



**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E
CIÊNCIAS DO COMPORTAMENTO**



Ricardo Andrade Brandão

Correlação da tractografia por imagem de tensor de difusão com a cognição
em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial

**Ribeirão Preto
2023**

RICARDO ANDRADE BRANDÃO

Correlação da tractografia por imagem de tensor de difusão com a cognição
em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial

Versão corrigida

A versão original encontra-se disponível tanto na Biblioteca da Unidade que aloja o Programa, quanto na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD)

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Neurociências

Orientadora: Profa. Dra. Sara Regina Escorsi Rosset

Ribeirão Preto

2023

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Catálogo da publicação
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Brandão, R. A.

Correlação da tractografia por imagem de tensor de difusão com a cognição em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial. / Ricardo Andrade Brandão; Orientadora Profa. Dra. Sara Regina Escorsi Rosset. – Ribeirão Preto, 2023.

114 f.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurologia e Neurociências do Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Doutor em Ciências.

1. Epilepsia. 2. Cognição. 3. Neuroimagem 4. Neurocirurgia.

BRANDÃO, R. A. **Correlação da tractografia por imagem de tensor de difusão com a cognição em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial.** 114f. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedicatória

Dedico esta tese ao meu pai, Francisco (*in memoriam*), que infelizmente nos deixou durante este período, você foi o maior apoiador dos passos que dei e a saudade será eterna. Dedico também à minha mãe, Regina, e aos meus irmãos, Eduardo e Fernando, pelo apoio e amor incondicional que sempre tiveram comigo, vocês são minhas raízes e espero honrá-los sempre. Por último, mas não menos importante, dedico ao meu amor e minha eterna companheira, Gabriela Duarte, que nunca economizou no amor, carinho, compreensão e apoio nos momentos difíceis dessa caminhada. Sem vocês, eu não seria!

Agradecimentos

À minha orientadora, Profa. Dra. Sara Regina Escorsi Rosset, principalmente por ter me acolhido como seu orientando, por todos os ensinamentos durante essa jornada, por toda a compreensão, ajuda e por acreditar em mim. Os seus ensinamentos serão levados para toda a vida.

Ao Prof. Dr. Antônio Carlos dos Santos por todos os ensinamentos sobre neuroimagem e disponibilidade para que essa pesquisa fosse possível.

Ao Prof. Dr. Americo Ceiki Sakamoto pela oportunidade e pela confiança.

A todos os profissionais do CIREP, especialmente às neuropsicólogas Érica, Lígia e Larissa, que me ajudaram de maneira direta e indiretamente na conclusão deste trabalho.

A equipe do laboratório de processamento de imagens (LAPIR), Júlio, Jaqueline, Saulo e Rodrigo por toda a ajuda fornecida. Agradeço em especial ao Dr. Rodolfo Dias Chiari Correia pela ajuda fundamental no processamento das imagens.

A Luci Rose Nassif Menezes, secretária do PPG em Medicina (Neurologia), excelente profissional e que sempre esteve disponível para auxiliar nos processos burocráticos.

A todos os amigos da pós graduação, Ivair, Tetê, Pamela, Rebeca, Rafael, Gérson, Evelise, Thaís, Raí, aos moradores da casa 110 e tantos outros que foram fundamentais nos momentos vividos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) e também do CNPq, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – Brasil.

Por último, agradeço a Deus pelo dom da vida e por tudo que me tem proporcionado.

If the human brain were so simple that we could understand it, we would be so simple that we couldn't

Emerson Pugh

Resumo

BRANDÃO, R. A. **Correlação da tractografia por imagem de tensor de difusão com a cognição em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial.** 114f. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

A epilepsia de lobo temporal mesial associado a esclerose hipocampal (ELTM-EH) é o tipo de epilepsia farmacorresistente mais comum em adultos, possui bom prognóstico de controle de crises após cirurgia, porém, as queixas cognitivas ainda são motivos de preocupação, principalmente em habilidades de memória e linguagem. Estudos de neuroimagem têm sido realizados a fim de compreender melhor a relação entre alterações morfológicas e cognitivas. A imagem por tensor de difusão (DTI) é uma técnica baseada na difusão da água em meio anisotrópico em três eixos (x, y e z) e se destaca pela capacidade de avaliar a integridade da substância branca cerebral com alto grau de confiabilidade. O objetivo de nosso trabalho foi verificar se as métricas quantitativas de DTI podem oferecer informações sobre o desfecho cognitivo em pacientes com ELTM-EH submetidos a cirurgia para controle de crises. Foram incluídos pacientes adultos com ELTM-EH unilateral, destros, submetidos a lobectomia anteromesial com amígdalo-hipocampectomia no Centro de Cirurgia e Epilepsia (CIREP), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período entre 2008 e 2018. Dados clínicos, demográficos, avaliação por DTI e avaliação neuropsicológica antes e após cirurgia foram incluídos. Para identificar diferenças na integridade da substância branca cerebral, adultos destros saudáveis pareados por idade e sexo formaram o grupo controle para dados de neuroimagem. A amostra esteve composta por 107 indivíduos (ELTM-EH-E n=40; ELTM-EH-D n=39, Controle n=28). Os dados clínicos e demográficos foram homogêneos para todos os grupos. O nosso trabalho traz resultados indicando que pacientes com EH esquerda apresentam alterações de substância branca cerebral mais difundidas bilateralmente, declínio em habilidades de memória para conteúdo verbal e linguagem, enquanto aqueles com EH direita podem apresentar alterações ipsilaterais ao foco epileptogênico e experimentar melhora no desempenho em tarefa de linguagem. Os tratos com piores índices de integridade são: fórceps minor (Fminor), feixe angular do cíngulo (CAB), cíngulo (CCG), radiação

talâmica anterior (ATR), fascículo longitudinal inferior (ILF), fascículo longitudinal superior – temporal (SLFT) e fascículo uncinado (UNC). No grupo EH esquerda, o ATR, CAB e UNC ipsilaterais exibem diminuição em medidas de FA no pós operatório, no grupo EH direita o ATR, CAB, CCG, ILF e UNC ipsilaterais têm redução das medidas de FA, enquanto UNC e CCG contralateral tem aumento dessa medida. Os dados de correlação sugerem melhor desempenho nas tarefas cognitivas a melhores índices de integridade da substância branca dos tratos avaliados. Os grupos que não apresentam declínio cognitivo significativo após a cirurgia têm piores indicadores de integridade tecidual antes da cirurgia. A utilização de técnicas de DTI apresentam potencial para detectar diferenças estruturais e contribuir no prognóstico cognitivo de pacientes com ELTM-EH submetidos a cirurgia.

Palavras chave: Epilepsia. Cognição. Neuroimagem. Neurocirurgia.

Abstract

BRANDÃO, R. A. **Correlation of diffusion tensor imaging tractography with cognition in patients with mesial temporal lobe epilepsy.** 114p. Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2023.

Mesial temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis (ELTM-EH) is the most common type of drug-resistant epilepsy in adults and has a good prognosis for seizure control after surgery. However, cognitive complaints are still a cause for concern, especially in memory and language skills. Neuroimaging studies have been conducted better to understand the relationship between morphological and cognitive changes. Diffusion tensor imaging (DTI) is a technique based on the diffusion of water in an anisotropic medium in three axes (x, y and z). It stands out for its ability to assess the integrity of the cerebral white matter with high reliability. Our study aimed to verify whether quantitative DTI metrics can provide predictive information on cognitive outcomes in patients with MTLE-HS undergoing surgery for seizure control. This study included right-handed adult patients with unilateral MTLE-HS. All underwent anteromesial lobectomy with amygdalohippocampectomy at an epilepsy specialized center (CIREP) located at the Clinical Hospital at Ribeirão Preto Medical School – University of São Paulo (HCFMRP-USP) between 2008 and 2018. We included clinical and demographic data, preoperative neuroimaging, and neuropsychological assessment before and after surgery. Also, we had healthy right-handed adults matched by sex and age to identify structural changes in DTI analysis. Our sample was composed by 107 individuals (ELTM-EH-E n=40; ELTM-EH-D n=39, Control n=28). Clinical and demographic data were homogeneous for all groups. Our results indicate that patients with left-sided HS present bilaterally with more widespread cerebral white matter alterations and a decline in memory skills for verbal content and language. Right-sided HS patients present alterations ipsilateral and experience improvement in language task performance. The tracts with the worst integrity indexes are forceps minor (Fminor), cingulum-angular bundle (CAB), cingulum-cingulate gyrus (CCG), anterior thalamic radiations (ATR), inferior longitudinal fasciculus (ILF), superior longitudinal fasciculus – temporal (SLFT), and uncinat fasciculus (UNC). In the left EH group, the ipsilateral ATR, CAB, and UNC shows a decline in FA

measurements in the postoperative period. In the right EH group, the ATR, CAB, CCG, ILF, and UNC have a reduction in FA measurements, while the contralateral UNC and CCG have increased this measure. Correlation data suggest better performance in cognitive tasks and better white matter integrity indices of the evaluated tracts. Groups that do not show a significant cognitive decline after surgery have worse tissue integrity indicators before surgery. The use of DTI techniques has the potential to detect structural differences and contribute to the cognitive prognosis of patients with ELTM-EH undergoing surgery.

