nossos pacientes com EMTe é de fácil compreensão e é encontrada com maior frequência na literatura. No entanto, os pacientes com EMTd também apresentaram reorganização da linguagem para o hemisfério direito. Uma possível razão para isto seria a propagação da atividade epiléptica do hipocampo direito para o hemisfério esquerdo, interferindo com o processamento da linguagem. Estudos realizados atualmente por nosso grupo de pesquisa estão investigando a influência da propagação das crises epilépticas na reorganização da rede de linguagem destes pacientes.

Nosso estudo permite concluir que, além das regiões classicamente associadas à linguagem, outras regiões cerebrais estão sujeitas a distúrbios linguísticos por influência do hipocampo lesado e por influência das próprias crises epiléticas dos pacientes com EMT. Nosso estudo também comprovou que, diferentemente de indivíduos saudáveis, o padrão de representação hemisférica de aspectos da linguagem é mais distribuído entre os dois hemisférios nos pacientes com EMT. A reorganização da linguagem parece impedir que alguns pacientes apresentem prejuízo de linguagem. A comparação entre os ILs e o desempenho da linguagem mostrou que a linguagem é mais bem preservada nos pacientes com funções de linguagem menos lateralizadas para o hemisfério esquerdo, especialmente no paradigma de nomeação responsiva, no giro temporal médio, e, possivelmente giros temporal superior e inferior.

Observamos, ainda, que a lateralidade, assim como a força da ativação, varia entre as ROIs e de acordo com o paradigma empregado. Nossos pacientes mostraram reorganização de funções da linguagem nos lobos frontal e temporais indicando efeito remoto da lesão de hipocampo (e, provavelmente, das crises epiléticas) sobre funções de linguagem.

Nosso estudo contribui para a compreensão da reorganização das redes neurais de linguagem em pacientes com EMT, pois foi o único encontrado na literatura que comparou paradigmas de linguagem a provas clínicas de linguagem em população de pacientes uniforme, destra e com lesões restritas à esclerose de hipocampo esquerdo ou direito. A maioria dos estudos não compara ILs ao desempenho de aspectos da linguagem, mas a outras funções cognitivas, como memória episódica, que utilizam a linguagem como instrumento. Além disso, as populações de pacientes estudadas na literatura não têm perfil tão uniforme como a nossa população, misturando tipos de lesão, locais de lesão ou lateralidade manual.

6.5 Limitações do estudo

Deve-se levar em consideração que os resultados foram obtidos a partir de um grupo de pacientes e que resultados individuais podem não ser uniformes. A análise individual mostrou que alguns pacientes apresentaram ativação de apenas uma ou outra área de linguagem. As razões para essa variabilidade podem refletir facilidade com a tarefa, estratégias individuais para a interpretação da linguagem ou o efeito de epilepsia nas redes de processamento da linguagem (Gaillard *et al.*, 2002).

Como nosso estudo não foi longitudinal, não temos dados sobre a evolução da linguagem dos pacientes, desde sua aquisição até a organização/reorganização. Portanto, não é possível saber em que momento do desenvolvimento da linguagem a reorganização hemisférica ocorreu, nem como foi a transformação da linguagem dos pacientes, que podem ter piorado a partir de determinado momento ou nunca ter atingido bom desempenho. Nossos grupos de pacientes são heterogêneos quanto ao tempo de doença, alguns começaram na infância, outros, na idade adulta.

Embora não tenhamos pesquisado a influência do IPI na reorganização da linguagem dos pacientes, acreditamos que a idade precoce no momento do IPI não deve ter sido fator determinante para influenciar a reorganização da linguagem. Os grupos de pacientes com bom e com mau desempenho nas provas de linguagem eram heterogêneos em relação ao IPI. A atividade epilética ictal e interictal, assim como a direção da propagação das crises, podem ter tido papel importante na reorganização da linguagem, independentemente da influência de fatores relacionados à lesão, como IPI e localização. Estes resultados já foram demonstrados nos trabalhos de Janszky *et al.* (2003, 2006).

O número de pacientes ficou bastante reduzido quando foram divididos em grupos de melhor e pior desempenho, o que restringe a capacidade de o estudo detectar pequenas diferenças entre grupos. Estudos futuros com maior número de pacientes podera evidenciar outras diferenças não detectadas neste estudo.

Nossas ROIs, como GFS, são muito grandes. ROIs devem confinar atividades relacionadas ao componente de interesse da tarefa e excluir ruídos. Uma abordagem mais adequada, segundo Jansen, 2006, seria comparar as mudanças de intensidade da resposta BOLD apenas dos voxels que estão mais fortemente ativados na respectiva ROI. Esta abordagem pode determinar, de modo reproduzível, a dominância hemisférica, bem como, o grau de lateralidade.

6.6 Perspectivas futuras

Nosso estudo baseou-se apenas na avaliação de aspectos lexicais de linguagem dos pacientes com EMT. A análise do discurso e da fala espontânea poderia complementar e ajudar a aprofundar nossa compreensão da linguagem destes pacientes. Além disso, a comparação da linguagem entre pacientes com ELT com e sem esclerose de hipocampo poderia aumentar nosso conhecimento sobre a influência desta doença sobre a linguagem e outras funções cognitivas.

Nosso estudo não analisou ainda provas de definição de palavras, que foi aplicada aos pacientes EMTe e EMTd. A comparação desta prova com as provas de nomeação poderá trazer novos dados sobre o processamento da linguagem destes pacientes.

A análise qualitativa dos erros destes pacientes nas provas de linguagem e de RMf também poderá apontar características da linguagem destes pacientes.

Para todas sugestões acima, a comparação entre pacientes EMTe e EMTd poderá mostrar resultados que expandam conhecimento sobre lateralidade e assimetria hemisférica.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Este estudo investigou aspectos de linguagem e padrões de representação cerebral de linguagem em 24 pacientes com EMTe, 22, com EMTd e 24 controles saudáveis, com bateria de linguagem desenvolvida para este estudo e com paradigmas de RMf, dois dos quais (nomeação responsiva à leitura e nomeação por confrontação visual) foram desenvolvidos para este estudo.

Os dois grupos de pacientes, EMTe e EMTd, apresentaram desempenho de linguagem inferior aos controles saudáveis nas provas de fluência semântica, nomeação de verbos, nomeação de nomes próprios e nomeação responsiva.

O desempenho dos pacientes EMTd foi tão prejudicado quanto o desempenho dos pacientes EMTe, exceto na prova de nomeação de verbos, na qual os pacientes EMTd apresentaram pior desempenho.

Os paradigmas de RMf desenvolvidos para este estudo ativaram regiões cerebrais frontais, temporais e parietais da rede de linguagem, mostrando-se eficazes para a investigação de padrões de ativação cerebral de áreas de linguagem.

Os grupos de pacientes EMTe e EMTd apresentaram padrões de ativação cerebral alterados em comparação aos controles, com maior ativação de regiões frontais e temporais do hemisfério direito, indicando reorganização das redes de linguagem. Estes padrões de representação atípica da linguagem foram semelhantes entre pacientes EMTe e EMTd nos paradigmas de nomeação responsiva à leitura e nomeação por confrontação visual.

A reorganização das redes de linguagem para o hemisfério direito mostrou-se benéfica para o desempenho de linguagem de um subgrupo de pacientes, mais pronunciado para pacientes EMTe que para pacientes EMTd.

No paradigma de nomeação responsiva à leitura, observou-se associação entre desempenho preservado nas provas de linguagem de nomeação de objetos, nomeação de nomes próprios e nomeação responsiva e reorganização funcional de linguagem no giro temporal médio.

A reorganização das redes de linguagem em outros paradigmas não se associou a desempenho preservado em outros testes de linguagem.

8 ANEXOS

8.1 Anexo A - Protocolo de pesquisa número 251/05, aprovado pela CAPesq

HC
FMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0251/05

Título: Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (ClnAPCe), Centro de Imagem em Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Pesquisador Responsável: Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

Pesquisador Executante:

Departamento: Radiologia

O Coordenador da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA ad-referendum** em 03/11/2011, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 17/10/11 – Inclusão da pesquisadora Juliana Passos de Almeida, aluna de pós-graduação (doutorado); Carta datada de 17/10/11 – Inclusão da pesquisadora Bettina Pinto e Silva Martins Castro, aluna de pós-graduação (mestrado)

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) a elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 04 de Novembro de 2011

Prof. Dr. Elciides Ayres de Castilho
PROF. DR. ELCIIDES AYRES DE CASTILHO
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
Fone: 55 11 3069-5442 ramais 18, 17, 18 e 20 - e-mail: cappesq@hccel.usp.br

PROTÓCOLO
Local: *Assinatura Elciides*
Data: *20.11.11*
Recebido por: *Vicente*
relatado

8.2 Carta de aprovação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Ao

Departamento de Neurologia

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão de 05.09.12 a execução do subprojeto intitulado "**Avaliação de linguagem por ressonância magnética funcional em pacientes com epilepsia associada à esclerose mesial temporal unilateral: correlação com avaliação clínica de linguagem**", que será Mestrado da aluna **Bettina Pinto e Silva Martins Castro**, tendo como orientador o Dr. Lutz Henrique Martins Castro

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa nº 0251/05**, intitulado "**Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (CinAPCe). Centro de Imagem em Neurociências da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**", aprovado por esta CAPPesq em 2005 tem como Pesquisador Responsável o Prof. Dr. Giovanni Guido Cerri

CAPPesq, 14 de Setembro de 2012.

PROF. DR. LUTZ EUGÊNIO GARCEZ LEME
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

8.3 Anexo C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Epilepsia secundária a esclerose mesial temporal unilateral: Neuroimagem funcional dos aspectos cognitivo metabólicos de estruturas temporais ipsi- e contralaterais. Estudo comparativo pré e pós-operatório em pacientes com dados concordantes e discordantes na avaliação pré-cirúrgica convencional.

PESQUISADOR: , Luiz Henrique Martins Castro

CARGO/FUNÇÃO: Médico INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº: 52.805

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO X

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 5 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa

Nos pacientes com esclerose mesial temporal unilateral e com indicação cirúrgica é importante lateralizar corretamente o foco epiléptico para garantir o sucesso da cirurgia. Em aproximadamente 20% dos casos esta lateralização é mais difícil, e por isso é importante trabalhar com diversas ferramentas que nos permitam não apenas avaliar o aspecto morfológico do hipocampo, mas também o seu funcionamento.

Esta pesquisa tem como objetivo principal avaliar o funcionamento do hipocampo em pacientes com epilepsia do lobo temporal antes e depois da cirurgia, utilizando métodos inovadores de ressonância magnética que permitem estudar o funcionamento do hipocampo e seu metabolismo. Com o resultado desta pesquisa poderemos melhorar a avaliação pré-cirúrgica destes pacientes na nossa rotina clínica.

2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais.

Os pacientes passaram primeiramente pela avaliação pré-cirúrgica já estabelecida na nossa rotina clínica, que inclui: monitoramento por vídeo-EEG, ressonância magnética estrutural, SPECT, teste do sódio amital, e avaliação neuropsicológica. Além disso o paciente terá que fazer dois exames de ressonância magnética, um para avaliar o metabolismo do hipocampo e outro para estudar o seu funcionamento. No aparelho de ressonância magnética o paciente precisa ficar deitado dentro de um túnel fechado e não pode mexer durante o exame, que costuma ter duração de aproximadamente uma hora. Algumas pessoas não se sentem confortáveis dentro deste aparelho, por isso o paciente ficará com uma campainha na mão que poderá ser acionada a qualquer hora para solicitar ajuda. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o seu desconforto. Não existe injeção de qualquer substância na veia e não existe radiação que possa prejudicá-lo. Num dos exames o paciente apenas precisa ficar deitado sem se mexer, enquanto que no outro exame o paciente será orientado a realizar testes de memória e de linguagem, ao mesmo tempo em que é realizado o exame de ressonância magnética. A pessoa precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e verá numa tela letras ou imagens e deverá apertar botões de acordo com algumas regras, parecido com um jogo. Ficar deitado e terá um microfone para se comunicar. Poderá desistir do experimento em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando.

Durante a cirurgia uma pequena parte do material retirado será enviado para análise genômica.

Após três meses da cirurgia será realizada nova avaliação neuropsicológica, e após um ano a mesma será repetida e serão realizados também exames de ressonância magnética para avaliação estrutural e metabólica do hipocampo pós-cirúrgico.

3. desconfortos e riscos esperados

O desconforto é o do barulho e da duração dos exames de ressonância magnética. Mas sempre que o paciente demonstrar cansaço estes exames poderão ser interrompidos.

4. benefícios que poderão ser obtidos

A informação de todos estes exames ajudará no planejamento cirúrgico do paciente e a recuperação após a cirurgia será avaliada quantitativamente.

5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

Estas avaliações são muito específicas não existindo alternativas no mesmo nível.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, incluindo para dirimir eventuais dúvidas.

Os pacientes sempre que quiserem poderão conversar com os profissionais envolvidos no estudo.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

A participação no estudo é livre e o paciente poderá sair a qualquer momento continuando a ser atendido pelo grupo de epilepsia do Hospital.

3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

Em caso da ocorrência de eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa os participantes do estudo terão atendimento em qualquer das Unidades do Complexo do Hospital das Clínicas da FMUSP.