Keywords: Epilepsy. Cognition. Neuroimage. Neurosurgery

Lista de figuras

Figura 1. Classificação dos tipos de crises pela ILAE	26
Figura 2. Classificação dos tipos de epilepsia pela ILAE.	27
Figura 3. Anatomia microscópica do hipocampo humano:	30
Figura 4. Classificação resumida de <i>outcome</i> pós operatório	31
Figura 5. Modelo de memória operacional	34
Figura 6. Modelos de memória	35
Figura 7: Ilustração do movimento aleatório da molécula de água em meio isotrópico (esquerda) e meio anisotrópico (direito).	39
Figura 8: Ilustração do elipsoide dentro de um voxel e os eixos direcionais referentes a autovalores e autovetores (esquerda) e modelo matemático do tensor (direita). ...	40
Figura 9. Equação utilizada para cálculo dos valores de anisotropia fracionada (FA).	41
Figura 10. Ilustração dos 18 tratos de substância branca analisados pelo TRACULA	53
Figura 11. Imagem demonstrando o acesso para realização da lobectomia temporal anteromesial com amígdalo-hipocampectomia e ressecção do polo temporal	54
Figura 12 Fórmula aplicada no cálculo do índice de mudança confiável	57
Figura 13 – Imagem de DTI dos tratos de substância branca UNC, ILF, ART, Fmajor, Fminor, CCG, CAB e SLFT.	65

Lista de gráficos

Gráfico 1 - Desempenho nos testes ML, BNT e RAVLT-T antes e após a cirurgia ...	63
Gráfico 2. Dados de média e desvio padrão de FA dos tratos avaliados.....	67
Gráfico 3. Dados de média e desvio padrão de FA dos tratos avaliados.....	67
Gráfico 4. Dados de média e desvio padrão de MD dos tratos avaliados	68
Gráfico 5. Dados de média e desvio padrão de MD dos tratos avaliados	68
Gráfico 6 Desempenho pré e pós operatório em Memória Lógica 1 entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa	75
Gráfico 7 Desempenho pré e pós operatório em Memória Lógica 2 entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa	75
Gráfico 8 Desempenho pré e pós operatório em Teste de Nomeação de Boston entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa	76
Gráfico 9 Desempenho pré e pós operatório em RAVLT-T: teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – score total entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa.....	77

Lista de tabelas

Tabela 1 - Dados clínicos de demográficos da amostra.....	61
Tabela 2 - Dados obtidos da avaliação neuropsicológica entre os períodos.....	62
Tabela 3 - Análise de DTI dos tratos de substância branca e comparação entre os grupos	66
Tabela 4 - Comparação dos dados de DTI entre períodos no grupo ELTM-EH-E	69
Tabela 5 - Comparação dos dados de DTI entre períodos no grupo ELTM-EH-D	69
Tabela 6 - Dados descritivos sobre os pacientes com ELTM-EH-E que	73
Tabela 7 – Dados dos escores brutos antes e após a cirurgia nos testes	74
Tabela 8 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no teste Memória Lógica 1 e grupo Controle.....	78
Tabela 9 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no teste Memória Lógica 2 e grupo Controle.....	79
Tabela 10 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no Teste de Nomeação de Boston e grupo Controle.....	79
Tabela 11 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no Teste de Aprendizagem auditivo-verbal de Rey e grupo Controle.....	80

Lista de siglas e abreviações

AD	Difusividade axial
AHS	Amígdalo-hipocampectomia seletiva
ARC	Fascículo arqueado
ATR	Radiação talâmica anterior
BNT	Teste de Nomeação de Boston
CA	Corno de Ammon
CAB	Feixe angular do cíngulo
CCG	Cíngulo
CIREP	Centro de Cirurgia de Epilepsia
CST	Trato corticoespinal
DG	Giro denteado
DTI	Imagem por tensor de difusão
DWI	Imagem ponderada em difusão
EEG	Eletroencefalograma
EH	Esclerose hipocampal
ELTM	Epilepsia de lobo temporal mesial
FA	Anisotropia fracionada
FAC	Fármacos anticrise
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FLAIR	<i>fluid attenuated inversion recovery</i>
GPH	Giro parahipocampal
HCFMRP-USP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo
IFOF	Fascículo fronto-occipital inferior
ILAE	Liga Internacional Contra Epilepsia
ILF	Fascículo longitudinal inferior
LTAM-AH	Lobectomia temporal anteromesial com amígdalo-hipocampectomia
MCP	Memória de curto prazo
MD	Difusividade média
MLP	Memória de longo prazo
MPRAGE	<i>Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo</i>

MSig	Melhora clínica significativa
PSig	Piora clínica significativa
RM	Ressonância magnética
RD	Difusividade radial
SMSig	Sem mudança clínica significativa
SNC	Sistema nervoso central
SLFP	Fascículo longitudinal superior – parietal
SLFT	Fascículo longitudinal superior – temporal
SLF	Fascículo longitudinal superior
TRACULA	<i>TRActs Constrained by UnderLying Anatomy</i>
UNC	Fascículo uncinado
vEEG	Vídeo eletroencefalograma
WMS-R	<i>Wechsler Memory Scale-Revised</i>
WAIS-R	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale Revised</i>

Sumário

1 Introdução	20
2 Fundamentação teórica	25
2.1 Epilepsia	25
2.1.1 Epilepsia de lobo temporal mesial associado a esclerose hipocampal.....	28
2.2 Funções cognitivas	32
2.2.1 Memória	33
2.2.2 Linguagem	35
2.3 Avaliação neuropsicológica e déficits cognitivos na ELTM-EH...	37
2.4 Ressonância Magnética.....	39
2.4.1 Imagem por tensor de difusão.....	39
2.5 Neuroimagem e cognição na ELTM-EH.....	43
3 Justificativa	47
4 Objetivos	49
4.1 Objetivos específicos	49
5 Materiais e métodos.....	51
5.1 Considerações éticas e formação dos grupos	51
5.2 Ressonância magnética.....	52
5.3 Imagem por tensor de difusão	52
5.4 Neurocirurgia	53
5.5 Avaliação neuropsicológica	54
5.5.1 Significância clínica do desfecho cognitivo após cirurgia	56
5.6 Dados clínico e demográfico.....	57
5.7 Análise estatística.....	58
6 Resultados	60
6.1 Participantes: dados clínicos e demográficos	60

6.2 Dados neuropsicológicos.....	61
6.3 Imagem por tensor de difusão	63
6.4 Correlações entre DTI e dados neuropsicológicos	70
6.4.1 Grupo ELTM-EH-E	70
6.4.2 Grupo ELTM-EH-D.....	71
6.5 Análises a partir dos grupos com base em RCI	73
6.5.1 Imagem por tensor de difusão.....	77
6.5.2 Correlações.....	81
7 Discussão	84
8 Conclusão	101
9 Referências.....	103

INTRODUÇÃO

1 Introdução

A epilepsia é definida pela Liga Internacional contra a Epilepsia (ILAE) como uma desordem cerebral crônica, caracterizada pela predisposição recorrente e duradoura do cérebro em gerar crises epiléticas e por suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais (FISHER et al., 2014). Estimativas recentes indicam que há mais de 70 milhões de pessoas com epilepsia no mundo, com maior prevalência em países subdesenvolvidos e representa 0,5% de toda a carga global de gastos com saúde (THIJS et al., 2019). O tratamento é comumente realizado através de farmacoterapia para controle de crises, entretanto, cerca de 35% dos pacientes podem não alcançar o resultado esperado por este método e tornam-se potenciais candidatos a neurocirurgia.

Dentre os diferentes tipos de síndrome epiléticas atualmente descritas, classificadas de acordo com os tipos de crises, tipo de epilepsia, etiologia e comorbidades, a epilepsia de lobo temporal mesial associado a esclerose hipocampal (ELTM-EH) é considerada o tipo de epilepsia farmacorresistente mais comum em adultos, entretanto, com bom prognóstico de crises após cirurgia (60-70% dos casos) (BAULAC, 2015). A lobectomia temporal anteromesial com amígdalo-hipocampectomia (LTAM-AH) é uma técnica cirúrgica bem estabelecida, consiste principalmente em desconectar estruturas do lobo temporal responsáveis pela origem das crises, sobretudo o hipocampo e amígdala (SCHALLER & CABRILO, 2016). Embora haja bons índices de controle de crises, as consequências cognitivas podem ser insatisfatórias (SHERMAN et al., 2011; GARGARO et al., 2013; BAXENDALE et al., 2018).

A avaliação das habilidades cognitivas envolve a aplicação de tarefas para conteúdo específico com base funcional e topológica, tem sido capaz de evidenciar prejuízos cognitivos em pacientes com ELTM-EH, inclusive para predizer déficits pós-operatório (ESCORSI-ROSSET et al., 2011). Os déficits relacionados a memória e linguagem são os mais amplamente evidenciados nessa população, principalmente pelo envolvimento de estruturas do lobo temporal no desempenho de tais funções (REYES et al., 2019; BAXENDALE et al., 2018). As alterações em outros domínios cognitivos, como atenção e funções executivas, são menos relatados e parecem estar mais relacionados ao uso de fármacos anticrise (FAC) (SHERMAN et al., 2011). As

variações entre desempenho pré e pós operatório podem ocorrer, entretanto, para verificar se uma intervenção implica ou não em uma mudança clinicamente significativa das habilidades cognitivas pode-se utilizar o cálculo do Índice de Mudança Confiável (RCI – *Reliable Change Index*), neste método o cálculo é realizado a partir da subtração do escore bruto após intervenção pelo escore antes da intervenção, dividido pelo erro padrão da diferença (AGUIAR et al., 2009). O método tem se mostrado eficaz na classificação de pacientes com epilepsia que apresentam declínio cognitivo significativo ou não após cirurgia (STASENKO et al., 2022).

Os avanços das técnicas de neuroimagem com o uso da ressonância magnética (RM) possibilitam o estudo de estruturas anatômicas do cérebro *in vivo* com alto grau de confiabilidade, atualmente é uma ferramenta fundamental para a compreensão de doenças cerebrais, identificação de lesões específicas e avaliação de respostas a determinados tratamentos (VAN GEUS et al., 1999; DESIKAN et al., 2006). Imagens com diferentes contrastes podem ser obtidas a partir da manipulação atômica de moléculas de água por meio de sinais de radiofrequência. A análise da substância branca cerebral tem sido aprimorada através do método que utiliza imagens ponderadas em difusão (DWI – *diffusion weighted imaging*), captadas com base no movimento aleatório termal da molécula de água em meio restrito (anisotrópico) (ALEXANDER et al., 2007).

Os dados obtidos na DWI podem ser calculados através de um tensor matemático para recriar os tratos de substância branca cerebral. Este método de modelagem dá origem ao termo “imagem por tensor de difusão” (DTI – *diffusion tensor imaging*), capaz de fornecer medidas de anisotropia fracionada (FA – *fractional anisotropy*), difusividade média (MD – *mean diffusivity*), difusividade axial (AD – *axial diffusivity*) e difusividade radial (RD – *radial diffusivity*). Não há índices padronizados de anisotropia ou difusividade que confirmem o estado saudável ou patológico do tecido cerebral, porém, espera-se que maiores índices de FA e menores índices de MD, AD e RD sejam encontrados em sujeitos sem lesões neurológicas. Essas medidas possibilitam a avaliação indireta dos níveis de mielinização, presença de edemas, injúrias axonais e densidade da fibra (ALEXANDER et al., 2007; WINSTON, 2012). As medidas mais amplamente utilizadas são FA e MD, os índices de AD e RD individualmente têm sido questionados quanto a sua interpretação sobre alterações estruturais (WHEELER-KINSHOTT & CERCIGNANI, 2009).

Os cálculos para recriar os tratos de substância branca podem ser realizados por método determinístico ou probabilístico e levam em consideração os valores de FA, medida esta que também representa o direcionamento preferencial da fibra nervosa por meio do índice de anisotropia (0 a 1). A partir de cada voxel em toda as sequências de imagens é possível calcular o direcionamento e recriar artificialmente os feixes axonais, entretanto, o método determinístico pode apresentar algumas limitações por não considerar a possibilidade de diferentes fibras nervosas cruzadas estarem presente dentro de um mesmo voxel. O método probabilístico surge para superar essa limitação, nesse processo o cálculo é feito com base na maior probabilidade de direcionamento da fibra nervosa com repetidos cálculos probabilísticos, levando em consideração orientações ligeiramente diferentes (SHLAIER et al., 2017). A segmentação das imagens pode ser realizada de maneira manual ou automatizada. O uso de métodos automatizados tem apresentado alto grau de confiabilidade, além do bom custo benefício envolvendo tempo e recursos humanos (DESIKAN et al., 2006; KREILKAMP et al., 2017).

Estudos tem utilizados a técnica de DTI para compreender alterações estruturais e também sua relação com os dados clínicos e neuropsicológicos em pacientes com ELTM-EH (MCDONALD et al., 2014; PUSTINA et al., 2014; ALIZADEH et al., 2019). Há estudos relacionando o Fascículo Uncinado (UNC), Fascículo Longitudinal Inferior (ILF), Fascículo Arqueado (ARC), Giro Parahipocampal (GPH), Cíngulo (CCG), Fascículo Fronto-Occipital Inferior (IFOF) e Fórnix a funções de memória e linguagem (MCDONALD et al., 2008; MCDONALD et al., 2014; REYES et al., 2019). Alguns estudos recentes têm evidenciado que a integridade de estruturas como UNC, ILF e IFOF em período prévio a cirurgia tem potencial de predizer déficits cognitivos em memória e linguagem (STASENKO et al., 2022; KAESTNER et al., 2022). Embora haja uma ampla compreensão da ELTM-EH com base em dados de neuroimagem, existe ainda uma carência de mais informações que subsidiem o uso clínico dessas técnicas para auxiliar no prognóstico cognitivos de pacientes candidatos a neurocirurgia.

Os diferentes desfechos cognitivos observados após intervenção cirúrgica continuam intrigando pesquisadores e os conceitos de adequação funcional e reserva funcional têm sido utilizados para entender essas variações (CHELUNE, 1995). A adequação funcional trata sobre o grau de funcionalidade do tecido a ser ressecado em suportar as funções cognitivas antes da cirurgia, maiores índices de funcionalidade

do tecido antes da ressecção podem estar associados a piores desfechos cognitivos. A reserva funcional refere-se à capacidade da região contralateral ao tecido ressecado em suportar as funções cognitivas. Estes conceitos foram propostos para explicar a relação entre os hipocampos (ipsilateral e contralateral) e o desfecho cognitivo (CHELUNE, 1995), entretanto, estudos de ressonância magnética funcional (MARCIE et al., 2004) e DTI (STASENKO et al., 2022) também utilizam desse conceito para tentar explicar as possíveis relações entre outras estruturas e funcionalidade cognitiva.

Nosso trabalho buscou identificar diferenças nos índices de integridade da substância branca cerebral em pacientes com ELTM-EH, através de método de DTI probabilístico automatizado chamado TRACULA (YENDIKI et al., 2011), antes e após a cirurgia, como também encontrar correlações entre estrutura e desempenho cognitivo entre os períodos. Em seguida, calculamos os índices de RCI naqueles pacientes que apresentaram mudanças significativas ($p < 0,05$) dos escores brutos em avaliação cognitiva após cirurgia. Posteriormente, comparamos as medidas de DTI entre os grupos que apresentam perda clinicamente significativa (PSig) ou sem mudança significativa (SMSig), a fim de buscar possíveis diferenças prévias que podem estar relacionadas às consequências cognitivas após cirurgia. Estas análises podem fornecer informações preditoras para o prognóstico cognitivo de pacientes com ELTM-EH submetidos a cirurgia.

FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2 Fundamentação teórica

2.1 Epilepsia

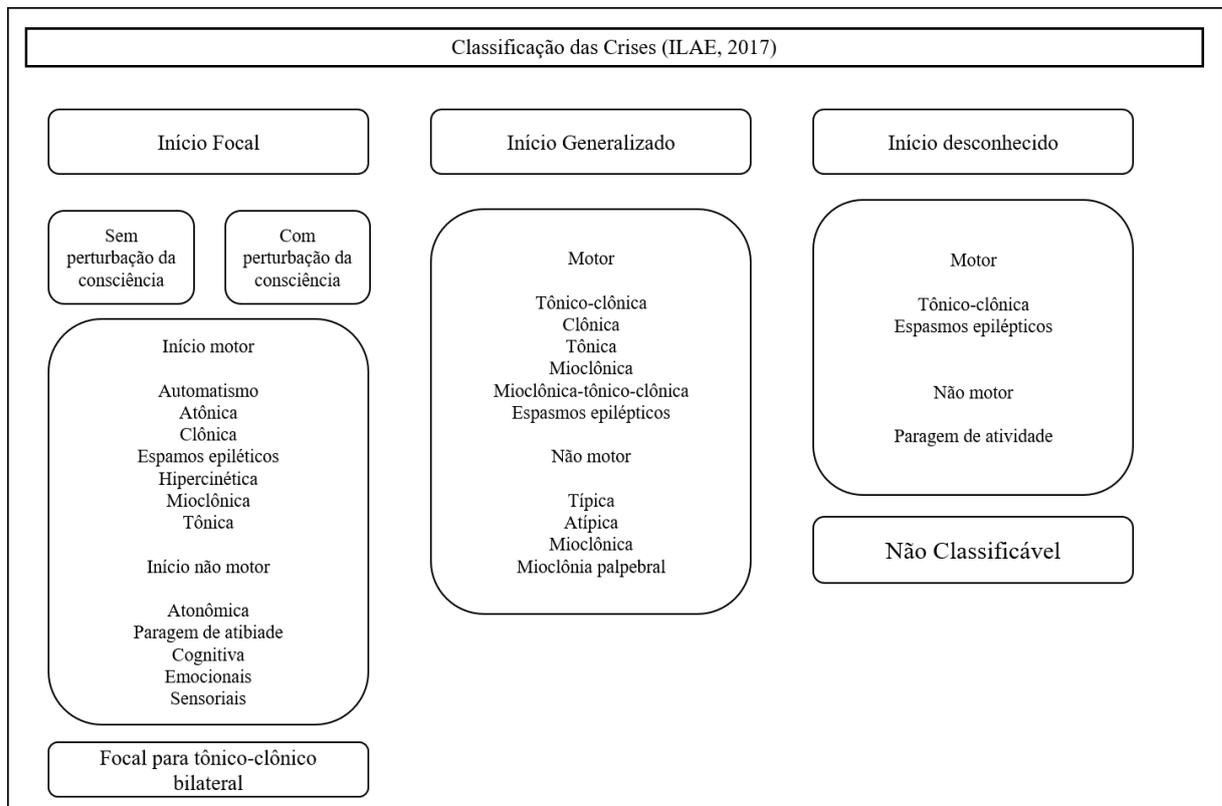
A epilepsia é definida como uma desordem crônica do cérebro caracterizada pela predisposição duradoura em gerar crises epiléticas, e também por suas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais. A crise epilética é uma ocorrência transitória de sinais e sintomas provocada por atividades neuronais anormais, excessivas e síncronas no cérebro (FISHER et al., 2014), que podem se manifestar apenas em regiões focais de um único hemisfério cerebral ou exteriorizar para o outro hemisfério e sinalizar uma atividade generalizada.