5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Nome do Pesquisador: Luiz Henrique Martins Castro

Telefone: 3069-6329

Endereço: Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, s/n – 5º andar – Serviço de Video-EEG

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8.4 Anexo D - Questionário de Lateralidade

Questionário de Lateralidade

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada.

Se você usa esta mão na maioria das vezes, mas algumas vezes pode usar a outra mão, assinale apenas uma +.

Se você utilizar sempre esta mão, assinale ++. Ou seja, marque ++ se você utiliza a outra mão somente se for forçado.

Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

Algumas atividades requerem as duas mãos, neste caso, a questão é em relação à parte da atividade explicitada entre parênteses.

Tente responder todas as questões e somente deixe em branco caso você não tenha absolutamente nenhuma experiência com o objeto da tarefa descrita.

		Direita	Esquerda
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Tesoura		
5	Escova de dente		
6	Faca (sem garfo)		
7	Colher / garfo		
8	Vassoura		
9	Acender um fósforo		
10	Abrir uma caixa (tampa)		
11	Qual o pé você usa para chutar?		
12	Qual o olho você usa, se forçado a usar somente um?		

I.L.

Decil

8.5 Anexo E - Provas de Linguagem

Provas de linguagem

1. Fluência Verbal

Instruir: Dizer nomes de até que eu diga para parar. Vailevar 1 minuto.

Frutas 0-15'	15-30'	30-45'	45-60'
Itens supermercado 0-15'	15-30'	30-45'	45-60'
M 0-15'	15-30'	30-45'	45-60'
P 0-15'	15-30'	30-45'	45-60'
Comentários			

Provas de linguagem

2. Nomeação nomes comuns

ILETM

Tempo de prova: início:

Voce vai dizer o nome da figura que eu mostrar.

fim:

total:

Figura	Lat.	Resposta	Pista S	Pista F
1. Banana (fruta amarela)				
2. Chave (usado para abrir cadeados)				
3. Trator (máquina agrícola)				
4. Osso (parte do esqueleto)				
5. Tanque (carro de combate)				
6. Nó (feito com corda)				
7. Ponte (construção que liga dois pontos)				
8. Ninho (onde os pássaros põem ovos)				
9. Barraca (usado para acampar)				
10. Porco (animal usado para fazer feijoada)				
11. Quadrado (forma geométrica)				
12. Cabelo (pelos do couro cabeludo)				
13. Garçonete (trabalha em restaurante)				
14. Mesa (móvel usado para fazer refeições)				
15. Abelha (animal que produz mel)				
16. Portão (fica na entrada das casas)				
17. Coração (órgão do corpo humano)				
18. Bolso (parte da roupa)				
19. Colarinho (parte da camisa)				
20. Vela (objeto de cera com pavio)				
21. Tomada (conecta ou liga para fornecer eletricidade)				
22. Camisa (peça de roupa)				
23. Pente (usado para desembaraçar os cabelos)				
24. Túnel (passagem comprida)				
25. Vaca (animal que produz leite)				
26. Cachorro (animal doméstico)				
27. Olho (órgão da visão)				
28. Uvas (fruta da qual se faz vinho)				
29. Rei (uma pessoa da nobreza)				
30. Chaleira (para esquentar água)				
31. Envelope (coloca-se cartas)				
32. Lago (água acumulada)				
33. Selo (colado em envelopes)				

Provas de linguagem

3. Nomeação Verbos

Voce vai dizer o que está acontecendo na figura

Tempo de prova: início: _____ fim: _____

total: _____

Figura	Lat.	Resposta	Pista S	Pista F
1. Tricotar				
2. Latir				
3. Pentear				
4. Escorregar				
5. Sangrar				
6. Chover				
7. Cantar				
8. Rezar				
9. Andar				
10. Derrubar				
11. Assistir				
12. Rugir				
13. Patinar				
14. Balançar				
15. Regar				
16. Fumar				
17. Comer				
18. Atravessar				
19. Puxar				
20. Digitar				
21. Dançar				
22. Cortar				
23. Boiar				
24. Debruçar				
25. Afundar				
26. Passar				
27. Navegar				
28. Mandar				
29. Pegar				
30. Escrever				
31. Lavar				
32. Carregar				

ILETM

Cristiane Messas - Bettina M. Castro

Provas de linguagem

4. Nomeação nomes próprios

Instrução: Diga o nome da pessoa que eu mostrar.

Tempo da prova: início: _____ fim: _____ total: _____

Figura	Lat.	Resposta	Pista S	Pista F
1. Pedro Bial Narra o Programa Big Brother na TV.				
2. Hugo Chaves Presidente da Venezuela				
3. Fernando Henrique Cardoso Ex-presidente do Brasil				
4. Che Guevara Guerrilheiro em Cuba				
5. Princesa Diana Princesa inglesa, morta em acidente de carro.				
6. Guga Tenista brasileiro				
7. Roberto Carlos Cantor brasileiro				
8. Camila Pitanga Atriz brasileira				
9. Marilyn Moroe Atriz norte americana da década de				
10. Elvis Presley Cantor norte americano da década de				
11. Abílio Diniz Empresário				
12. Luiza Bunet Ex-modelo brasileira				

ILETM

Cristiane Messas – Bettina M. Castro

Provas de linguagem

5. Nomeação responsiva

Instrução: responda...

<u>Estímulos</u>	<u>Lat.</u>	<u>Resposta</u>
1. Qual é o animal que mora em lagos, é verde e pula?		
2. Qual é a parte do corpo com a qual podemos ver?		
3. Qual é o animal doméstico que as pessoas dizem que é o melhor amigo do homem?		
4. Qual é o instrumento que fica na torre das igrejas e produz som?		
5. Como se chama o veículo de combate pesado e blindado, utilizado pelo exército?		
6. Como se chama a estrela em torno da qual a terra e os outros planetas giram e que fornece luz e calor?		
7. Qual é o meio de transporte que voa, é veloz e que tem asas?		
8. Como se chama o objeto cheio de folhas de papel e uma capa que encontramos em bibliotecas para ler?		
9. Como se chama o objeto do vestuário que serve para proteger ou enfeitar a cabeça?		
10. Qual é o animal que nada?		
11. Como se chama o inseto de cor amarela e preta e que produz mel?		
12. Que nome se dá a um comediante que diverte o público e trabalha em circos de cara pintada?		
13. Como se chama o objeto esférico, cheio de ar, para ser jogado, batido ou chutado em jogos ou esportes?		
14. Como se chama o móvel, normalmente de madeira, no qual as pessoas comem?		
15. Como se chama a planta lenhosa de grande porte, que tem galhos e folhas e faz sombra?		
16. Qual é o eletro doméstico utilizado para passar roupas?		
17. Como se chama o móvel que tem colchão, fica nos quartos da casa e que serve para dormir?		
18. Qual é o instrumento musical que tem teclas pretas e brancas, pode ter cauda e fazer parte de orquestra?		
19. Como se chama o espaço escuro formado por um objeto quando este é colocado contra a luz?		
20. Qual é o animal felino, grande, com pelos amarelados e com listras pretas?		
21. Qual é o animal que é criado em fazendas e que produz carne e lã?		
22. Qual é o nome do defeito que se vê em paredes de algumas construções antigas e descuidadas e que se não forem consertadas podem aumentar até virar uma grande abertura?		

ILETM

Cristiane Messas - Bettina M. Castro

Provas de linguagem

6. Compreensão de Palavras

Instrução:

Aponte para a figura que eu nomear:

1.	cabelo	escova	pente	dente	rastelo
2.	grampo cabelo	carne	cachorro	poço	osso
3.	cabelo	bigode	secador de cabelo	camelo	chopp
4.	luvas	morangos	taça de vinho	uvas	bigode e barba
5.	frei	rainha	coroa	rei	papa
6.	betoneira	trator	chapéu cowboy	tambor	carrinho de brinq.
7.	calça s/ bolso	embornal	carteira	poço	bolso
8.	vela	tocha	igreja	sela	pincel
9.	gaiola	ninho	ovos	vinho	porco espinho
10.	trailer	casa	barraca	batata	saia
11.	porco	boi	feijoada	porto	cofre porquinho
12.	botão	porta	chave	portão	cinto
13.	maçã	pulmão	estetoscópio	caminhão	coração
14.	envelope	pasta de elástico	carta escrita a mão	xarope	carteira/bolsa
15.	manga camisa	colarinho	botão	passarinho	garrafa c/ tampa
16.	símb. de eletr.	fio de telefone	tomada	pomada	ferro de passar

ILETM

Cristiane Messas - Bettina Martins Castro

8.6 Anexo F - Respostas adequadas para as provas de nomeação visual de objetos e verbos da avaliação clínica de linguagem

Respostas adequadas para as provas de nomeação visual de objetos e verbos da avaliação clínica de linguagem

<u>Nomeação - Objetos</u>	<u>Nomeação - Verbos</u>
---------------------------	--------------------------

coração	assistir
olho	cortar
cabelo	carregar
cachorro	dançar
bolso	lavar
tanque	derrubar
osso	digitar
quadrado	escrever
portão	puxar
vaca	andar
trator	atravessar
túnel	pegar
porco	rezar
abelha	mandar
pente	comer
chave	cantar
barraca	navegar
mesa	chover
ninho	fumar
camisa	passar roupa
rei	sangrar
selo	regar
tomada	balançar
ponte	escorregar
vela	afundar
lago	pentear
uvas	patinar
banana	debruçar
envelope	latir
nó	rugir
colarinho	tricotar
chaleira	boiar
garçonete	

8.7 Anexo G - Inventário de Depressão de Beck - BDI

Inventário de Depressão de Beck – BDI

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2, ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
 1 Eu me sinto triste.
 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
 2 Acho que nada tenho a esperar.
 3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.
 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
 2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
 2 Não encontro um prazer real em mais nada.
 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
 3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
 1 Acho que posso ser punido.
 2 Creio que vou ser punido.
 3 Acho que estou sendo punido.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais do que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.
11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente sinto-me irritado o tempo todo.
3 Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.
12. 0 Não perdi interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdia maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
1 Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Acredito que pareço feio.

15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
 1 Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
 3 Não consigo mais fazer nenhum trabalho.
16. 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
 1 Não durmo tão bem quanto costumava.,
 2 Acordo uma a duas horas mais cedo do habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado do que o habitual.
 1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
 2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior do que o habitual.
 1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2 Meu apetite está muito pior agora.
 3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.
 2 Perdi mais do que 5 quilos.
 3 Perdi mais do que 7 quilos.
 Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim () Não ()
20. 0 Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
 1 Estou preocupado com problemas físicos tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21. 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
 2 Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
 3 Perdi completamente o interesse por sexo.

8.8 Anexo H - Escala de humor vísuo-analógica - VAMS

Escala de humor vísuo-analógica - V A M S

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	COMIDÉIAS CLARAS
ÁGIL	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RAÇIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRÁIDO
INCAPAZ	_____	CAPAZ
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL

8.9 Anexo I - Inventário de Ansiedade Traço-Estado - IDATE - T

Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE – T

INSTRUÇÃO: Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indicar como você **geralmente** se sente. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente **geralmente**.

Quase sempre...4 Frequentemente...3 Às vezes...2 Quase nunca...1

Item	Descrição				
1	Sinto-me bem	1	2	3	4
2	Canso-me facilmente	1	2	3	4
3	Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas	1	2	3	4
6	Sinto-me descansado	1	2	3	4
7	Sinto-me calmo, ponderado e senhor de mim mesmo	1	2	3	4
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver	1	2	3	4
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância	1	2	3	4
10	Sou feliz	1	2	3	4
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3	4
12	Não tenho confiança em mim mesmo	1	2	3	4
13	Sinto-me seguro	1	2	3	4
14	Evito ter que enfrentar crises e problemas	1	2	3	4
15	Sinto-me deprimido	1	2	3	4
16	Estou satisfeito	1	2	3	4
17	Às vezes idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando	1	2	3	4
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19	Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20	Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE – E

INSTRUÇÃO: Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você se sente **agora**, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproxime de como você se sente **neste momento**.