Atualmente, estima-se que mais de 70 milhões de pessoas em todo o mundo têm epilepsia, com mais de 5 milhões de novos casos diagnosticados a cada ano. A epilepsia é responsável por aproximadamente 0,5% da carga global de gastos com saúde, representa risco de morte prematura até três vezes maior quando comparados a pessoas sem esta desordem. Em países considerados desenvolvidos estima-se a incidência de 50 novos casos a cada 100 mil habitantes anualmente, nos países subdesenvolvidos o índice pode alcançar até 100 novos casos a cada 100 mil habitantes durante mesmo período (THIJS et al., 2019).

A Liga Internacional contra Epilepsia (ILAE - *Internacional League Against Epilepsy*) propõe que o diagnóstico de epilepsia pode ser realizado para os casos em que houve a ocorrência de 2 crises não provocadas em um intervalo maior a 24h entre elas, 1 crise não provocada + 60% de possível reincidência, ou o diagnóstico propriamente dito de uma síndrome epilética. As classificações das epilepsias são baseadas nos tipos de crises epiléticas, no tipo da epilepsia, sua etiologia e comorbidades envolvidas, que complementam um diagnóstico de síndrome epilética. A epilepsia pode ser considerada resolvida para aqueles indivíduos que permaneceram livres de convulsões nos últimos 10 anos, sem medicamento para controle de crises durante os últimos 5 anos, ou para aqueles com síndrome epilética dependente da idade e que não se encontram mais na faixa etária aplicável (FISHER et al., 2014).

As crises são classificadas de acordo com seu início, podem ser focais, generalizadas ou de início desconhecido, conforme exposto na **Figura 1**. As crises de início focal podem apresentar preservação ou não da consciência, apresentar um início motor ou não motor e se desenvolver de focal para tônico-clônica bilateral. A crise de início generalizado pode ser acompanhada de manifestações motoras tônico-clônica ou outras manifestações motoras, como também podem ser não motoras (ausência). Crises de início desconhecido podem também apresentar manifestações motoras e não motoras (FISHER et al. 2017). Existe também um tipo não classificável, nesta categoria estão os tipos de crise cuja informações insuficientes impossibilitam a localização dela em outra categoria. As crises podem ocorrer com frequência diária, semanal, quinzenal ou mensal, durante o sono ou vigília, sendo alguns dos principais fatores precipitantes: estresse, privação de sono e alterações hormonais relacionadas ao ciclo menstrual.

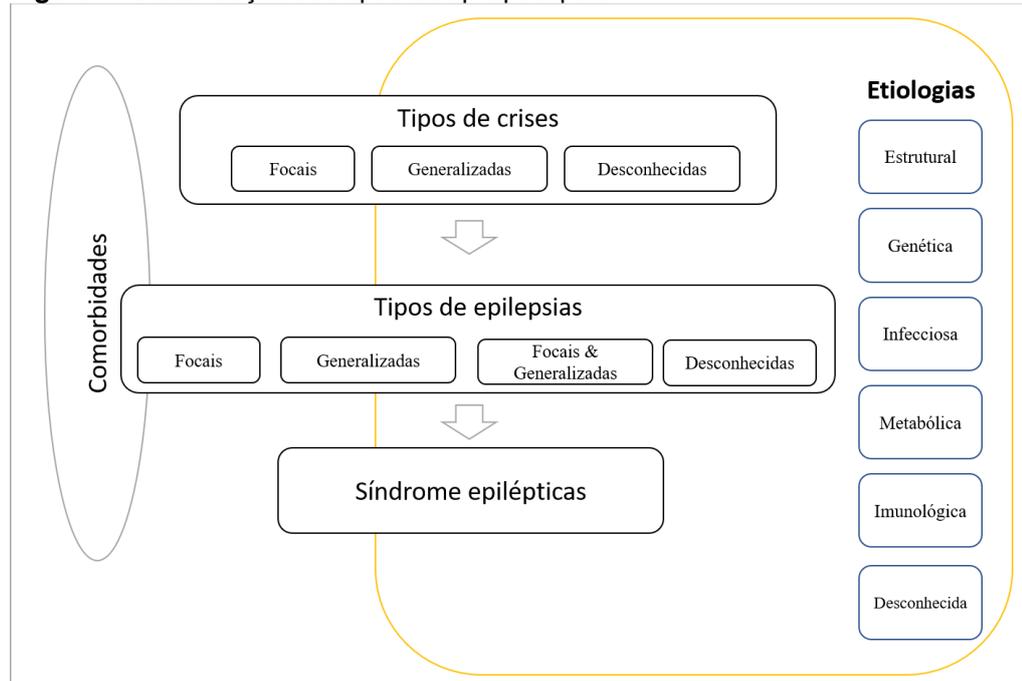
Figura 1. Classificação dos tipos de crises pela ILAE



Fonte: Adaptado de FISHER et al. (2017).

A classificação dos tipos de crises são um dos elementos fundamentais para a classificação de uma síndrome epiléptica, que é complementado pelo tipo de epilepsia, etiologia e comorbidades. Os tipos de epilepsias podem ser classificados como tipo focal, tipo generalizado, tipo focal e generalizado ou de tipo desconhecido (**Figura 2**) (SCHEFFER et al., 2017).

Figura 2. Classificação dos tipos de epilepsia pela ILAE.



Fonte: Adaptado de SCHEFFER et al. (2017).

As etiologias das síndromes epilépticas apresentam uma ampla variedade de causas, podem ser estruturais (lesão nítida ou má formação), genética (resultado direto de uma mutação genética conhecida ou presumida), infecciosa (incluem neurocisticercose, tuberculose, HIV, dentre outras), metabólica (oriundas de distúrbios metabólicos e alterações bioquímicas), imunológica (resulta de perturbação imunológica, como encefalites autoimunes) ou de causa desconhecida.

A classificação das epilepsias é um importante instrumento clínico para a tomada de decisão diante o indivíduo que manifesta crises epilépticas. As decisões médicas são pautadas com base na compreensão da síndrome epiléptica, incluindo a possibilidade de prever os tipos de crises mais prováveis de ocorrer naquele sujeito, a frequência, potenciais precipitantes e no prognóstico. A classificação auxilia também

na abrangência de possíveis comorbidades, como déficits cognitivos, distúrbios psiquiátricos e risco de mortalidade (SCHEFFER et al., 2017; FISCHER et al., 2017).

As comorbidades estão geralmente associadas a problemas de aprendizagem, psicológicos e comportamentais. O comprometimento funcional do sujeito varia de acordo com o tipo e gravidade da síndrome, pode haver o desencadeamento de problemas de aprendizagem sutis ou até mesmo alterações psiquiátricas. Em casos mais graves, ocorre déficits motores mais pronunciados, como deterioração da marcha ou paralisia cerebral (THIJS et al., 2019).

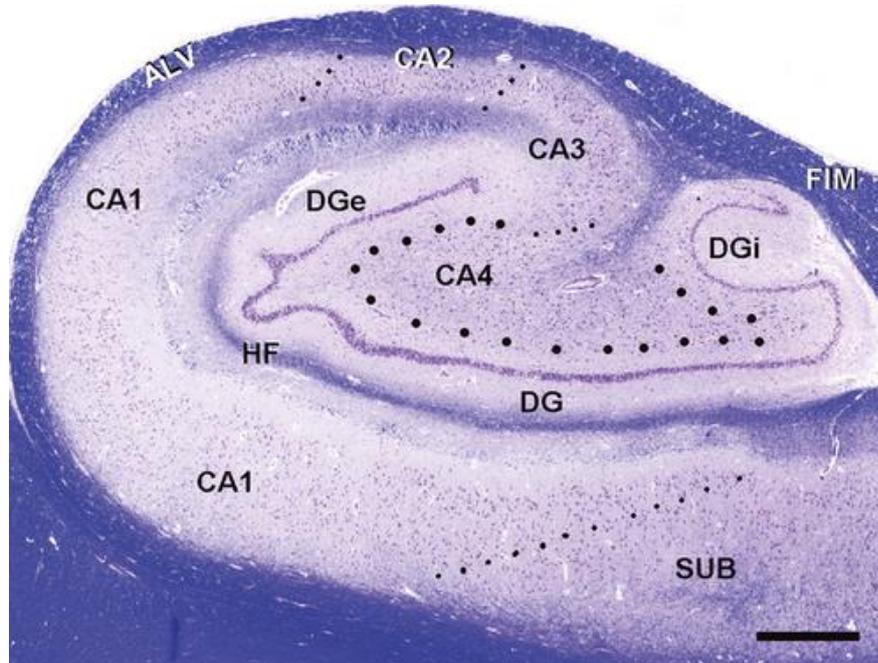
A farmacoterapia é o principal método terapêutico e apresenta um alto índice de controle de crises, estima-se que pode beneficiar 60% a 70% dos indivíduos com epilepsia. Os fármacos anticrise (FAC) atuam alterando a excitabilidade neuronal por meio de ações nos canais iônicos e na alteração de disponibilidade dos aminoácidos neurotransmissores. O objetivo dos FAC é corrigir a descarga excessiva e sincronizada de um grupo de neurônios sem impedir o funcionamento normal dos demais. De acordo com os mecanismos de ação desses fármacos é possível classificá-los em quatro grupos: aqueles que atuam nos canais de Na^+ , os que agem nos canais de Ca^{2+} , os que atuam modificando a transmissão GABAérgica e aqueles operam na transmissão glutamatérgica (MIOTTO et al., 2017).

Os casos de epilepsia não controlada com farmacoterapia, também classificadas como epilepsia farmacorresistente ou epilepsia refratária, são focos de preocupação para os profissionais da área da saúde. O impacto causado pela recorrência de crises pode influenciar negativamente no desenvolvimento neuropsicomotor do sujeito, comprometer a capacidade de aprendizagem, o desempenho das atividades laborais, a qualidade de vida, provocar alterações psicossociais, além de todo o estigma e incapacidades que podem impedir o indivíduo a se inserir no ambiente social, como também impactar a vida de terceiros (KWAN et al., 2010). A epilepsia com maior farmacorresistência em adultos é a epilepsia de lobo temporal mesial associado a esclerose hipocampal (ELTM-EH), que será abordada a seguir (BAULAC, 2015).

2.1.1 Epilepsia de lobo temporal mesial associado a esclerose hipocampal

A epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) é compreendida como uma desordem epiléptica com a recorrência de crises originárias em região mesial do lobo temporal, inclui principalmente o hipocampo e amígdala, entretanto, pode haver o envolvimento de regiões adjacentes como o córtex entorrinal, perirrinal e giro parahipocampal. Estimativas sugerem que ela pode representar aproximadamente 35% de todos os casos de epilepsias refratárias (TATUM, 2012; BAULAC, 2015).

A esclerose hipocampal (EH) é a anormalidade estrutural mais comum associada a ELTM farmacorresistente, constitui até 80% das epilepsias de lobo temporal. A classificação da EH, conforme proposto pela ILAE em 2013, pode ser categorizada em 4 tipos, sendo 3 para a EH e 1 para aquelas em que não há esclerose, apenas gliose. Na EH tipo 1, o segmento CA1 (Corno de Ammon) é mais gravemente afetado (perda celular > 80%), outros segmentos também apresentam perda significativa de células neuronais, afeta 30-50% dos neurônios piramidais em CA2, 30-90% dos neurônios em CA3 e 40-90% dos neurônios em CA4, o DG (giro denteado) é geralmente afetado pela perda de 50-60% de células granulares. A EH tipo 2 é caracterizada pela perda de células neuronais predominantes CA1 e gliose, este é um padrão de EH mais raro e atípico, lesões em outros subcampos muitas vezes não é realmente detectável por inspeção visual. A EH tipo 3 apresenta perda de células neuronais predominantes CA4 e gliose. O último tipo em que ocorre apenas gliose, a inspeção microscópica não revela perda celular significativa em qualquer uma das sub-regiões do hipocampo (BLÜMCKE et al., 2013). A **Figura 3** exposta adiante fornece ilustração da anatomia microscópica das sub-regiões do hipocampo.

Figura 3. Anatomia microscópica do hipocampo humano:

SUB, subiculum; CA1-CA4, setores do Corno de Ammon; DG, giro denteado com membros externos (DGe) e internos (DGi); HF, remanescente de fissura hipocampal; ALV, alveus; FIM, fimbria. Linhas pontilhadas circunscrevem limites anatômicos entre setores de CA. Barra de escala = 1.000 μ m. Fonte: BLÜMCKE et al. (2013)

Em pacientes com ELTM-EH é possível identificar, por meio de imagem por ressonância magnética (RM), a atrofia e aumento de sinal do hipocampo através das sequências T2 e FLAIR (*fluid attenuated inversion recovery*), como também a distorção da arquitetura interna e redução de sinal na sequência ponderada em T1 (FARID et al., 2012). O processo de desordem fisiológica percebido na ELTM-EH não é totalmente compreendida, porém, estudos identificam fatores precipitantes iniciais, com ocorrência geralmente antes dos 5 anos de vida e forte associação entre presença de crise febril ou afebril na infância e o desenvolvimento da síndrome epiléptica no início da segunda década de vida. Os indivíduos habitualmente ficam livre de crises durante a primeira década de vida, contudo, as crises surgem e se tornam cada vez mais frequente e resistentes ao tratamento com FAC, ao ponto que podem se tornar irremediáveis ao final da adolescência e início da vida adulta (BAULAC, 2015; SCHEFFER et al., 2017).

As características clínicas principais podem incluir a presença de aura, alteração da consciência, automatismos acompanhados ou não de sintomas motores ictal,

confusão pós ictal acompanhada de disfasia em casos de crises originárias em lobo temporal do hemisfério cerebral dominante para linguagem (BAULAC, 2015).

O tratamento cirúrgico para a ELTM-EH farmacorresistente é uma escolha segura, com bom índice de controle de crises e de poucas sequelas clinicamente importantes, embora haja preocupações em relação a déficits cognitivos (SHERMAN et al., 2011). Os pacientes candidatos à cirurgia são submetidos a avaliação multidisciplinar, isto inclui dados de história clínica, exame neurológico, monitorização por vídeo eletroencefalograma contínuo (vEEG), neuroimagem estrutural e funcional, avaliação neuropsicológica, psiquiátrica e social.

Conforme o objetivo principal da cirurgia é tornar o paciente livre da recorrência de crises e evitar o desenvolvimento de lesões no parênquima cerebral, há uma classificação proposta por Engel (ENGEL, 1993), que é amplamente utilizada para categorizar o controle de crises alcançados após a cirurgia. A seguir (Figura 4) uma versão resumida das categorias classificatórias.

Figura 4. Classificação resumida de *outcome* pós operatório

Classe 1: Livre de crises incapacitantes
Classe 2: Raras crises incapacitantes ("quase sem crises")
Classe 3: Melhora que vale a pena
Classe 4: Nenhuma melhoria que valha a pena

Fonte: adaptado de ENGEL (1993)

Em um estudo recente, pesquisadores compararam o desfecho do controle de crises a longo prazo em pacientes submetidos a duas diferentes abordagens cirúrgicas, a lobectomia temporal anteromesial com amigdalohipocampectomia (LTAM-AH) e a amigdalohipocampectomia seletiva (AHS). Foram encontradas evidências que a LTAM-AH tem melhores resultados (73,6% Engel 1) quando comparados a AHS (65% Engel 1) (PEREIRA et al., 2022). O objetivo principal da intervenção cirúrgica é cessar a recorrência de crises, entretanto, evidências indicam que as redes neurais envolvidas na zona epileptogênica podem estar além das estruturas mesiais, portanto, o controle de crise pode ser alcançando de maneira mais eficiente com cirurgia mais amplas. Por outro lado, quanto maior a ressecção do tecido cerebral maior a probabilidade de déficits cognitivos, principalmente em indivíduos

com melhores índices de preservação das habilidades cognitivas antes da cirurgia (GARGARO et al., 2013; ALEXANDRATOU et al., 2021).

As consequências neuropsicológicas ainda representam uma barreira para a possibilidade de cirurgias mais amplas a fim de alcançar maiores índices de controles de crises. Autores propõe conceitos que se referem a adequação funcional e reserva funcional para entender a relação entre integridade neurológica e cognição na epilepsia de lobo temporal. A adequação funcional refere-se a um possível declínio cognitivo significativo após cirurgia em pacientes com melhor desempenho na avaliação neuropsicológica antes da intervenção, enquanto a reserva funcional trata da capacidade de estruturas contralaterais em suportar as funções cognitivas (CHELUNE, 1995; SIDHU, et a., 2015; STASENKO et al, 2022). Sabendo que pacientes com funções cognitivas e estruturas cerebrais mais preservadas podem implicar em pior prognóstico cognitivo, entender melhor a relação entre integridade neurológica antes da cirurgia e funções cognitivas após intervenção pode fornecer informações importantes que contribuam no prognóstico.

2.2 Funções cognitivas

A cognição pode ser compreendida como a atividade mental capaz de interpretar e transformar informações (internas ou externas), adquiridas através de nossos sentidos e armazenadas na memória, que envolve processos de atenção, percepção, linguagem e comportamento (LEZAK et al., 2012). As funções cognitivas podem ser divididas em funções receptivas, aprendizagem e memória, pensamento e funções expressivas. O ser humano é capaz de compreender e interagir com o mundo e consigo próprio por meio do funcionamento desses sistemas, assim é possível planejar ações, solucionar problemas e fazer julgamentos.

A atenção, memória, linguagem e funções executivas, que compõem processos básicos para habilidades intelectuais, são os principais objetivos da avaliação neuropsicológica no contexto das epilepsias, entretanto, focamos nas funções de memória e linguagem pelo alto índice de déficits na ELTM-EH (BAXENDALE, 2018).

2.2.1 Memória

A memória pode ser compreendida como a capacidade de adquirir, armazenar e evocar informações, usualmente classificada com base no tempo de armazenamento, rotuladas como memória de curto prazo (MCP) ou de longo prazo (MLP). As principais descobertas sobre diferentes sistemas de memórias foram influenciadas pelo caso H.M., a história de um sujeito portador de epilepsia de lobo temporal com focos epileptogênicos bilaterais e submetido a uma cirurgia para remoção de estruturas mesiais temporais, que incluíram hipocampo, amígdala e giro parahipocampal. Após o procedimento, o cirurgião William Scoville percebeu que o paciente havia desenvolvido uma perda importante da capacidade de recordar eventos diários (amnésia anterógrada). A pesquisadora Brenda Milner coletou evidências que indicaram perda significativa na capacidade de armazenar e evocar informações em nível consciente, porém, com preservação na capacidade de adquirir novas habilidades motoras e procedurais. Este caso também ficou marcado pela contribuição que trouxe para começar a entender o papel do hipocampo na formação de novas memórias. Os estudos com pessoas amnésicas contribuíram e continuam a contribuir para a compreensão dos diferentes tipos de memórias e quais substratos neuroanatômicos podem estar envolvidos (SQUIRE, 2009; LEZAK et al., 2012).

Em relação a MCP, a proposta de classificar diferentes subsistemas nessa categoria foi concebida por BADDLEY (1992), que sugeriu o termo memória de trabalho, também conhecida como memória operacional. Primeiramente foi proposto três subsistemas: executivo central, laço fonológico e rascunho visuoespacial. O primeiro se refere ao sistema controlador da atenção e exibe capacidade atencional limitada, sendo responsável pelo processamento de tarefas cognitivas. Os outros dois subsistemas estão relacionados ao conteúdo dos estímulos que são processados, sendo o laço fonológico para processamento de informações verbais e o último para informações visuoespaciais. Ambos apresentam capacidade limitada e estão subordinados ao executivo central.