Muitíssimo...4

Bastante...3

Um pouco...2

Absolutamente não...1

Item	Descrição				
1	Sinto-me calmo(a)	1	2	3	4
2	Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
3	Estou tenso(a)	1	2	3	4
4	Estou arrependido(a)	1	2	3	4
5	Sinto-me à vontade	1	2	3	4
6	Sinto-me perturbado(a)	1	2	3	4
7	Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8	Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
9	Sinto-me ansioso(a)	1	2	3	4
10	Sinto-me "em casa"	1	2	3	4
11	Sinto-me confiante	1	2	3	4
12	Sinto-me nervoso(a)	1	2	3	4
13	Estou agitado(a)	1	2	3	4
14	Sinto-me uma pilha de nervos	1	2	3	4
15	Estou descontraído(a)	1	2	3	4
16	Sinto-me satisfeito(a)	1	2	3	4
17	Estou preocupado(a)	1	2	3	4
18	Sinto-me super excitado(a) e confuso(a)	1	2	3	4
19	Sinto-me alegre	1	2	3	4
20	Sinto-me bem	1	2	3	4

8.10 Anexo J - Localização anatômica dos clusters de acordo como atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelish para os mapas de ativação dos grupos EMTe, EMT e GCC-RMf para o paradigma NRL

Localização anatômica dos *clusters* de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelish para os mapas de ativação dos grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf para o paradigma NRL

Paradigma NRL - EMTe (n=24)

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Occipital Lobe	26589							
3		7.37	18	-64	2	HD	Intracalcarine cortex, lingual gyrus	Visual cortex BA17/BA18
3		6.85	-20	-66	2	HE	Intracalcarine cortex, lingual gyrus	Visual cortex BA17/BA18
3		6.71	10	-72	4	HD	Intracalcarine cortex, lingual gyrus	Visual cortex BA17/BA18
3		6.68	-16	-98	-10	HE	Occipital pole	Visual cortex BA17/BA18
3		6.66	10	-66	6	HE	Intracalcarine cortex, lingual gyrus	Visual cortex BA17/BA18
3		6.59	-18	-60	-2	HE	Lingual gyrus	
Frontal Lobe	12651							
2		7.25	-46	2	38	HE	Precentral gyrus, middle frontal gyrus	Premotor cortex BA6
2		6.83	-50	20	18	HE	Inferior frontal gyrus, pars opercularis	Broca's area BA44/BA45
2		6.7	-6	22	38	HE	Paracingulate gyrus	
2		6.62	-4	16	44	HE	Paracingulate gyrus	
2		6.58	-2	12	50	HE	Paracingulate gyrus	Premotor cortex BA6
2		6.51	8	16	46	HD	Paracingulate gyrus	Premotor cortex BA6
Frontal Lobe	1954							
1		5.08	32	26	0	HD	Insular cortex, frontal orbital cortex	
1		4.81	34	24	-6	HD	Frontal orbital cortex, insular cortex	
1		4.66	52	22	18	HD	Inferior frontal gyrus, pars opercularis/triangularis	Broca's area BA44/BA45
1		4.37	52	32	0	HD	Inferior frontal gyrus, pars triangularis, frontal pole	Broca's area BA45
1		4.27	30	32	-10	HD	Frontal orbital cortex, frontal pole	
1		4.2	44	14	28	HD	Inferior frontal gyrus, pars opercularis, middle frontal gyrus	

Paradigma NRL - EMTd (n=22)

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Occipital Lobe	32312							
1		6.24	34	-64	-28	HD	Cerebellum	
1		5.95	34	24	-6	HD	Frontal orbital cortex, insular cortex	
1		5.91	22	-70	-28	HD	Cerebellum	
1		5.86	2	-80	10	HD	Supracalcarine cortex, intracalcarine cortex, lingual gyrus	Visual cortex BA17/BA18
1		5.77	8	-84	4	HD	Intracalcarine cortex, lingual gyrus	Visual cortex BA17/BA18
1		5.73	6	-76	-26	HD	Cerebellum	

Paradigma NRL - Controles (n=24)

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Frontal Lobe	49048							
1		8.39	-50	22	18	HE	Inferior frontal gyrus, pars opercularis/triangularis	Broca's area BA44/BA45
1		7.62	-50	30	12	HE	Inferior frontal gyrus, pars triangularis	Broca's area BA45
1		7.6	38	-62	-30	HD	Cerebellum	
1		7.13	32	-64	-30	HD	Cerebellum	
1		7.1	-42	4	38	HE	Precentral gyrus, middle frontal gyrus	
1		6.98	-2	10	52	HE	Paracingulate gyrus, supplementary motor cortex	Premotor cortex BA6

**Localização anatômica dos *clusters* de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelich
para os mapas de ativação dos grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf
para o paradigma NCV**

Paradigma NCV - EMTe

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Occipitotemporal Lobe	22642							
3		6.71	-54	-70	-16	HE	Lateral Occipital Cortex	
3		6.29	-48	-82	-12	HE	Lateral Occipital Cortex	
3		6.17	-56	-56	-18	HE	Inferior Temporal Gyrus, Lateral Occipital Cortex	
3		6.01	-48	-78	-10	HE	Lateral Occipital Cortex	
3		5.75	-34	-42	-22	HE	Temporal Fusiform Cortex, Temp. Occipital Fusiform Cortex	
3		5.75	-48	-74	-12	HE	Lateral Occipital Cortex	Visual cortex V5
Frontal Lobe	1467							
2		4.89	-4	36	24	HE	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
2		4.67	-4	16	48	HE	Paracingulate Gyrus, Superior Frontal Gyrus	Premotor Cortex BA6
2		4.55	-2	16	38	HE	Cingulate Gyrus, anterior division	
2		4.27	-6	28	38	HE	Paracingulate Gyrus, Superior Frontal Gyrus	
2		3.94	-2	2	52	HE	Supplementary Motor Area	Premotor Cortex BA6
Frontotemporal Lobe	475							
1		3.75	14	-8	20	HD	Subcortical Structures	
1		3.64	20	10	-12	HD	Subcortical Structures, Frontal orbital Cortex	
1		3.39	10	2	-12	HD	Subcortical Structures	
1		3.28	10	6	8	HD	Subcortical Structures	
1		3.27	14	16	0	HD	Subcortical Structures	

Paradigma NCV - EMTd

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Occipitotemporal Lobe	5511							
6		5.63	-44	-60	-8	HE	Inferior Temporal Gyrus, Lateral Occipital Cortex	
6		5.55	-38	-46	-24	HE	Temporal Occipital Fusiform Cortex, Temporal Fusiform Cortex	
6		5.53	-50	-52	-20	HE	Inferior Temporal Gyrus, Temporal Occipital Fusiform Cortex	
6		4.94	-36	-52	-24	HE	Temporal Occipital Fusiform Cortex	
6		4.75	-44	-52	-14	HE	Inferior Temporal Gyrus	
6		4.62	-52	-62	-14	HE	Inferior Temporal Gyrus, Lateral Occipital Cortex	
Occipital Lobe	4144							
5		5.54	40	-48	-26	HD	Temporal Occipital Fusiform Cortex,	
5		5.29	52	-70	-12	HD	Lateral Occipital Cortex	Visual cortex V5
5		5.14	50	-64	-14	HD	Lateral Occipital Cortex, Inferior Temporal Gyrus	
5		4.65	22	-100	-6	HD	Occipital Pole	Visual cortex V1/V2 BA17/BA18
Frontal Lobe	2892							
4		4.9	-50	34	8	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, Frontal Pole	Broca's area BA44/BA45
4		4.66	-44	26	18	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA44/BA45
4		4.66	-44	18	22	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA44/BA45
4		4.58	-54	20	28	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA44/BA45
4		4.49	-32	36	-14	HE	Frontal Orbital Cortex, Frontal Pole	
4		4.46	-36	36	-16	HE	Frontal Orbital Cortex, Frontal Pole	
Frontal Lobe	567							
3		3.47	0	20	34		Cingulate Gyrus, anterior division, Paracingulate Gyrus	
3		3.19	-6	4	54	HE	Supplementary Motor Area	Premotor Cortex BA6
3		3.16	0	18	52		Superior Frontal Gyrus, Paracingulate Gyrus	Premotor Cortex BA6
3		3.12	-2	28	26	HE	Cingulate Gyrus, anterior division, Paracingulate Gyrus	
3		3.11	0	16	48		Paracingulate Gyrus	Premotor Cortex BA6
3		3.07	4	22	22	HD	Cingulate Gyrus, anterior division	Cingulum/Callosal Body
Occipitoparietal Lobe	511							
2		3.97	-24	-68	44	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior parietal lobule
2		3.48	-24	-62	38	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Anterior intra-parietal sulcus
2		3.44	-38	-42	30	HE	Angular Gyrus	Anterior intra-parietal sulcus
2		3.37	-26	-68	18	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	
2		3.31	-28	-58	26	HE	Angular Gyrus	
2		3.14	-30	-58	34	HE	Lateral Occipital Cortex, Angular Gyrus	Anterior intra-parietal sulcus
Parietal Lobe	415							
1		3.48	-62	-30	42	HE	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
1		3.45	-64	-24	36	HE	Supramarginal Gyrus, Postcentral Gyrus	Inferior parietal lobule
1		3.35	-52	-26	30	HE	Supramarginal Gyrus, Postcentral Gyrus	Inferior parietal lobule
1		3.3	-50	-28	36	HE	Supramarginal Gyrus, Postcentral Gyrus	Inferior parietal lobule
1		3.21	-66	-20	22	HE	Postcentral Gyrus	Parietal operculum
1		3.1	-58	-24	30	HE	Supramarginal Gyrus, Postcentral Gyrus	Inferior parietal lobule

Paradigma NCV - Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Occipitotemporal Lobe	2715							
3		5.92	-38	-44	-24	HE	Temporal Fusiform Cortex, Temporal Occipital Fusiform Cortex	
3		5.91	-54	-58	-18	HE	Inferior Temporal Gyrus, Lateral Occipital Cortex	
3		5.84	-46	-54	-16	HE	Inferior Temporal Gyrus, Temporal Occipital Fusiform Cortex	
3		5.78	-48	-62	-18	HE	Inferior Temporal Gyrus, Lateral Occipital Cortex, Occipital Fusiform Cortex	
3		4.38	-62	-40	-14	HE	Middle Temporal Gyrus, Inferior Temporal Gyrus	
3		4.29	-42	-72	-12	HE	Lateral Occipital Cortex, Occipital Fusiform Gyrus	Visual cortex V5
Occipital Lobe	2318							
2		5.74	36	-44	-24	HD	Temporal Occipital Fusiform Cortex	
2		5.55	50	-62	-14	HD	Lateral Occipital Cortex, Inferior Temporal Gyrus	Visual cortex V5
2		4.19	46	-76	-8	HD	Lateral Occipital Cortex,	Visual cortex V4
2		3.76	26	-50	-18		Temporal Occipital Fusiform Cortex	
Frontal Lobe	1597							
1		5.32	-54	28	16	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	Broca's area BA45/BA44
1		5.27	-58	30	12	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	Broca's area BA45/BA44
1		3.78	-52	6	20	HE	Precentral Gyrus, Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	Broca's area BA44
							Frontal Operculum Cortex, Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	
1		3.63	-38	24	8	HE		Broca's area BA45
1		3.59	-38	4	36	HE	Middle Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	Broca's area BA44
1		3.4	-36	20	22	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA45/BA44

**Localização anatômica dos *clusters* de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelish
para os mapas de ativação dos grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf
para o paradigma GP**

Paradigma GP - EMTe

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
3	23147	7.22	30	-70	-26	HD	Cerebellum	
3		7.14	22	-66	-26	HD	Cerebellum	
Frontal Lobe		6.56	-6	26	30	HE	Cingulate Gyrus, anterior division, Paracingulate Gyrus	
3		6.54	-4	18	44	HE	Paracingulate Gyrus	Premotor cortex BA6
3		6.09	-36	-66	-28	HE	Cerebellum	
3		6.04	44	-66	-28	HD	Cerebellum	
Parietal Lobe	3685							
2		5.49	-26	-66	40	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Anterior intra-parietal sulcus
2		5.11	-30	-70	44	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Inferior Parietal Lobule, Superior Parietal Lobule
2		5.01	-42	-38	46	HE	Postcentral Gyrus, Superior Parietal Lobule, Supramarginal Gyrus	Primary somatosensory ctx, Ant. intra-parietal sulcus
2		4.99	-36	-42	38	HE	Supramarginal Gyrus, Superior Parietal Lobule	Anterior intra-parietal sulcus
2		4.53	-38	-58	62	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division, Superior Parietal Lobule	Superior Parietal Lobule
2		4.38	-42	-36	38	HE	Supramarginal Gyrus, posterior division	Anterior intra-parietal sulcus
Frontal Lobe	1734							
1		5.81	34	22	0	HD	Insular Cortex	
1		4.76	42	12	22	HD	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	Broca's area BA44
1		4.16	50	12	26	HD	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, precentral Gyrus	Broca's area BA44
1		4	46	18	26	HD	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA45/BA44
1		3.95	48	26	24	HD	Middle Frontal Gyrus, Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis	Broca's area BA45
1		3.65	42	36	32	HD	Frontal Pole, Middle Frontal Gyrus	

Paradigma GP - EMTd

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Frontal Lobe	42722							
2		7.36	24	-68	-28	HD	Cerebellum	
2		7.09	4	30	30	HD	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
2		7.01	4	28	34	HD	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
2		6.65	-2	22	40	HE	Paracingulate Gyrus	
2		6.65	4	22	42	HD	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
2		6.52	-6	28	30	HE	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
Parietal Lobe	491							
1		3.54	20	-62	52	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division, Superior Parietal Lobule	Superior Parietal Lobule
1		3.37	26	-66	56	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior Parietal Lobule
1		3.35	34	-68	26	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	
1		3.32	28	-70	46	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior Parietal Lobule
1		3.32	28	-70	54	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior Parietal Lobule
1		3.24	26	-74	42	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	