Posteriormente, ao perceber que informações fonológicas e visuais se combinavam de alguma maneira, o autor propôs o conceito de registro episódico, que também é guiado pelo executivo central e se refere a um sistema com capacidade limitada de armazenamento de informações multimodais, capaz de angariar

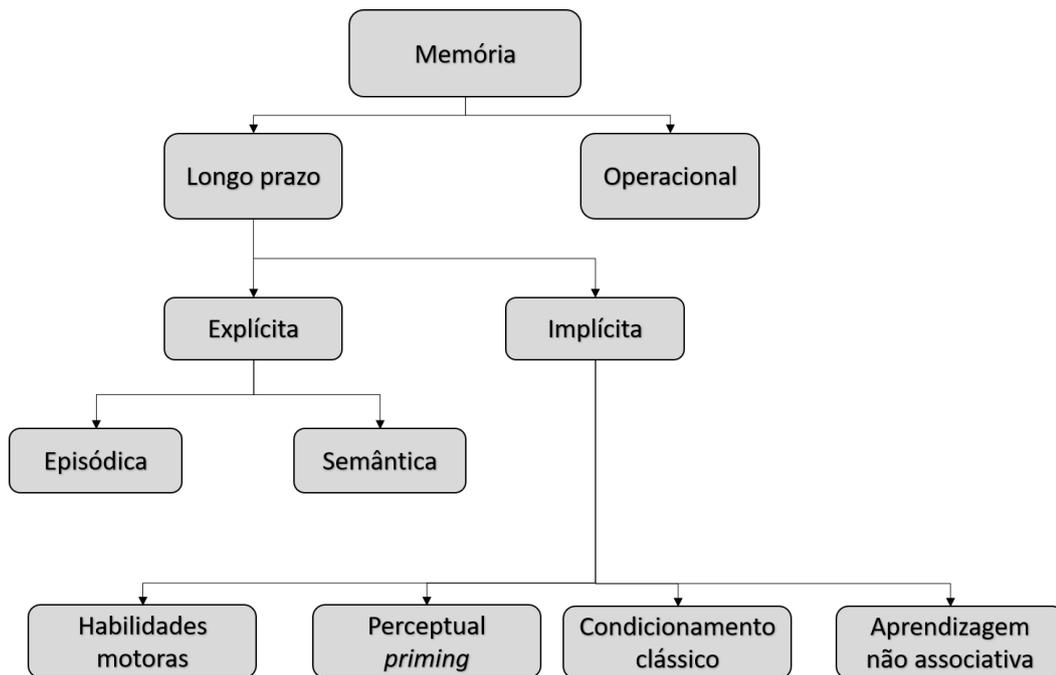
elementos provenientes dos outros dois subsistemas e também da MLP. Regiões neuroanatômicas têm sido associadas a funções de memória operacional, como o córtex pré-frontal envolvido no executivo central, o lobo parietal de hemisfério dominante para linguagem com a alça fonológica e o lobo parietal de hemisfério não dominante envolvido no esboço visuoespacial (LEZAK et al., 2012; MIOTTO et al., 2017).

Figura 5. Modelo de memória operacional



Fonte: MIOTTO et al. (2017)

O modelo de MLP abrange os conceitos de memória declarativa (explícita) e memória de procedimento (implícita). A memória declarativa está envolvida no armazenamento e evocação de informações relacionadas a fatos e acontecimentos, são acessadas de maneira consciente e podem ser tanto de conteúdo verbal quanto não verbal. Ela pode ser subdivida em episódica, quando envolve conteúdos autobiográficos, ou semântica quando relacionada a conteúdos conceituais. A memória implícita está relacionada a informações perceptomotoras adquiridas gradativamente, como habilidades motoras, aprendizagem não associativa, condicionamento clássico e *priming* (LEZAK et al., 2012; MIOTTO et al., 2017).

Figura 6. Modelos de memória

Fonte: adaptado de MIOTO et al. (2017)

A memória declarativa é a principal fonte de queixa clínica em pacientes com ELTM. Está envolvida na capacidade de recordar fatos e eventos, tem componentes anatómicos que podem estar localizados no hipocampo e córtex entorrinal, envolvendo também as conexões entre essas estruturas. As informações sensoriais polimodais de áreas primárias e de associação projetam primeiramente ao córtex entorrinal, em seguida para o giro parahipocampal e posteriormente ao hipocampo. Desse modo, lesões nessas áreas podem interromper a retransmissão de informações e comprometer o seu funcionamento (STOUB et al., 2019).

2.2.2 Linguagem

A linguagem representa a habilidade fundamental para a comunicação humana, que pode ocorrer através de gestos e símbolos, sendo eles visuais e sonoros. Esta habilidade engloba diversas funções, como produção oral, compreensão, nomeação, repetição, leitura, escrita e cálculo (MIOTTO, 2017). A localização neuroanatômica das funções da linguagem estão majoritariamente em hemisfério cerebral esquerdo, porém, para pessoas não destros esta localização pode

ser contralateral ou até bilateral, estima-se que padrões atípicos podem acontecer em até 30% dos casos de pessoas não destros. Os correlatos neuroanatômicos da linguagem mais conhecidos estão identificados principalmente no giro frontal inferior (área de Broca), giro temporal superior (área de Wernicke), o fascículo arqueado e o giro angular do lobo parietal (ESCORSI-ROSSET et al., 2011; MIOTTO et al., 2017).

Alguns sintomas percebidos em desordens de linguagem estão relacionados principalmente a compreensão e produção. A pobreza no entendimento de estímulo visual ou auditivo são as principais causas das desordens de compreensão. Em relação a produção, pode-se perceber déficits em encontrar palavra, pobreza da articulação da fala, perda de conteúdo gramatical ou sintáxico, produção não intencional de palavras, incapacidade para escrever, baixa fluência verbal, incapacidade de repetir o material apresentado auditivamente, entre outros. O termo afasia se refere a desordens de linguagem que podem estar relacionadas a fala, a escrita (agrafia) ou a leitura (alexia). Três grandes categorias são utilizadas para classificar as afasias: afasia fluente, afasia não fluente, afasia pura. Na afasia fluente ocorre a incapacidade de compreensão, apesar da capacidade de fala estar fluente (afasia de Wernicke, afasia de condução). A afasia não fluente está relacionada a incapacidade de produzir a fala, apesar da compreensão estar preservada (afasia de Broca, afasia expressiva). A afasia pura inclui alexia, agrafia e a própria incapacidade de ouvir ou repetir palavras, estes são distúrbios bem seletivos, como ser capaz de ler e não escrever, ou o contrário (KOLB & WHISHAW, 2015).

A habilidade de nomeação é uma das principais habilidades de linguagem deficitárias em pacientes com ELTM-EH, principalmente naqueles com foco epileptogênico a esquerda. O teste mais utilizado para avaliar esta habilidade é o Teste de Nomeação de Boston (BNT – *Boston Naming Test*), no qual o sujeito é solicitado a nomear objetos após confronto visual. Para o desempenho dessa tarefa, embora possa aparentar simples, demanda uma série de fatores como o reconhecimento do estímulo visual por meio de recrutamento de conceitos familiares, acesso ao significado por meio de sistema semântico, recuperação de representação lexical e planejamento motor para a articulação da linguagem (TREBUCHON-DA FONSECA et al., 2009; ESCORSI-ROSSET et al., 2011).

2.3 Avaliação neuropsicológica e déficits cognitivos na ELTM-EH

A avaliação neuropsicológica pode ter diferentes propósitos, tais como o diagnóstico, planejamento terapêutico, avaliação de tratamento aplicado, pesquisa, dentre outros (LEZAK et al., 2012). No contexto clínico da epilepsia, o propósito da avaliação envolve a mensuração da capacidade cognitiva atual do paciente, verificar os efeitos de FAC e outras medicações em relação a custo benefício cognitivo, gerar informações que contribua no diagnóstico, auxiliar no planejamento de intervenções cirúrgicas e programas de reabilitação cognitiva, inclusive a possibilidade de prever déficits cognitivos que possa vir a ocorrer após a cirurgia (BAXENDALE, 2018). Envolve a aplicação de tarefas para conteúdo específico, com base funcional e topológica.

Os prejuízos relacionados a memória e linguagem são os mais amplamente evidenciados e estudados na ELTM-EH, muito por conta do envolvimento de estruturas do lobo temporal nessas funções, principalmente o hipocampo para as funções mnésticas. Em pacientes submetidos a cirurgia em lobo temporal dominante é percebido déficits de memória para conteúdo verbal em até 44% dos casos, enquanto que a taxa de declínio de memória em pacientes submetidos a cirurgia em lobo temporal não dominante pode atingir cerca de 20% dos casos (SHERMAN et al., 2011), que pode ser explicado pelo envolvimento bilateral da região hipocampal nas funções mnésticas (STOUB et al., 2019)

Com relação a aspectos da linguagem, a habilidade de nomeação por meio do confronto visual ou descrição oral pode ser a de maior comprometimento em pacientes com ELTM-EH. Foi evidenciado que pacientes submetidos a cirurgia em hemisfério esquerdo sofrem maior prejuízo em habilidade de nomeação quando comparados àqueles que são submetidos a cirurgia em hemisfério direito. Além de demonstrar a alta porcentagem de pacientes que desenvolvem déficits de nomeação, o estudo também contribuiu para confirmar a alta sensibilidade do BNT em prever déficits de linguagem no pós operatório (ESCORSI-ROSSET et al., 2011).

A habilidade de nomeação pode apresentar uma taxa média de declínio em 34% dos casos em que a cirurgia é realizada em lobo temporal dominante, com quase nenhum ganho observado (apenas 4% dos casos) (SHERMAN et al., 2011). Além da integridade das áreas anatômicas do lobo temporal envolvidas na função da memória

e linguagem, a integridade da substância branca cerebral de papel integrativo pode estar associada ao desempenho da memória e linguagem em pacientes antes da cirurgia, principalmente o fascículo uncinado, fascículo arqueado e fascículo inferior longitudinal (REYES et al., 2019). Ativação mais bilateral de áreas associadas a linguagem e ativação menos regionalizada no hemisfério esquerdo também são mais comuns em pacientes com ELTM-EH a esquerda (SPRINGER et al., 1999; WEBER et al., 2006).

Em outros domínios, como atenção e funções executivas, as perdas são menos observadas e a cirurgia pode proporcionar mais benefícios que prejuízos. Em tarefa de fluência verbal para medir a capacidade de gerar palavras de uma determinada categoria, pesquisadores observaram perda média em 10% dos casos e ganhos em 27% dos pacientes submetidos a cirurgia em lobo temporal dominante, taxas relativamente semelhantes foram observadas em pacientes que passaram por cirurgia em lobo temporal não dominante. No desempenho em tarefas de flexibilidade mental e resolução de problemas não houve alterações importantes causadas pela cirurgia. A atenção, embora haja poucos estudos relatados, estes revelam um declínio de 6% em casos de cirurgia em lobo temporal dominante e 2% para casos de cirurgia de lobo temporal não dominante, enquanto que a atenção sustentada pode ter ganhos substanciais de quase 30% independente do lado da cirurgia (SHERMAN et al., 2011).

A verificação de déficits cognitivos significativos após intervenção cirúrgica é importante na compreensão do quanto a funcionalidade do indivíduo pode ser comprometida ou não. Dentre os possíveis métodos de verificação, o cálculo do Índice de Mudança Confiável (RCI – *Reliable Change Index*) tem sido capaz de identificar quais os sujeitos apresentam perda significativa (PSig), melhora significativa (MSig) ou sem mudança significativa (SMSig). Por meio da subtração dos escores brutos após cirurgia pelo escore antes da intervenção, divididos pelo erro padrão da diferença, é possível obter medidas que indicam o desfecho cognitivo. É compreendido da seguinte maneira: $PSig = < -1,96$; $MSig = >1,96$; $SMSig = >-1,96$ e $< 1,96$ (AGUIAR et al., 2009). Com isso, pode-se categorizar pacientes com o diagnóstico de uma mesma síndrome epiléptica em diferentes grupos de acordo com desfecho cognitivo após a intervenção cirúrgica (STASENKO et al., 2022).

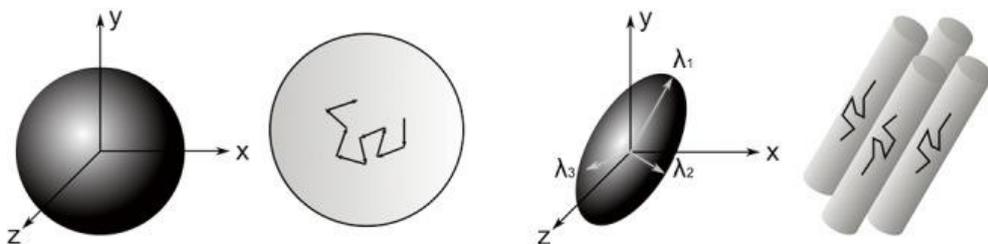
2.4 Ressonância Magnética

A imagem de ressonância magnética (RM) é uma ferramenta de diagnóstico que usa ímãs fortes e sinais de radiofrequência para coletar informações de núcleos atômicos de interesse dentro do corpo. A RM pode fornecer detalhes sobre estruturas anatômicas do cérebro com alto grau de confiabilidade, inclusive se tornou uma ferramenta essencial para o cuidado clínico de pacientes com doenças cerebrais e para verificar lesões específicas ou respostas a determinados tratamentos (VAN GEUS et al., 1999; DESIKAN et al., 2006).

2.4.1 Imagem por tensor de difusão

A RM possui um amplo espectro de mecanismos de contrastes que a torna uma ferramenta fundamental no diagnóstico e estudo da integridade do sistema nervoso central (SNC), principalmente aquelas baseadas na sinalização da difusibilidade da água. A imagem ponderada em difusão (DWI - *diffusion weighted imaging*) é baseada na difusão tecidual das moléculas de água em um meio livre (difusão isotrópica) ou restrito (difusão anisotrópica) e capaz de captar o direcionamento em três principais eixos (x, y e z), conforme **Figura 7** (WINSTON, 2012; ALEXANDER et al., 2007). A existência de barreiras no tecido do SNC, como mielina, neurofilamentos e membrana celular, faz com que o movimento da molécula de água seja assumido como um movimento anisotrópico orientado longitudinalmente.

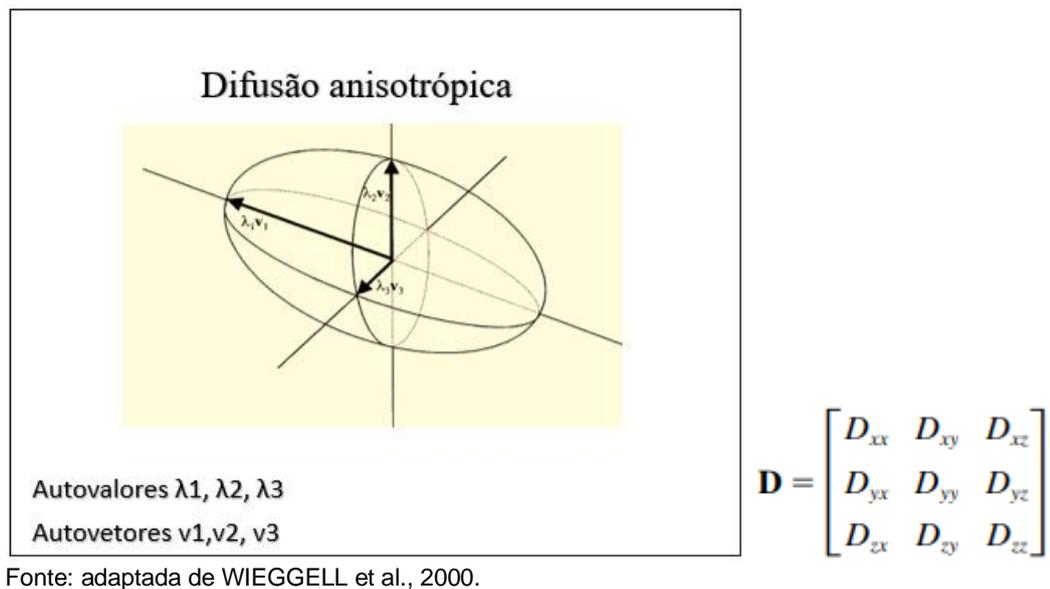
Figura 7: Ilustração do movimento aleatório da molécula de água em meio isotrópico (esquerda) e meio anisotrópico (direito).



Fonte: WISTON (2012)

Enquanto a DWI se refere ao contraste gerado, a imagem por tensor de difusão (DTI) consiste no método de modelagem dos conjuntos de dados obtidos na DWI. A partir de sequências específicas de pulsos de radiofrequência é possível verificar o direcionamento da fibra dentro de um voxel, que são captados pela perda de intensidade de sinal devido ao processo de difusão direcionado ao gradiente aplicado.

Figura 8: Ilustração do elipsoide dentro de um voxel e os eixos direcionais referentes a autovalores e autovetores (esquerda) e modelo matemático do tensor (direita).



Os autovalores (λ) representam o tamanho de cada eixo do elipsoide dentro de cada voxel, os autovetores (v) correspondem a orientação dos três eixos do processo difusivo dentro daquele espaço (**Figura 8**). Os autovalores são entendidos como $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$, portanto, os autovetores equivalentes indicam a maior probabilidade de direcionamento da difusão naquele voxel. Em relação aos autovetores, o v_1 corresponde ao direcionamento longitudinal, enquanto os v_2 e v_3 refletem o plano transversal.

Os autovalores e autovetores podem ser utilizados para compreender a configuração anatômica da substância branca cerebral. Existem quatro medidas utilizadas para entender a configuração do tecido, são eles: anisotropia fracionada (FA – *Fractional Anisotropy*), difusividade média (MD – *Mean Diffusivity*), difusividade axial (AD – *Axial Diffusivity*) e difusividade radial (RD – *Radial Diffusivity*). A FA está associada ao grau de anisotropia do movimento ao longo do axônio, os valores variam

entre 0 e 1. O cálculo dos valores de FA pode ser obtido conforme a fórmula exposta a seguir:

Figura 9. Equação utilizada para cálculo dos valores de anisotropia fracionada (FA).

$$\sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Fonte: SOARES et al., 2013

A MD é obtida através da média da soma dos autovalores, a AD é a representação de λ_1 e a RD corresponde à média da soma dos λ_2 e λ_3 . A interpretação dos dados de DTI exige cautela, pois, normalmente valores altos de MD e baixos de FA indicam danos a fibra nervosa devido ao aumento da difusão e perda de coerência em seu direcionamento preferencial, assim como podem estar associados a desmielinização e danos axonais, entretanto, isso pode variar conforme processos específicos de doença e condições de desenvolvimento (SOARES et al., 2013). A medida de MD é mais comumente utilizada na avaliação da substância branca, enquanto as medidas particulares de AD e RD têm sido questionadas. Autores utilizaram modelo sintético de cruzamento de fibras onde puderam demonstrar que alterações patológicas na microestrutura podem resultar em mudanças imprevisíveis na difusividade "axial" e "radial" medida, sem relação com a organização tecidual original subjacente (WHEELER-KINGSHOTT & CERCIGNANI, 2009).