Paradigma GP - Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Frontal Lobe	29906							
5		7.63	0	18	44		Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
5		7.54	4	20	42	HD	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	Premotor cortex BA6
5		7.31	34	24	-2	HD	Insular Cortex, Frontal Orbital Cortex	
5		7.14	-30	24	0	HE	Insular Cortex, Frontal Orbital Cortex	
5		7.08	-50	30	16	HE	Inferior Frontal Gyrus, pars triangularis, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA45/BA44
5		7	-4	10	52	HE	Paracingulate Gyrus, Supplementary Motor Cortex, Sup. Frontal Gyrus	
Parietal Lobe	3229							
4		5.72	-34	-50	42	HE	Supramarginal Gyrus, Superior Parietal Lobule, Angular Gyrus	Anterior intra-parietal sulcus, Sup. Parietal Lobule
4		5.68	-30	-66	34	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Anterior intra-parietal sulcus
4		5.57	-26	-62	40	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Anterior intra-parietal sulcus
4		5.24	-30	-72	46	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Inferior Parietal Lobule
4		4.25	-44	-52	56	HE	Angular Gyrus, Supramarginal Gyrus, Superior Parietal Lobule	Inferior Parietal Lobule
4		4.21	-28	-72	56	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior Parietal Lobule
Frontal Lobe	1718							
3		5.43	28	8	56	HD	Middle Frontal Gyrus, Superior Frontal Gyrus	Broca's area BA44
3		4.31	42	32	30	HD	Middle Frontal Gyrus, Frontal Pole	Broca's area BA45
3		4.31	50	34	26	HD	Middle Frontal Gyrus, Frontal Pole	Broca's area BA45
3		4.22	42	4	32	HD	Precentral Gyrus, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA44
3		4.2	32	0	52	HD	Middle Frontal Gyrus, Precentral Gyrus	Premotor cortex BA6
3		4.02	44	38	26	HD	Frontal Pole, Middle Frontal Gyrus	Broca's area BA45
Parietal Lobe	499							
2		4.11	30	-70	48	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior Parietal Lobule, Inferior Parietal Lobule
2		3.72	38	-44	40	HD	Supramarginal Gyrus, Superior Parietal Lobule, Angular Gyrus	Anterior intra-parietal sulcus
2		3.51	32	-68	28	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	
2		3.41	42	-54	50	HD	Angular Gyrus, Superior Parietal Lobule, Lateral Occipital Cortex, superior division	Inferior Parietal Lobule, Anterior intra-parietal sulcus
2		3.17	36	-38	34	HD	Supramarginal Gyrus	Anterior intra-parietal sulcus
Temporal Lobe	445							
1		4.19	30	-46	4	HD		Callosal body
1		3.87	22	-40	14	HD		Callosal body
1		3.74	28	-38	6	HD		Hippocampus
1		3.69	34	-36	-6	HD	Parahippocampal Gyrus	Hippocampus, Callosal body
1		3.58	30	-38	2	HD		Hippocampus
1		2.54	28	-32	18	HD		Callosal body

8.11 Anexo K - Localização anatômica dos clusters de acordo como atlas estrutural IMNI e o atlas histológico Juelish para os mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMT e GCC-RMf para o paradigma NRL

|

Localização anatômica dos *clusters* de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelish para os mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf para o paradigma NRL

Paradigma NRL - EMTe > Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Frontal lobe	794							
2		4.82	52	32	-2	HD	Inferior frontal gyrus, pars triangularis, frontal pole	Broca's area BA45
2		3.89	44	44	8	HD	Frontal pole	
2		3.5	50	34	6	HD	Inferior frontal gyrus, pars triangularis, frontal pole	Broca's area BA45
							Frontal orbital cortex, frontal pole, inferior frontal gyrus, pars triangularis	Broca's area BA45
2		3.48	50	30	-12	HD		Broca's area BA45
2		3.45	56	12	32	HD	Precentral gyrus, inferior frontal gyrus, pars opercularis	Broca's area BA44
2		3.42	56	12	20	HD	Inferior frontal gyrus, pars opercularis, precentral gyrus	Broca's area BA44/BA45
Frontal lobe	554							
1		3.83	22	14	48	HD	Superior frontal gyrus	Premotor cortex BA6
1		3.8	36	38	36	HD	Frontal pole, middle frontal gyrus	
1		3.62	32	28	40	HD	Middle frontal gyrus	
1		3.42	28	10	48	HD	Middle frontal gyrus, superior frontal gyrus	
1		3.25	30	42	40	HD	Frontal pole, middle frontal gyrus	
1		3.09	40	20	34	HD	Middle frontal gyrus	

Paradigma NRL - EMTd > Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Parietal lobe	830							
2		4.04	64	-44	30	HD	Supramarginal gyrus, angular gyrus	Inferior parietal lobule
2		3.68	56	-58	30	HD	Angular gyrus, lateral occipital cortex	Inferior parietal lobule
2		3.54	56	-48	44	HD	Angular gyrus, supramarginal gyrus	Inferior parietal lobule
2		3.38	70	-34	20	HD	Superior temporal gyrus	Inferior parietal lobule
2		3.23	64	-38	16	HD	Supramarginal gyrus, superior temporal gyrus	Inferior parietal lobule
2		3.09	64	-26	32	HD	Supramarginal gyrus	Inferior parietal lobule
Frontal lobe	713							
							Inferior frontal gyrus, pars triangularis, frontal orbital cortex, frontal pole	
1		4.1	52	30	-4	HD		Broca's area BA45
1		4.07	30	46	8	HD	Frontal pole	
1		3.87	34	40	6	HD	Frontal pole	
							Frontal orbital cortex, inferior frontal gyrus, pars triangularis, frontal pole	Broca's area BA45
1		3.74	52	30	-10	HD		
1		3.57	42	46	6	HD	Frontal pole	

**Localização anatômica dos *clusters* de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelich
para os mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf
para o paradigma NCV**

Paradigma NCV - EMTe > Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Frontal Lobe	1508							
7		4.79	58	18	2	HD	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis	Broca's area BA44/BA45
7		4.12	60	14	18	HD	Inferior Frontal Gyrus, pars opercularis, Precentral Gyrus	Broca's area BA44/BA45
7		4.11	52	18	-8	HD	Frontal Pole, Frontal Orbital Cortex	Broca's area BA45
7		3.81	58	24	16		Inf. Frontal Gyrus, pars triangularis, Inf. Frontal Gyrus, pars opercularis	Broca's area BA44/BA45
Frontal Lobe	1316							
6		4.81	26	60	20	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
6		4.74	28	60	8	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
6		4.24	30	58	-4	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
6		4.19	34	58	10	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
6		3.96	42	46	10	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
6		3.92	20	56	22	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
Parietal Lobe	1297							
5		4.14	50	-44	42	HD	Supramarginal Gyrus, Angular Gyrus,	Inferior parietal lobule
5		3.96	56	-40	48	HD	Supramarginal Gyrus, Angular Gyrus,	Inferior parietal lobule
5		3.92	60	-34	40	HD	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
5		3.69	54	-22	56	HD	Postcentral Gyrus, Supramarginal Gyrus	Primary somatosensory cortex BA1
5		3.64	52	-30	56	HD	Postcentral Gyrus, Supramarginal Gyrus	Primary somatosensory cortex BA2
5		3.56	58	-54	34	HD	Angular Gyrus	Inferior parietal lobule
Occipitoparietal Lobe	843							
4		4.16	-22	-78	46	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior parietal lobule
4		3.87	-12	-76	48	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division, Precuneous Cortex	Superior parietal lobule
4		3.48	-16	-80	42	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division, Precuneous Cortex	
4		3.42	-16	-68	24	HE	Precuneous Cortex	
4		3.16	-6	-46	10	HE	Cingulate Gyrus, posterior division	Callosal body
4		3.08	-12	-66	50	HE	Lateral Occipital Cortex, superior division, Precuneous Cortex	
Frontal Lobe	679							
3		3.94	-2	26	20	HE	Cingulate Gyrus, anterior division	Cingulum
3		3.91	-4	36	24	HE	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
3		3.7	4	16	22	HD	Cingulate Gyrus, anterior division	Callosal body
3		3.5	6	42	24	HD	Paracingulate Gyrus, Cingulate Gyrus, anterior division	
3		3.42	4	42	28	HD	Paracingulate Gyrus	
3		3.2	2	34	12	HD	Cingulate Gyrus, anterior division	
Occipital Lobe	664							
2		3.85	-36	-86	-26	HE	Lateral Occipital Cortex, inferior division	
2		3.3	-54	-72	-16	HE	Lateral Occipital Cortex, inferior division	
Parietal Lobe	555							
1		3.92	-50	-30	18	HE	Parietal Operculum Cortex	Parietal operculum
1		3.73	-64	-34	40	HE	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
1		3.69	-68	-26	30	HE	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
1		3.57	-54	-44	20	HE	Supramarginal Gyrus, Planum Temporale	Inferior parietal lobule
1		3.53	-48	-36	16	HE	Planum Temporale, Parietal Operculum Cortex	Inferior parietal lobule
1		3.21	-66	-24	36	HE	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule

Paradigma NCV - EMTd > Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Frontal Lobe	4019							
4		4.9	30	58	8	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
4		4.42	20	44	40	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
4		3.98	32	24	42	HD		
4		3.9	28	50	28	HD	Frontal Pole (Superior Frontal Gyrus)	
4		3.9	4	18	22	HD	Cingulate Gyrus, anterior division	Callosal body/Cingulum
4		3.82	2	28	18	HD	Cingulate Gyrus, anterior division	Callosal body
Parietal Lobe	1065							
3		4.37	58	-50	32	HD	Angular Gyrus, Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
3		3.91	56	-40	44	HD	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
3		3.85	62	-30	38	HD	Supramarginal Gyrus	Inferior parietal lobule
3		3.81	58	-46	40	HD	Supramarginal Gyrus, Angular Gyrus,	Inferior parietal lobule
3		3.69	46	-66	30	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Inferior parietal lobule
3		3.67	50	-44	40	HD	Supramarginal Gyrus, Angular Gyrus,	Inferior parietal lobule
Parietal Lobe	564							
2		3.68	20	-62	26	HD	Precuneous Cortex, Supracalcarine Cortex	
2		3.63	22	-70	40	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior parietal lobule
2		3.57	10	-68	24	HD	Precuneous Cortex, Cuneal Cortex	Visual cortex V2 BA18
2		3.16	14	-60	16	HD	Precuneous Cortex, Supracalcarine Cortex	Superior parietal lobule
2		3.06	16	-78	46	HD	Lateral Occipital Cortex, superior division	Superior parietal lobule
2		3.04	20	-64	14	HD	Supracalcarine Cortex	Superior parietal lobule
Temporal Lobe	429							
1		4.65	34	16	-12	HD	Insula Cortex, Frontal Orbital Cortex	
1		3.6	44	8	-28	HD	Temporal Pole (Superior Temporal Gyrus)	
1		3.4	40	22	-22	HD	Temporal Pole (Superior Temporal Gyrus)	
1		3.39	50	18	-26	HD	Frontal Orbital Cortex, Frontal Pole	
1		3.24	50	18	-30	HD	Temporal Pole (Superior Temporal Gyrus)	
1		3.17	52	-2	-32	HD	Middle Temporal Gyrus, Inferior Temporal Gyrus	

**Localização anatômica dos *clusters* de acordo com o atlas estrutural MNI e o atlas histológico Juelich
para os mapas de comparação entre os grupos EMTe, EMTd e GCC-RMf
para o paradigma GP**

Paradigma GP - EMTe > Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Parietal Lobe	1016							
1		4.18	64	-26	24	HD	Supramarginal Gyrus, ant. division, Planum Temporale, Parietal Operculum Cortex	Inferior Parietal Lobule
1		4.11	58	-20	24	HD	Supramarginal Gyrus, ant. division, Postcentral Gyrus, Parietal Operculum Cortex	Parietal Operculum, Inferior Parietal Lobule
1		4.03	68	-28	28	HD	Supramarginal Gyrus, ant. division	Inferior Parietal Lobule
1		3.99	70	-34	24	HD	Superior Temporal Gyrus, posterior division, Supramarginal Gyrus, posterior division	Inferior Parietal Lobule
1		3.78	54	-30	30	HD	Parietal Operculum Cortex, Supramarginal Gyrus, anterior division,	Inferior Parietal Lobule
1		3.75	64	-40	24	HD	Supramarginal Gyrus, posterior division	Inferior Parietal Lobule

Paradigma GP - EMTd > Controles

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Parietal/Frontal Lobe	441							
1		4.19	-60	-18	10	HE	Planum Temporale, Central Opercular Cortex, Heschl's Gyrus	Parietal Operculum
1		3.69	-42	-20	22	HE	Central Opercular Cortex	Parietal Operculum
1		3.43	-52	-4	26	HE	Precentral Gyrus	Primary motor cortex
1		3.34	-42	-26	32	HE	Postcentral Gyrus	Inferior Parietal Lobule
1		3.3	-42	-14	34	HE	Postcentral Gyrus, Precentral Gyrus	Primary motor cortex

Paradigma GP - EMTd > EMTe

Cluster Index	Voxels	Z	x	y	z	Hemisphere	Harvard-Oxford Cortical Structural Atlas	Juelich Histological Atlas
Parietal Lobe	1520							
2		3.97	16	-40	34	HD	Cingulate Gyrus, posterior division	Callosal body
2		3.88	8	-36	30	HD	Cingulate Gyrus, posterior division	Cingulum, Callosal body
Frontal Lobe	1206							
1		4.25	30	-4	44	HD	Precentral Gyrus, Middle Frontal Gyrus	Premotor cortex BA6
1		3.97	24	14	48	HD	Superior Frontal Gyrus, Middle Frontal Gyrus	Premotor cortex BA6
1		3.74	20	14	44	HD	Superior Frontal Gyrus	Premotor cortex BA6
1		3.51	34	-10	46	HD	Precentral Gyrus	Premotor cortex BA6

8.12 Anexo L - Tabela mostrando os valores IL-boot dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP

Tabela mostrando os valores IL-boot dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP

Paradigma NRL	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
GFI	0,55 (0,5)	0,67 (0,4)	0,85 (0,1)	$\Delta\Delta(p\leq 0,02)$ $\Delta(p\leq 0,01)$
GFM	0,4 (0,5)	0,5 (0,4)	0,7 (0,3)	$\Delta\Delta(p\leq 0,03)$ $\Delta(p\leq 0,01)$
GFS	0,36 (0,4)	0,39 (0,40)	0,59 (0,3)	$\Delta\Delta(p\leq 0,05)$ $\Delta(p\leq 0,02)$
GTI	0,5 (0,4)	0,49 (0,4)	0,69 (0,3)	0,20
GTM	0,45 (0,6)	0,59 (0,4)	0,77 (0,4)	$\Delta(p\leq 0,02)$
GTS	0,33 (0,6)	0,54 (0,4)	0,63 (0,4)	$\Delta(p\leq 0,02)$

Paradigma NCV	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
GFI	0,5 (0,4)	0,6 (0,4)	0,7 (0,4)	0,26
GFM	0,4 (0,4)	0,4 (0,4)	0,5 (0,6)	0,61
GFS	0,5 (0,3)	0,3 (0,4)	0,5 (0,3)	$\Delta\Delta(p\leq 0,003)$
GTI	0,3 (0,5)	0,4 (0,4)	0,5 (0,4)	0,26
GTM	0,4 (0,4)	0,4 (0,5)	0,6 (0,3)	$\Delta(p\leq 0,04)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,01)$
GTS	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,3 (0,6)	0,99

Paradigma GP	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
GFI	0,7 (0,4)	0,5 (0,4)	0,7 (0,3)	0,24
GFM	0,4 (0,4)	0,3 (0,4)	0,4 (0,4)	0,61
GFS	0,5 (0,3)	0,3 (0,4)	0,5 (0,3)	$\Delta\Delta(p\leq 0,03)$
GTI	0,3 (0,6)	0,4 (0,4)	0,4 (0,4)	0,49
GTM	0,3 (0,6)	0,2 (0,5)	0,5 (0,5)	$\Delta\Delta(p\leq 0,04)$
GTS	0,3 (0,4)	0,3 (0,5)	0,4 (0,4)	0,61

Legenda: IL-boot = Índice de lateralidade bootstrap; EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NRL = Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; Δ = comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = comparações entre EMTd e controles.

8.13 Anexo M - Tabela mostrando os valores IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP

Tabela mostrando valores IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para o paradigma NRL, NCV e GP

Paradigma NRL	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
GFI	0,6 (0,5)	0,6 (0,5)	0,9 (0,2)	$\Delta(p \leq 0,020)$ $\Delta\Delta(p \leq 0,034)$
GFM	0,4 (0,6)	0,3 (0,6)	0,7 (0,3)	$\Delta(p \leq 0,031)$ $\Delta\Delta(p \leq 0,016)$
GFS	0,5 (0,4)	0,6 (0,6)	0,7 (0,3)	$\Delta(p \leq 0,016)$
GTI	0,2 (0,7)	0,5 (0,5)	0,6 (0,4)	$\Delta(p \leq 0,012)$
GTM	0,4 (0,7)	0,4 (0,5)	0,8 (0,4)	$\Delta(p \leq 0,016)$ $\Delta\Delta(p \leq 0,021)$
GTS	0,1 (0,6)	0,4 (0,6)	0,6 (0,4)	$\Delta(p \leq 0,004)$
Paradigma NCV	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
GFI	0,6 (0,5)	0,7 (0,5)	0,7 (0,5)	0,60
GFM	0,5 (0,5)	0,4 (0,6)	0,5 (0,4)	0,83
GFS	0,5 (0,4)	0,4 (0,5)	0,6 (0,4)	0,51
GTI	0,3 (0,6)	0,4 (0,5)	0,3 (0,6)	0,76
GTM	0,4 (0,4)	0,2 (0,6)	0,6 (0,4)	$\Delta\Delta(p \leq 0,003)$
GTS	0,2 (0,6)	0,3 (0,4)	0,1 (0,6)	0,34
Paradigma GP	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
GFI	0,7 (0,5)	0,5 (0,4)	0,8 (0,3)	$\Delta\Delta(p \leq 0,017)$
GFM	0,4 (0,6)	0,3 (0,5)	0,4 (0,5)	0,64
GFS	0,6 (0,4)	0,2 (0,4)	0,4 (0,6)	$\Delta\Delta\Delta(p \leq 0,009)$
GTI	0,1 (0,6)	0,2 (0,5)	0,5 (0,4)	$\Delta\Delta(p \leq 0,031)$ $\Delta(p \leq 0,002)$
GTM	0,2 (0,6)	-0,11 (0,6)	0,5 (0,5)	$\Delta\Delta(p \leq 0,001)$
GTS	0,1 (0,6)	0,1 (0,5)	0,3 (0,5)	0,38

Legenda: IL-beta = Índice de lateralidade beta; EMTe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; NCV = Nomeação por confrontação visual; dp = Desvio padrão; Δ = Comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = Comparações entre EMTd e controles; $\Delta\Delta\Delta$ = Comparações entre EMTe e EMTd.

8.14 Anexo N - Correlação entre IL-boot e IL-beta dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf para os paradigmas NRL, NCV e GP

	NRL						NCV						GP											
	GFI	GFM	GFS	GTI	GTM	GTS	GFI	GFM	GFS	GTI	GTM	GTS	GFI	GFM	GFS	GTI	GTM	GTS	GFI	GFM	GFS	GTI	GTM	GTS
EMTe n=24	GFI	0.695	0.441	0.625	0.328	0.247	0.198	GFI	0.683	0.495	0.403	-0.159	0.123	0.241	GFI	0.677	0.249	0.273	0.143	-0.076	0.133			
	valor-p	<0.001	0.031	0.001	0.118	0.244	0.353	valor-p	<0.001	0.014	0.051	0.458	0.256	0.256	valor-p	<0.001	0.24	0.197	0.506	0.725	0.535			
	GFM	0.588	0.864	0.355	0.564	0.513	0.244	GFM	0.274	0.441	0.679	0.177	0.241	0.045	GFM	0.451	0.759	0.45	0.058	-0.123	-0.085			
	valor-p	0.003	<0.001	0.089	0.004	0.01	0.251	valor-p	0.194	0.031	<0.001	0.407	0.256	0.834	valor-p	0.027	<0.001	0.027	0.787	0.567	0.694			
	GFS	0.533	0.519	0.721	0.586	0.196	-0.073	GFS	0.323	0.333	0.621	0.524	0.495	0.269	GFS	0.191	0.179	0.419	-0.157	-0.329	0.074			
	valor-p	0.007	0.009	<0.001	0.003	0.358	0.736	valor-p	0.124	0.112	0.001	0.009	0.014	0.204	valor-p	0.372	0.403	0.041	0.463	0.116	0.73			
	GTI	0.314	0.284	0.16	0.676	0.518	0.383	GTI	-0.206	0.004	0.107	0.704	0.677	0.283	GTI	0.09	0.037	0.161	0.775	0.498	0.065			
	valor-p	0.136	0.179	0.456	<0.001	0.01	0.065	valor-p	0.334	0.984	0.618	<0.001	<0.001	0.181	valor-p	0.676	0.862	0.453	<0.001	0.013	0.763			
	GTM	0.358	0.713	0.254	0.481	0.758	0.404	GTM	0.031	-0.089	0.042	0.146	0.421	-0.118	GTM	-0.012	0.242	0.006	0.659	0.854	0.216			
	valor-p	0.086	<0.001	0.231	0.017	<0.001	0.05	valor-p	0.886	0.679	0.847	0.496	0.041	0.582	valor-p	0.955	0.254	0.979	<0.001	<0.001	0.312			
	GTS	0.324	-0.007	0.193	0.02	0.21	0.763	GTS	0.112	-0.004	0.11	0.361	0.02	0.655	GTS	-0.175	-0.104	-0.44	-0.104	0.077	0.632			
	valor-p	0.122	0.974	0.366	0.928	0.325	<0.001	valor-p	0.601	0.985	0.609	0.083	0.928	0.001	valor-p	0.412	0.628	0.031	0.627	0.722	0.001			
EMTd N=22	NRL						NCV						GP											
	GFI	0.771	0.28	0.201	0.296	0.569	0.488	GFI	0.59	0.288	0.219	0.042	0.046	0.1	GFI	0.749	0.277	0.478	-0.276	-0.188	0.43			
	valor-p	<0.001	0.232	0.395	0.205	0.009	0.029	valor-p	0.004	0.194	0.327	0.852	0.839	0.658	valor-p	<0.001	0.211	0.024	0.214	0.402	0.046			
	GFM	0.363	0.641	0.513	0.414	0.369	0.046	GFM	0.357	0.706	0.48	0.387	0.136	0.27	GFM	0.22	0.556	0.354	0.387	0.166	0.23			
	valor-p	0.116	0.002	0.021	0.07	0.11	0.848	valor-p	0.103	<0.001	0.024	0.075	0.546	0.224	valor-p	0.325	0.007	0.106	0.075	0.459	0.303			
	GFS	0.65	0.421	0.493	0.255	0.512	0.21	GFS	0.507	0.594	0.477	0.489	0.194	0.406	GFS	0.488	0.412	0.536	0.071	0.043	0.539			
	valor-p	<0.001	0.065	0.027	0.277	0.021	0.375	valor-p	0.016	0.004	0.025	0.021	0.386	0.061	valor-p	0.021	0.057	0.01	0.753	0.849	0.01			
	GTI	0.48	0.646	0.119	0.729	0.541	0.144	GTI	0.159	0.241	0.352	0.452	-0.183	0.067	GTI	0.322	0.643	0.539	0.568	0.378	0.326			
	valor-p	0.032	0.002	0.616	<0.001	0.014	0.546	valor-p	0.479	0.281	0.108	0.035	0.415	0.766	valor-p	0.144	0.001	0.01	0.006	0.083	0.139			
	GTM	0.333	0.692	0.328	0.482	0.889	0.345	GTM	0.304	0.539	0.37	-0.07	0.633	0.51	GTM	-0.13	0.046	0.112	-0.054	0.435	0.27			
	valor-p	0.151	0.001	0.158	0.031	<0.001	0.137	valor-p	0.169	0.01	0.09	0.757	0.002	0.015	valor-p	0.564	0.841	0.621	0.811	0.043	0.225			
	GTS	0.247	0.01	0.208	-0.128	0.023	0.607	GTS	-0.312	-0.339	-0.129	-0.037	0.058	-0.157	GTS	-0.166	-0.19	-0.005	-0.176	0.123	0.604			
valor-p	0.294	0.967	0.378	0.589	0.923	0.005	valor-p	0.157	0.123	0.569	0.871	0.798	0.486	valor-p	0.46	0.396	0.982	0.434	0.586	0.003				
GCRMf n=24	NRL						NCV						GP											
	GFI	0.751	0.501	0.163	0.051	0.193	0.001	GFI	0.543	0.048	0.248	0.044	-0.029	0.34	GFI	0.704	0.382	0.213	0.232	0.324	-0.061			
	valor-p	<0.001	0.018	0.469	0.821	0.39	0.996	valor-p	0.009	0.834	0.265	0.847	0.898	0.121	valor-p	<0.001	0.066	0.317	0.276	0.123	0.778			
	GFM	0.363	0.183	-0.053	0.239	0.269	0.076	GFM	0.425	0.48	0.312	0.062	0.306	0.511	GFM	0.475	0.837	0.503	0.044	0.001	0.008			
	valor-p	0.097	0.416	0.816	0.284	0.225	0.736	valor-p	0.049	0.024	0.157	0.782	0.166	0.015	valor-p	0.019	<0.001	0.012	0.838	0.996	0.969			
	GFS	0.349	0.13	0.119	0.447	0.188	0.034	GFS	0.482	0.422	0.264	0.179	0.239	0.446	GFS	0.514	0.424	0.65	0.065	0.19	0.056			
	valor-p	0.112	0.563	0.599	0.037	0.401	0.881	valor-p	0.023	0.05	0.235	0.427	0.285	0.037	valor-p	0.01	0.039	0.001	0.764	0.374	0.795			
	GTI	0.268	0.302	0.386	0.685	0.291	0.122	GTI	0.185	-0.127	0.301	0.642	0.525	0.158	GTI	0.562	0.319	0.294	0.076	0.436	0.209			
	valor-p	0.227	0.172	0.076	<0.001	0.189	0.589	valor-p	0.409	0.572	0.173	0.001	0.012	0.481	valor-p	0.004	0.128	0.162	0.723	0.033	0.327			
	GTM	0.001	-0.039	-0.014	0.23	0.706	0.307	GTM	0.166	0.014	-0.009	-0.238	0.064	0.535	GTM	0.551	0.096	0.274	-0.195	0.587	0.236			
	valor-p	0.997	0.863	0.95	0.302	<0.001	0.164	valor-p	0.461	0.952	0.968	0.287	0.776	0.01	valor-p	0.005	0.657	0.195	0.361	0.003	0.267			
	GTS	0.076	0.061	-0.423	0.293	0.231	0.326	GTS	0.582	0.124	-0.012	0.006	0.001	0.64	GTS	0.098	-0.048	-0.075	0.01	0.323	0.519			
valor-p	0.736	0.786	0.05	0.186	0.3	0.139	valor-p	0.005	0.581	0.959	0.98	0.997	0.001	valor-p	0.65	0.822	0.729	0.961	0.124	0.009				

Legenda: IL-boot = Índice de lateralidade bootstrap; IL-beta = Índice de lateralidade beta; EMTe = Esclerose temporal medial esquerda; EMTd = Esclerose temporal medial direita; NRL = Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Giro frontal superior; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior

8.14 Anexo O - Tabela mostrando a intensidade da ativação das ROIs em cada hemisfério dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf nos paradigmas NRL, NCV e GP

ANEXO O

Tabela mostrando a intensidade da ativação das ROIs em cada hemisfério dos grupos EMTe, EMTd e GCRMf nos paradigmas NRL, NCV e GP

Paradigma NRL	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
Hemisfério esquerdo				
GFI	36,4 (26,7)	33,3 (16,3)	50,4 (20,9)	$\Delta(p\leq 0,03)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,01)$ 0,64
GFM	14,1 (25,9)	8,1 (20,5)	14,8 (26,9)	
GFS	15,4 (23,1)	8,6 (16,2)	11,7 (22,4)	0,57
GTI	10,7 (23,4)	14,5 (18,8)	17,3 (19,0)	0,55
GTM	17,9 (28,2)	18,0 (17,4)	27,8 (23,0)	0,29
GTS	-6,2 (25,3)	0,4 (21,0)	4,4 (25,9)	0,33
Hemisfério direito				
GFI	4,6 (20,1)	5,0 (20,6)	-6,5 (18,8)	0,11
GFM	2,6 (24,2)	-1,3 (18,2)	-13,5 (25,5)	0,06
GFS	2,8 (16,7)	-0,4 (14,4)	-7,4 (22,4)	0,16
GTI	2,3 (18,8)	-4,1 (21,6)	-3,4 (16,2)	0,46
GTM	1,6 (18,9)	1,6 (20,2)	-8,1 (17,5)	0,15
GTS	-12,7 (24,9)	-9,8 (23,5)	-12,9 (24,6)	0,90
Paradigma NCV	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
Hemisfério esquerdo				
GFI	19,0 (18,1)	16,0 (15,0)	15,9 (23,9)	0,831
GFM	12,4 (12,8)	6,6 (15,3)	-4,8 (25,2)	$\Delta(p\leq 0,002)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,04)$
GFS	11,4 (13,7)	2,7 (11,9)	-0,3 (18,5)	$\Delta(p\leq 0,01)$
GTI	11,3 (15,7)	9,4 (14,9)	11,0 (14,8)	0,896
GTM	8,7 (18,0)	0,0 (13,7)	2,8 (20,2)	0,236
GTS	-0,1 (18,2)	-2,7 (18,0)	-13,6 (19,8)	$\Delta(p\leq 0,02)$
Hemisfério direito				
GFI	1,3 (14,9)	-0,4 (18,2)	-14,5 (17,3)	$\Delta(p\leq 0,002)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,007)$
GFM	1,6 (14,8)	-0,8 (13,4)	-23,0 (23,6)	$\Delta(p\leq 0,001)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,001)$
GFS	1,2 (11,7)	-1,6 (12,0)	-13,9 (17,3)	$\Delta(p\leq 0,001)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,004)$ 0,785
GTI	5,6 (17,1)	2,7 (15,2)	2,4 (19,2)	
GTM	-0,1 (17,9)	-2,8 (12,1)	-13,7 (17,5)	$\Delta(p\leq 0,006)$ $\Delta\Delta(p\leq 0,03)$ 0,503
GTS	-8,1 (15,6)	-8,1 (18,7)	-13,5 (19,3)	
Paradigma GP	EMTe (n=24) média (dp)	EMTd (n=22) média (dp)	GCRMf (n=24) média (dp)	Significância (p)
Hemisfério esquerdo				
GFI	30,2 (25,6)	33,9 (26,0)	47,8 (33,1)	0,088
GFM	16,8 (19,7)	26,5 (28,6)	31,7 (26,9)	0,125
GFS	14,4 (17,3)	8,2 (34,5)	16,4 (26,8)	0,570
GTI	2,7 (24,1)	5,8 (21,2)	12,9 (23,4)	0,295
GTM	-3,0 (22,6)	-6,9 (23,2)	1,1 (34,4)	0,610
GTS	-9,6 (29,6)	0,6 (22,8)	-1,4 (35,7)	0,471
Hemisfério direito				
GFI	-0,5 (24,8)	12,8 (21,7)	3,0 (27,2)	0,181
GFM	3,7 (20,7)	14,4 (26,2)	16,5 (27,9)	0,178
GFS	-1,7 (17,0)	1,6 (37,1)	3,9 (28,7)	0,789
GTI	5,6 (12,8)	1,5 (13,8)	1,9 (20,8)	0,629
GTM	-8,3 (21,7)	-2,6 (20,3)	-11,6 (33,6)	0,508
GTS	-16,8 (34,0)	-3,1 (25,4)	-12,4 (35,2)	0,344

Legenda: PSC = *Percental signal change* (Porcentagem de variação do sinal); EMe = Esclerose mesial temporal esquerda; EMTd = Esclerose mesial temporal direita; GCRMf = Grupo controle ressonância magnética funcional; NRL = Nomeação responsiva à leitura; NCV = Nomeação por confrontação visual; GP = Geração de palavras; GFI = Giro frontal inferior; GFM = Giro frontal médio; GFS = Giro frontal superior; GTI = Giro temporal inferior; GTM = Giro temporal médio; GTS = Giro temporal superior; $L\geq 0,2$ = lateralidade esquerda, $L\leq -0,2$ = lateralidade direita, $0,2 < L < -0,2$ = bilateral; ROI fortemente ativada > 10 ; ROI levemente ativada $> 0 < 9,99$; levemente deativada $< -0,01 > -9,99$; ROI fortemente deativada < -10 ; dp = Desvio padrão; Δ = Comparações entre EMTe e controles; $\Delta\Delta$ = Comparações entre EMTd e controles; dp = desvio padrão.

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

Adcock JE, Wise RG, Oxbury JM, Oxbury SM, Matthews PM. Quantitative fMRI assessment of the differences in lateralization of language-related brain activation in patients with temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2003 Feb;18(2):423-38.

Amaro E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*. 2006 Apr;60(3):220-32

Amunts K, Lenzen M, Friederici AD, Schleicher A, Morosan P, Palomero-Gallagher N, Zilles K. Broca's region: novel organizational principles and multiple receptor mapping. *PLoS Biol*. 2010 Sep 21;8(9). pii: e1000489.

Astell A, Harley T. Accessing semantic knowledge in dementia: evidence from a word definition task. *Brain Lang*. 2002 Sep;82(3):312-26.

Baciu M, Perrone-Bertolotti M. What do patients with epilepsy tell us about language dynamics? A review of fMRI studies. *Rev Neurosci*. 2015;26(3):323-41.

Baddeley A. *Human memory. Theory and practice*. [s.l.] Psychology Press, 1997.

Barch DM, Sabb FW, Carter CS, Braver TS, Noll DC, Cohen JD. Overt verbal responding during fMRI scanning: empirical investigations of problems and potential solutions. *Neuroimage*. 1999 Dec;10(6):642-57.

Barnett A, Marty-Dugas J, Mcandrews MP. Advantages of sentence-level fMRI language tasks in presurgical language mapping for temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2014 Mar;32:114-20.

Bartha L, Brenneis C, Schocke M, Trinka E, Köylü B, Trieb T, Kremser C, Jaschke W, Bauer G, Poewe W, Benke T. Medial temporal lobe activation during semantic language processing: fMRI findings in healthy left- and right-handers. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2003 Jul;17(2):339-46.

Bartha L, Benke T, Bauer G, Trinka E. Interictal language functions in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005a Jun; 76(6): 808–814.

Bartha L, Mariën P, Brenneis C, Trieb T, Kremser C, Ortler M, Walser G, Dobesberger J, Embacher N, Gotwald T, Karner E, Köylü B, Bauer G, Trinka E, Benke T. Hippocampal formation involvement in a language-activation task in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2005b Nov;46(11):1754-63.

Bartha-Doering L, Trinka E. The interictal language profile in adult epilepsy. *Epilepsia*. 2014 Oct;55(10):1512-25.

Baxendale S, Thompson PJ, Dunkan JS. The role of the Wada test in the surgical treatment of temporal lobe epilepsy: an international survey. *Epilepsia*. 2008 Apr;49(4):715-20; discussion 720-5.

Baxendale S, Thompson PJ. Beyond localization: the role of traditional neuropsychological tests in an age of imaging. *Epilepsia*. 2010 Nov;51(11):2225-30.

Bayles KA, Tomoeda CK, Trosset MW. Naming and categorical knowledge in Alzheimer's disease: The process of semantic memory deterioration. *Brain Lang*. 1990 Nov;39(4):498-510.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun;4:561-71.

Bell B, Lin JJ, Seidenberg M, Hermann B. The neurobiology of cognitive disorders in temporal lobe epilepsy. Nature reviews. *Nat Rev Neurol*. 2011 Mar;7(3):154-64.

Bell B, Hermann B, Woodard A. Object naming and semantic knowledge in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*. 2001 Oct;15(4):434-.

Benke T, Kuen E, Schwarz M, Walser G. Proper name retrieval in temporal lobe epilepsy: naming of famous faces and landmarks. *Epilepsy Behav*. 2013 May;27(2):371-7.

Berl MM, Balsamo LM, Xu B, Moore EN, Weinstein SL, Conry JA, Pearl PL, Sachs BC, Grandin CB, Frattali C, Ritter FJ, Sato S, Theodore WH, Gaillard WD. Seizure focus affects regional language networks assessed by fMRI. *Neurology*. 2005 Nov 22;65(10):1604-11.

Biaggio A, Natalicio L, Spielberger C. Desenvolvimento da forma experimental em português do Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE) de Spielberger. *Arq Bras Psic Apl*. 1977 Jul/Set; 29(3):31-44.

Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Morris GL, Mueller WM, Fischer M, Benbadis S, Frost JA, Rao SM, Haughton VM. Determination of language dominance using functional MRI: a comparison with the WADA test. *Neurology*. 1996 Apr;46(4):978-84.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci*. 1997 Jan 1;17(1):353-62.

Binder JR, Sabsevitz DS, Swanson SJ, Hammeke TA, Raghavan M, Mueller WM. Use of preoperative functional MRI to predict verbal memory decline after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*. 2008 Aug;49(8):1377-94.

Binder JR, Desai RH, Graves WW, Conant LL. Where Is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb Cortex*. 2009 March; 19(12):2767-96.

Binder JR. Functional MRI is a valid noninvasive alternative to Wada testing. *Epilepsy Behav*. 2011 Feb; 20(2):214–22.

Binder JR. Task-induced deactivation and the "resting" state. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):1086-91.

Boer HM, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2008 May;12(4):540-6.

Bonelli SB, Powell R, Thompson PJ, Yogarajah M, Focke NK, Stretton J, Vollmar C, Symms MR, Price CJ, Duncan JS, Koepp MJ. Hippocampal activation correlates with visual confrontation naming: fMRI findings in controls and patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2011 Aug;95(3):246-54.

Bookheimer SY, Zeffiro T, Blaxton T, Gaillard W, Theodore WH. Regional cerebral blood flow during object naming and word reading. *Human Brain Mapping*. 1995; 3(2):93-106.

Bookheimer S. Pre-surgical language mapping with functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychol Rev*. 2007 Jun;17(2):145-55.

Branco DM, Suarez RO, Whalen S, O'Shea JP, Nelson AP, da Costa JC, Golby AJ. Functional MRI of memory in the hippocampus: Laterality indices may be more meaningful if calculated from whole voxel distributions. *Neuroimage*. 2006 Aug 15;32(2):592-602.

Bryden MP. *Laterality: functional asymmetry in the intact brain*. New York: Academic Press, 1982. p. 336.

Busch RM, Chapin JS, Haut JS, Dulay MF, Naugle RI, Najm I. Word-finding difficulties confound performance on verbal cognitive measures in adults with intractable left temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2013 Mar;54(3):e37-40.

Caplan D. Neural basis of language. *Encyclopedia Human Brain*. 2002;17(2):657-69.

Condret-Santi V, Barragan-Jason G, Valton L, Denuelle M, Curot J, Nespoulous JL, Barbeau EJ. Object and proper name retrieval in temporal lobe epilepsy: a study of difficulties and latencies. *Epilepsy Res*. 2014 Dec;108(10):1825-38.

Corballis MC, Badzakova-Trajkov G, Häberling IS. Right hand, left brain: Genetic and evolutionary bases of cerebral asymmetries for language and manual action. *Cogn Sci*. 2012;3(1):1-17.

Cycowicz Y, Friedman D. Picture naming by young children: Norms for name agreement, familiarity, and visual complexity. *J Exp Child Psychol*. 1997 May;65(2):171-237.

Damasio AR, Damasio H. Cerebro y lenguaje. *Invest Ciencia*. 1992; 194(1):67-74.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature*. 1996 Apr 11;380(6574):499-505.

Damasio H, Tranel D, Grabowski T, Adolphs R, Damasio A. Neural systems behind word and concept retrieval. *Cognition*. 2004 May-Jun;92(1-2):179-229.

De Ribaupierre S, Wang A, Hayman-Abello S. Language mapping in temporal lobe epilepsy in children: special considerations. *Epilepsy Res Treat*. 2012; 2012:1-11.

Dejerine J. *Anatomie des centres nerveux*. Paris: Rueff et Cie, 1895.

Deleon J, Gottesman R, Kleinman J. Neural regions essential for distinct cognitive processes underlying picture naming. *Brain*. 2007; 130(5):1408-22.

Démonet JF, Thierry G, Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev*. 2005 Jan;85(1):49-95.

Druks J, Masterson J. *An object and action naming battery*. Philadelphia: Psychology Press, 2000.

Dunn LM, Dunn LN. *Peabody picture vocabulary test - revised*. Circle Pines, MN: American Guidance Center, 1981.

Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, Zilles K. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *Neuroimage*. 2005 May 1;25(4):1325-35.

Eliashiv DS, Kurelowech L, Quint P, Chung JM, Otis SM, Gage NM. Atypical cortical language organization in epilepsy patients: evidence for divergent hemispheric dominance for receptive and expressive language function. *J Clin Neurophysiol*. 2014 Jun;31(3):208-17.

Everts R, Lidzba K, Wilke M, Kiefer C, Mordasini M, Schroth G, Perrig W, Steinlin M. Strengthening of laterality of verbal and visuospatial functions during childhood and adolescence. *Hum Brain Mapp*. 2009 Feb;30(2):473-83.

Everts R, Harvey AS, Lillywhite L, Wrennall J, Abbott DF, Gonzalez L, Kean M, Jackson GD, Anderson V. Language lateralization correlates with verbal memory performance in children with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2010 Apr;51(4):627-38.

Fahoum F, Lopes R, Pittau F, Dubeau F, Gotman J. Widespread epileptic networks in focal epilepsies: EEG-fMRI study. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(9):1618-27.

Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J Jr. Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005 Apr;46(4):470-2

Friederici AD. The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev*. 2011 Oct;91(4):1357-92.

Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Braniecki SH, Papero PH, Weinstein S, Conry J, Pearl PL, Sachs B, Sato S, Jabbari B, Vezina LG, Frattali C, Theodore WH. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology*. 2002 Jul 23;59(2):256-65.

Gainotti G. Different patterns of famous people recognition disorders in patients with right and left anterior temporal lesions: a systematic review. *Neuropsychologia*. 2007 Apr 9;45(8):1591-607.

Garcia CS. Depression in temporal lobe epilepsy: a review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Res Treat*. 2012; 2012:1-12.

Gardner MF. *Expressive one-word picture vocabulary test - revised*. Novato, CA: Academic Therapy Publications, 1990.

Giovagnoli AR. Verbal semantic memory in temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 1999 Jun;99(6):334-9.

Giovagnoli AR. Characteristics of verbal semantic impairment in left hemisphere epilepsy. *Neuropsychology*. 2005 Jul;19(4):501-8.

Gleissner U, Elger CE. The hippocampal contribution to verbal fluency in patients with temporal lobe epilepsy. *Cortex*. 2001 Feb;37(1):55-63.

Glosser G, Donofrio N. Differences between nouns and verbs after anterior temporal lobectomy. *Neuropsychology*. 2001 Jan;15(1):39-47..

Goodglass H, Kaplan E. The assessment of aphasia and related disorders. *Ann Neurol*. 1984; 16(5):625-625.

Grande M, Meffert E, Schoenberger E, Jung S, Frauenrath T, Huber W, Hussmann K, Moormann M, Heim S. From a concept to a word in a syntactically complete sentence: an fMRI study on spontaneous language production in an overt picture description task. *Neuroimage*. 2012 Jul 2;61(3):702-14.

Graves WW, Grabowski TJ, Mehta S, Gordon JK. A neural signature of phonological access: distinguishing the effects of word frequency from familiarity and length in overt picture naming. *J Cogn Neurosci*. 2007 Apr;19(4):617-31.

Greene JDW, Hodges JR. Identification of famous faces and famous names in early Alzheimer's disease: relationship to anterograde episodic and general semantic memory. *Brain*. 1996 Feb;119(Pt 1):111-28.

Hagoort P. MUC (memory, unification, control) and beyond. *Front Psychol*. 2013 Jul 12;4:416.

Hagoort P. Nodes and networks in the neural architecture for language: Broca's region and beyond. *Curr Opin Neurobiol*. 2014 Oct;28:136-41.

Hagoort P, Levelt WJM. The speaking brain. *Science*. 2009 Oct 16;326(5951):372-3

Hamberger MJ, Tamny TR. Auditory naming and temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. 2003 Jun-Jul;55(1-2):29-37.

Hamberger MJ, Goodman RR, Perrine K, Tamny T. Anatomic dissociation of auditory and visual naming in the lateral temporal cortex. *Neurology*. 2001 Jan 9;56(1):56-61.

Hamberger MJ, Seidel WT. Auditory and visual naming tests: Normative and patient data for accuracy, response time, and tip-of-the-tongue. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003 Mar;9(3):479-89.

Hamberger MJ, Seidel WT, McKhann GM 2nd, Goodman RR. Hippocampal removal affects visual but not auditory naming. *Neurology*. 2010 May 11;74(19):1488-93.

Hamberger MJ, Cole J. Language organization and reorganization in epilepsy. *Neuropsychol Rev*. 2011 Sep;21(3):240-51.

Hamberger MJ, Habeck CG, Pantazatos SP, Williams AC, Hirsch J. Shared space, separate processes: neural activation patterns for auditory description and visual object naming in healthy adults. *Hum Brain Mapp*. 2014 Jun;35(6):2507-20.

Hamberger MJ. Object naming in epilepsy and epilepsy surgery. *Epilepsy Behav*. 2015; 46(1):27-33.

Hayes D, Huxtable A. Interpreting deactivations in neuroimaging. *Front Psychol*. 2012; 3:27.

Helmstaedter C, Kurthen M, Linke DB, Elger CE. Patterns of language dominance in focal left and right hemisphere epilepsies: relation to MRI findings, EEG, sex, and age at onset of epilepsy. *Brain Cogn*. 1997 Mar;33(2):135-50.

Herbster AN, Mintun MA, Nebes RD, Becker JT. Regional cerebral blood flow during word and nonword reading. *Hum Brain Mapp*. 1997;5(2):84-92.

Hermann B. Neuropsychological characteristics of the syndrome of mesial temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. 1997 Apr;54(4):369-76.

Hermann BP, Wyler AR. Effects of anterior temporal lobectomy on language function: a controlled study. *Ann Neurol*. 1988 Jun;23(6):585-8.

Hermann B, Wyler A, Somes G. Language function following anterior temporal lobectomy. *J Neurosurg*. 1991 Apr;74(4):560-6.

Hickok G. Computational neuroanatomy of speech production. *Nature Reviews Nat Rev Neurosci*. 2012a Jan 5;13(2):135-45.

Hickok G. The cortical organization of speech processing: feedback control and predictive coding the context of a dual-stream model. *J Commun Disord*. 2012b Nov-Dec;45(6):393-402.

Hickok G, Poeppel D. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition*. 2004 May-Jun;92(1-2):67-99.

Hodges JR, Patterson K, Graham N, Dawson K. Naming and knowing in dementia of Alzheimer's type. *Brain Lang*. 1996 Aug;54(2):302-25

Huettel S, Song A, McCarthy G. An introduction to fMRI. In: *Functional magnetic resonance imaging*. 2nd. ed. Sunderland, MA, USA: Sinauer Associates, p. 1–30, 2008.

Indefrey P, Levelt WJM. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*. 2004 May-Jun;92(1-2):101-44.

Jansen A, Flöel A, Deppe M, van Randenborgh J, Dräger B, Kanowski M, Knecht S. Determining the hemispheric dominance of spatial attention: a comparison between fTCD and fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2004 Nov;23(3):168-80.

Jansen A, Menke R, Sommer J, Förster AF, Bruchmann S, Hempleman J, Weber B, Knecht S. The assessment of hemispheric lateralization in functional MRI-robustness and reproducibility. *Neuroimage*. 2006 Oct 15;33(1):204-17.

Janszky J, Jokeit H, Heinemann D, Schulz R, Woermann FG, Ebner A. Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2003 Sep;126(Pt 9):2043-51.

Janszky J, Mertens M, Janszky I, Ebner A, Woermann FG. Left-sided Interictal epileptic activity induces shift of language lateralization in temporal lobe epilepsy: an fMRI study. *Epilepsia*. 2006 May;47(5):921-7.

Jefferies E, Patterson K, Ralph MAL. Deficits of knowledge versus executive control in semantic cognition: Insights from cued naming. *Neuropsychologia*. 2008 Jan 31; 46(2):649-58.

Jescheniak JD, Levelt WJM. Word frequency effects in speech production: retrieval of syntactic information and of phonological form. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 1994; 20(4):824-43.

Jones-Gotman M, Milner B. Right temporal-lobe contribution to image-mediated verbal learning. *Neuropsychologia*. 1978; 16(1):61-71.

Jones-Gotman M, Brulot M, Memackin D, Cendes F, Andermann F, Olivier A, Evans A, Peters T. Word and design list learning deficit related to side of hippocampal atrophy assessed by volumetric MRI measurement. *Epilepsia*. 1993; 34(6):71

Kammerer D. *Cognitive neuroscience of language*. 1st. ed. New York: Psychology Press, p. 73, 2015.

Kempler D, Goral M. Language and dementia: neuropsychological aspects. *Annu Rev Appl Linguist*. 2008 Jan 1;28:73-90.

Kenney D, Wirrell E. Patient considerations in the management of focal seizures in children and adolescents. *Adolesc Health Med Ther*. 2014; 5(1):49-65.

Kesavadas C, Thomas B. Clinical applications of functional MRI in epilepsy. *Indian J Radiol Imaging*. 2008 Aug; 18(3): 210–7.

Knake S, Salat DH, Halgren E, Halko MA, Greve DN, Grant PE. Changes in white matter microstructure in patients with TLE and hippocampal sclerosis. *Epileptic Disord*. 2009 Sep;11(3):244-50.

Knecht S, Flöel A, Dräger B, Breitenstein C, Sommer J, Henningsen H, Ringelstein EB, Pascual-Leone A. Degree of language lateralization determines susceptibility to unilateral brain lesions. *Nat Neurosci*. 2002 Jul;5(7):695-9..

Knecht S. Does language lateralization depend on the hippocampus? *Brain*. 2004 Jun;127(Pt 6):1217-.

Krishnan S, Leech R, Mercure E, Lloyd-Fox S, Dick F. Convergent and divergent fMRI responses in children and adults to increasing language production demands. *Cereb Cortex*. 2015 Oct;25(10):3261-77.

Levelt W. Spoken word production: a theory of lexical access. *PNAS*. 2001; 98(23):13464-71.

Levelt WJM. Models of word production. *Trends Cogn Sci*. 1999 Jun;3(6):223-32.

Levet W. *Speaking: from intention to articulation*. Cambridge, MA: MIT press, 1989.

Liégeois F, Connelly A, Cross JH, Boyd SG, Gadian DG, Vargha-Khadem F, Baldeweg T. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain*. 2004 Jun;127(Pt 6):1229-36.

Liégeois F, Connelly A, Baldeweg T, Vargha-Khadem F. Speaking with a single cerebral hemisphere: fMRI language organization after hemispherectomy in childhood. *Brain Lang*. 2008 Sep;106(3):195-203.

Liljeström M, Kujala J, Stevenson C, Salmelin R. Dynamic reconfiguration of the language network preceding onset of speech in picture naming. *Hum Brain Mapp*. 2015 Mar;36(3):1202-16.

Lindquist MA. The statistical analysis of fMRI data. *Statist Sci*. 2008; 23(4):439-64.

Loddenkemper T, Morris HH, Lineweaver TT, Kellinghaus C. Repeated intracarotid amobarbital tests. *Epilepsia*. 2007 Mar;48(3):553-8.

Loddenkemper T, Morris HH, Möddel G. Complications during the Wada test. *Epilepsy Behav*. 2008 Oct;13(3):551-3.

Logothetis NK, Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol*. 2004;66:735-69.

Loring DW. History of neuropsychology through epilepsy eyes. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010 Jun; 25(4): 259–273.

Malmgren K, Thom M. Hippocampal sclerosis - origins and imaging. *Epilepsia*. 2012 Sep;53(Suppl 4):19-33.

Martins IP, Farrajota L. Proper and common names: a double dissociation. *Neuropsychologia*. 2007 Apr 9;45(8):1744-56.

Mätzig S, Druks J, Masterson J, Vigliocco G. Noun and verb differences in picture naming: past studies and new evidence. *Cortex*. 2009 Jun;45(6):738-58.

Mayeux R, Brandt J, Rosen J, Benson DF. Interictal memory and language impairment in temporal lobe epilepsy. *Neurology*. 1980 Feb;30(2):120-5.

Mellet E, Zago L, Jobard G, Crivello F, Petit L, Joliot M, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Weak language lateralization affects both verbal and spatial skills: An fMRI study in 297 subjects. *Neuropsychologia*. 2014 Dec;65(1):56-62.

Messas C, Mansur L, Castro L. Semantic memory impairment in temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav*. 2008 Feb;12(2):311-6.

Mesulam MM. Patterns in bahavioral anatomy: assocoation areas, the limbic system, and hemispheric specialization. In: *Principles of behavioral neurology*. 1st. ed. Philadelphia, PA, USA p. 1 – 70, 1985.

Milner, B. Memory disorders after brain lesion in man. Preface: material-specific and generalized memory loss. *Neuropsychologia*. 1968; 6:175-9.

Min L, Sander J. National demonstration project on epilepsy in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2003; 61(1):153-6.

Miozzo M, Hamberger MJ. Preserved meaning in the context of impaired naming in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychology*. 2015 Mar;29(2):274-81.

Moreno-Flagge N. Trastornos del lenguaje. Diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol*. 2013; 57(1):85–94.

Mueller S, Laxer K, Scanlon C. Different structural correlates for verbal memory impairment in temporal lobe epilepsy with and without mesial temporal lobe sclerosis. *Hum Brain Mapp*. 2012 Feb;33(2):489-99.

Niskanen E, Könönen M, Villberg V, Nissi M, Ranta-Aho P, Säisänen L, Karjalainen P, Aikiä M, Kälviäinen R, Mervaala E, Vanninen R. The effect of fMRI task combinations on determining the hemispheric dominance of language functions. *Neuroradiology*. 2012 Apr;54(4):393-405.

Norris H. The action of sedatives on brain stem oculomotor systems in man. *Neuropharmacology*. 1971 Mar;10(21):181-91.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *PNAS*. 1990; 87(24):9868–72.

Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113.

Pagliarin K, Oliveira C, Silva B. Instrumentos para avaliação da linguagem pós-lesão cerebrovascular esquerda. *Revista CEFAC*, 2013; 15(1):444-54.

Parente M, Baradel RR, Fonseca RP, Pereira N, Carthery-Goulart MT. Evolution of language assessment in patients with acquired neurological disorders in Brazil. *Dement Neuropsychol*. 2014; 8(3):196-206.

Patariaia E, Simos PG, Castillo EM, Billingsley-Marshall RL, McGregor AL, Breier JI, Sarkari S, Papanicolaou AC. Reorganization of language-specific cortex in patients with lesions or mesial temporal epilepsy. *Neurology*. 2004 Nov 23;63(10):1825-32.

Poeppel D, Emmorey K, Hickok G, Pylkkänen L Towards a new neurobiology of language. *J Neurosci*. 2012 Oct 10;32(41):14125-31.

Poeppel D. The neuroanatomic and neurophysiological infrastructure for speech and language. *Curr Opin Neurobiol*. 2014 Oct;28:142-9.

Poeppel D, Hickok G. Towards a new functional anatomy of language. *Cognition*. 2004 May-Jun;92(1-2):1-12.

Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007 Mar; 2(1):67-70.

Pompéia S, Miranda M, Bueno O. A set of 400 pictures standardised for Portuguese: norms for name agreement, familiarity and visual complexity for children and adults. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2001; 59(2-B)330-7.

Powell HW, Parker GJ, Alexander DC, Symms MR, Boulby PA, Wheeler-Kingshott CA, Barker GJ, Koepp MJ, Duncan JS. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*. 2007 May 15;36(1):209-21.

Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat*. 2000 Oct; 197(Pt 3):335-59.

Price C J. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage*. 2012 Aug 15;62(2):816-47.

Radanovic M, Mansur LL. Performance of a Brazilian population sample in the Boston Diagnostic Aphasia Examination. A pilot study. *Braz J Med Biol Res*. 2002 Mar;35(3):305-17.

Radanovic M, Mansur LL, Scaff M. Normative data for the Brazilian population in the Boston Diagnostic Aphasia Examination: influence of schooling. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37(11)1731-8.

Rathore C, George A, Kesavadas C, Sarma PS, Radhakrishnan K. Extent of initial injury determines language lateralization in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis (MTLE-HS). *Epilepsia*. 2009 Oct;50(10):2249-55.

Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage*. 2012 Jul 16;61(4):1402-18.

Rogacheski Ê, Mazer S. Análises visual e volumetrica por ressonância magnética das formações hipocampais em um grupo de pacientes com diagnóstico clínico de epilepsia do lobo temporal. *Arq Neuropsiquiatr*. 1998; 56(3-A):419-28.

Rutten GJ, Ramsey NF, van Rijen PC, Alpherts WC, van Veelen CW. FMRI-determined language lateralization in patients with unilateral or mixed language dominance according to the Wada test. *Neuroimage*. 2002 Sep;17(1):447-60.

Sanjuán A, Bustamante JC, García-Porcar M, Rodríguez-Pujadas A, Forn C, Martínez JC, Campos A, Palau J, Gutiérrez A, Villanueva V, Avila C. Bilateral inferior frontal language-related activation correlates with verbal recall in patients with left temporal lobe epilepsy and typical language distribution. *Epilepsy Res*. 2013 Mar;104(1-2):118-24.

Saur D, Kreher BW, Schnell S, Kümmerer D, Kellmeyer P, Vry MS, Umarova S, Musso M, Glauche V, Abel S, Huber W, Rijntjes M, Hennig J, Willer C. Ventral and dorsal pathways for language. *PNAS*. 2008 May; 105(46)18035-40.

Sawrie SM, Martin RC, Gilliam FG, Faught RE, Maton B, Hugg JW, Bush N, Sinclair K, Kuzniecky RI. Visual confrontation naming and hippocampal function A neural network study using quantitative 1H magnetic resonance spectroscopy. *Brain*. 2000 Apr;123 (Pt 4):770-80.

Saykin AJ, Stafiniak P, Robinson LJ, Flannery KA, Gur RC, O'Connor MJ, Sperling MR. Language before and after temporal lobectomy: specificity of acute changes and relation to early risk factors. *Epilepsia*. 1995 Nov;36(11):1071-7.

Scott SK. Language processing: the neural basis of nouns and verbs. *Curr Biol*. 2006 Apr 18;16(8):R295-6.

Scoville W, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1957 Feb;20(1):11-21.

Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magn Reson Imaging*. 2008 Jun;26(5):594-601.

Seghier ML, Kherif F, Josse G, Price CJ. Regional and hemispheric determinants of language laterality: implications for preoperative fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2011 Oct;32(10):1602-14.

Seidenberg M, Hermann B, Haltiner A, Wyler A. Verbal recognition memory performance in unilateral temporal lobe epilepsy. *Brain Lang*. 1993 Feb;44(2):191-200.

Seidenberg M, Griffith R, Sabsevitz D, Moran M, Haltiner A, Bell B, Swanson S, Hammeke T, Hermann B. Recognition and identification of famous faces in patients with unilateral temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2002;40(4):446-56.

Senhorini MC, Cerqueira CT, Schaufelberger MS, Almeida JC, Amaro E, Sato JR, Barreiros MA, Ayres AM, Castro CC, Scazufca M, Menezes PR, Busatto GF. Brain activity patterns during phonological verbal fluency performance with varying levels of difficulty: a functional magnetic resonance imaging study in Portuguese-speaking healthy individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011 Oct;33(8):864-73.

Serafini AJ, Fonseca RP, Bandeira DR, Parente MAMP. Panorama nacional da pesquisa sobre avaliação neuropsicológica de linguagem. *Psicologia*. 2008; 28(1):34-49.

Sergent J. L'asymétrie fonctionnelle du cerveau. In: *Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement*. Montreal, CA: Les presses de l'université de Montreal, 1987. p. 205-214.

Shapiro KA, Caramazza A. Grammatical processing of nouns and verbs in left frontal cortex? *Neuropsychologia*. 2003;41(9):1189-98.

Shapiro KA, Mottaghy FM, Schiller NO, Poeppel TD, Flüss MO, Müller HW, Caramazza A, Krause BJ. Dissociating neural correlates for nouns and verbs. *Neuroimage*. 2005 Feb 15;24(4):1058-67.

Shmuel A, Yacoub E, Pfeuffer J, Van de Moortele PF, Adriany G, Hu X, Ugurbil K. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron*. 2002 Dec 19;36(6):1195-210.

Oddo S, Solís P, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D'Alessio L, Centurión E, Saidón P, Kochen S. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav*. 2003 Dec;4(6):717-22.

Spezzano L, Mansur L, Radanovic M. Aplicabilidade da "Bateria de Nomeação de Objetos e Verbos" no Português Brasileiro. *CoDAS*. 2013;25(5):437-43.

Spielberger C, Gorsuch R, Lushene R. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970.

Spreer J, Arnold S, Quiske A, Wohlfarth R, Ziyeh S, Altenmüller D, Herpers M, Kassubek J, Klisch J, Steinhoff BJ, Honegger J, Schulze-Bonhage A, Schumacher M. Determination of hemisphere dominance for language: comparison of frontal and temporal fMRI activation with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology*. 2002 Jun;44(6):467-74.

Springer JA, Binder JR, Hammeke TA, Swanson SJ, Frost JA, Bellgowan PS, Brewer CC, Perry HM, Morris GL, Mueller WM. Language dominance in neurologically normal and epilepsy subjects A functional MRI study. *Brain*. 1999 Nov;122 (Pt 11):2033-46.

Squire LR, Zola SM. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*. 1998;8(3):205-11.

Stefanovic B, Warnking J, Pike G. Hemodynamic and metabolic responses to neuronal inhibition. *Neuroimage*. 2004 Jun;22(2):771-8.

Stewart CC, Swanson SJ, Sabsevitz DS, Rozman ME, Janecek JK, Binder JR. Neuropsychologia predictors of language lateralization in temporal lobe epilepsy. *Neuropsychologia*. 2014 Jul;60:93-102.

Strauss E, Semenza C, Hunter M, Hermann B, Barr W, Chelune G, Lavdovsky S, Loring D, Perrine K, Trenerry M, Westerveld M. Left anterior lobectomy and category-specific naming. *Brain Cogn*. 2000 Jun-Aug;43(1-3):403-6.

Sveller C, Briellmann RS, Saling MM, Lillywhite L, Abbott DF, Masterton RA, Jackson GD. Relationship between language lateralization and handedness in left-hemispheric partial epilepsy. *Neurology*. 2006 Nov 28;67(10):1813-7..

Szaflarski JP, Allendorfer JB, Banks C, Vannest J, Holland SK. Recovered vs. not-recovered from post-stroke aphasia: the contributions from the dominant and non-dominant hemispheres. *Restor Neurol Neurosci*. 2013 Jan 1;31(4):347-60.

Tie Y, Suarez RO, Whalen S, Radmanesh A, Norton IH, Golby AJ. Comparison of blocked and event-related fMRI designs for pre-surgical language mapping. *Neuroimage*. 2009 Aug;47(Suppl 2):T107-15.

Tomaszewski Farias S, Harrington G, Broomand C, Seyal M. Differences in functional MR imaging activation patterns associated with confrontation naming and responsive naming. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005 Nov-Dec;26(10):2492-9.

Trebuchon-Da Fonseca A, Guedj E, Alario FX, Laguitton V, Mundler O, Chauvel P, Liegeois-Chauvel C. et al. Brain regions underlying word finding difficulties in temporal lobe epilepsy. *Brain*. 2009 Oct;132(Pt 10):2772-84.

Troyer AK, Moscovitch M, Winocur G, Alexander MP, Stuss D. Clustering and switching on verbal fluency: The effects of focal frontal - and temporal-lobe lesions. *Neuropsychologia*. 1998 Jun;36(6):499-504.

Tulving E. *Episodic and semantic memory* (E. Tulving, W. Donaldson, Eds.) *Organization of memory*, New York Academic Press, 1972. Disponível em: <http://web.media.mit.edu/~jorkin/generals/papers/Tulving_memory.pdf>

Tulving E, Markowitsch HJ. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus*. 1998;8(3):198-204.

Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*. 1997 Jul 18;277(5324):376-80.

Vygotsky L. *Pensamento e linguagem*. Edição eletrônica: Ed Ridendo Castigat Mores (www.jahr.org). 1989.

Wang A, Peters TM, de Ribaupierre S, Mirsattari SM. Functional magnetic resonance imaging for language mapping in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat*. 2012;2012:198183.

Warrington EK, Pratt RT. The significance of laterality effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1981 Mar; 44(3):193-6.

Weber B, Wellmer J, Reuber M, Mormann F, Weis S, Urbach H, Ruhlmann J, Elger CE, Fernández G. Left hippocampal pathology is associated with atypical language lateralization in patients with focal epilepsy. *Brain*. 2006 Feb;129(Pt 2):346-51.

Whiteside DM, Kealey T, Semla M, Luu H, Rice L, Basso MR, Roper B. Verbal fluency: language or executive function measure? *Appl Neuropsychol Adult*. 2016 Jan-Feb;23(1):29-34.

Wilke M, Lidzba K. LI-tool: a new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *J Neurosci Methods*. 2007 Jun 15;163(1):128-36.

Wilke M, Schmithorst VJ. A combined bootstrap/histogram analysis approach for computing a lateralization index from neuroimaging data. *Neuroimage*. 2006 Nov 1;33(2):522-30.

Wilson SM, Isenberg AL, Hickok G. Neural correlates of word production stages delineated by parametric modulation of psycholinguistic variables. *Hum Brain Mapp*. 2009 Nov;30(11):3596-608.

Worsley KJ, Friston KJ. Analysis of fMRI time-series revisited - again. *Neuroimage*. 1995 Sep;2(3):173-81.

Zacà D, Nickerson JP, Deib G, Pillai JJ. Effectiveness of four different clinical fMRI paradigms for preoperative regional determination of language lateralization in patients with brain tumors. *Neuroradiology*. 2012 Sep;54(9):1015-25.

Zacà D, Jarso S, Pillai JJ. Role of semantic paradigms for optimization of language mapping in clinical fMRI studies. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2013 Oct;34(10):1966-71.

Zuardi AW, Karniol IG. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiquiatr.* 1981; 31(1):403-6.