Os cálculos de FA podem ser realizados de duas principais maneiras, pelo método determinístico ou método probabilístico. De maneira didática, o cálculo é feito a partir de cada voxel de todas as sequências de imagem e a "linha" formada pelo conjunto dos dados é assumido o direcionamento da fibra nervosa, isto possibilita a análise visual e quantitativa da configuração atual dos tratos. Na tractografia determinística a orientação da fibra é assumida com base no principal autovetor (BASSER et al., 1994), porém, a diferença entre o tamanho do voxel (entre 1 e 5 mm) em comparação ao tamanho das fibras (diâmetro axonal em torno de 1-30 μ m) pode apresentar limitações na caracterização das fibras, principalmente quando é levado em consideração a possibilidade da presença de várias fibras dentro de um voxel, que podem ser negligenciadas neste método. O método probabilístico surge a fim de

superar essas limitações, através dele é possível fazer o rastreamento da fibra baseado nas várias orientações de difusão dentro de um voxel e na maior probabilidade de direção. As fibras são rastreadas através de repetidos cálculos de probabilidades com orientações ligeiramente diferentes, proporcionando uma maior sensibilidade na detecção (SHLAIER et al., 2017).

A segmentação dos tratos de interesse para estudo e pesquisa podem ser feitos através de método manual ou automatizado. Técnicas de tractografia manual demandam um operador treinado capaz de identificar as características anatômicas das regiões de interesse com certa precisão, porém, isto pode significar uma limitação prática pela ausência e disponibilidade de pessoas capacitadas (KREILKAMP et al., 2017). Inclusive para um pesquisador com experiência neuroanatômica, isto pode ser um trabalho árduo, pois é necessário interagir manualmente com a imagem a fim de delimitar o caminho por onde a fibra de substância branca se projeta, esses ajustes geralmente são feitos por tentativa e erro, conforme o cruzamento de fibras ocorrem em determinadas regiões. Este método pode levar a um maior consumo de tempo no estudo dos tratos e também pode comprometer a confiabilidade dos resultados. A fim de superar essas limitações, um método de segmentação automatizada dos maiores tratos de substância branca, por meio de tractografia probabilística com base em informações anatômicas a priori, foi desenvolvido sob o nome de TRACULA (*TRActs Constrained by UnderLying Anatomy*) (YENDIKI et al., 2011).

Esta ferramenta foi utilizada em estudo de pacientes com epilepsia de lobo temporal e se mostrou adequada na identificação de diferenças estruturais quando comparados a um grupo controle. Em pacientes com foco epileptogênico em hemisfério esquerdo foi percebido alterações no fascículo longitudinal inferior (ILF), fascículo uncinado (UNC), fascículo longitudinal superior (SLF) e cíngulo (CCG) mais difundidas, enquanto aqueles com o foco em hemisfério direito apresentaram diferenças em regiões ipsilaterais. O estudo teve objetivo de identificar relações entre essas alterações e dados clínicos, como idade de início das crises, duração e frequência (KREILKAMP et al., 2017). Embora o TRACULA apresente eficiência na detecção de alterações estruturais, há uma carência de estudos com esta ferramenta que visam identificar correlações entre configuração da substância branca cerebral e desfecho cognitivo em pacientes com ELTM-EH.

2.5 Neuroimagem e cognição na ELTM-EH

Os déficits cognitivos evidenciados em pacientes com ELTM-EH têm sido relacionados a uma série de causas, como fatores clínicos e anormalidades neurobiológicas. No que se refere a integridade neurológica dos pacientes, estudos de neuroimagem ganharam força nas últimas décadas devido ao desenvolvimento de novas técnicas baseadas em diferentes contrastes, o que facilita a identificação e mensuração de diferentes estruturas cerebrais *in vivo*.

Em um estudo combinando o uso de RM estrutural, DTI e avaliação neuropsicológica, os resultados mostram sensibilidade em evidenciar alterações microestruturais e prejuízo de memória verbal. Os achados mais importantes indicam aumento de MD do ILF esquerdo e da substância branca entorrinal esquerda associado a prejuízo de memória verbal. Os autores sugerem uma importância maior da integridade da substância branca do lobo temporal esquerdo e não somente a integridade do hipocampo ipsilateral (MCDONALD et al., 2014).

Soliman e colaboradores (2018) utilizaram a DTI para explorar alterações microestruturais e buscar relações com memória declarativa. Os resultados indicam que todos os pacientes com epilepsia exibiram déficits de memória, aqueles com foco epileptogênico a esquerda exibiu déficits para conteúdo verbal, enquanto pacientes com foco a direita demonstraram prejuízo para conteúdo não verbal. Em pacientes com foco a esquerda, o giro parahipocampal, fascículo longitudinal superior (SLF), UNC e Fórnix, todos em hemisfério esquerdo, apresentaram correlações significativas com o desempenho em memória para conteúdo verbal. Os pacientes com foco a direita apresentaram correlação significativa apenas com o fascículo longitudinal inferior direito e memória declarativa não verbal.

As redes de linguagem têm recebido importante atenção em pesquisas envolvendo a DTI e tratos de substância branca, principalmente o fascículo arqueado, UNC, ILF e fascículo fronto-occipital inferior (IFOF). O fascículo arqueado esquerdo e direito apresentam fortes correlações com o desempenho em habilidade de nomeação por confronto visual (MCDONALD et al., 2008). Esses dados são proporcionais a estudos que demonstram contribuições do hemisfério direito para o processamento linguístico (POWELL et al., 2007) e com estudos sugerindo reorganização parcial da linguagem para o hemisfério direito em alguns pacientes com ELTM esquerdo após

cirurgia (PUSTINA et al., 2014). Apesar das correlações frontotemporais da matéria branca com a habilidade de nomeação, PUSTINA e sua equipe (2014) não encontrou associação entre comprometimento do trato de fibras e comprometimentos de fluência fonêmica em sua amostra de pacientes. Em contrapartida, WANG e colaboradores (2010) utilizaram uma abordagem baseada em voxel e descobriram que valores baixos de FA em regiões do lobo frontal esquerdo e do lobo occipital direito estavam associadas a déficits de fluência semântica em pacientes com ELTM.

Os estudos que buscam evidenciar preditores que auxiliem no prognóstico de pacientes candidatos a cirurgia têm focado mais em prever o controle de crises (ALIZADEH et al., 2019). Em relação aos desfechos clínicos, não foi observada diferença significativa em nenhuma parcela consolidada dos pacientes com epilepsia de lobo temporal que responderam ao tratamento cirúrgico *versus* aqueles que não responderam. No entanto, alterações significativas são observadas em pacientes que não obtêm o cessamento de crises pós cirurgia quando se olha para a densidade do trato das seguintes parcelas de substância branca: polo temporal ipsilateral, *pars opercularis* ipsilateral, porção do lobo parietal inferior ipsilateral e polo frontal contralateral (ALIZADEH et al., 2019).

Um estudo recente procurou evidenciar possíveis associações entre assimetria da substância branca em região do lobo temporal pré operatório e declínio da memória verbal e não verbal após cirurgia. Os pesquisadores avaliaram os dados de FA do ILF, UNC, giro parahipocampal (GPH) e córtex entorrinal. Os resultados indicam uma forte possibilidade de predição de declínio da memória verbal de evocação tardia com base na assimetria do volume hipocampal e valores de FA da região entorrinal (STASENKO et al., 2022).

Outro estudo recente buscou evidenciar a correlação entre DTI probabilística e habilidade de linguagem em pacientes com epilepsia de lobo temporal (KAESTNER et al., 2022). Os autores focaram em área basal temporal envolvida na função de linguagem, no caso o giro fusiforme, ILF e IFOF. Os grupos com epilepsia apresentaram desempenho rebaixado em avaliações de linguagem no período pré cirúrgico, tanto para o BNT quanto para o *Auditory Naming Test*, independente da lateralidade do foco epileptogênico. No pós operatório, somente os pacientes submetidos a cirurgia de lado esquerdo apresentaram declínio no *Auditory Naming Test*, mas não em BNT. Os resultados pós cirúrgicos evidenciaram relação somente entre o BNT e giro fusiforme direito. Os pesquisadores encontraram alguns outros

resultados sugerindo uma relação entre maior integridade de substância branca com menor declínio nos testes, entretanto, os dados não mostraram significância após correção FDR (*False Discovery Rate*).

Uma pesquisa conduzida por GARCÍA-PALLERO e colaboradores (2020) buscou evidenciar a possibilidade preditiva de déficits de memória por meio da análise de substância branca cerebral. Embora as métricas de DTI indiquem a relação entre maiores valores de FA e menores valores de MD com maior integridade da substância branca, os pesquisadores encontraram correlações entre menores valores de MD e maiores valores de FA com menores escores em avaliação de memória. Este estudo, embora tenha incluído um pequeno número de participantes, sugere que déficits cognitivos possam ser evidenciados não somente pela queda de FA e aumento de MD, mas também pelo inverso e em regiões contralaterais.

Os estudos de neuroimagem e cognição na ELTM-EH apresentam importantes informações a respeito de alterações anátomo-funcionais nessa população. Embora o estudo recente de STASENKO e colaboradores (2022) tenha utilizado métodos de tractografia probabilista automatizada, o objetivo dos pesquisadores foi evidenciar a associação entre apenas a habilidade de memória de longo prazo e uma quantidade limitada de estruturas, principalmente na tractografia em que foram selecionados apenas o UNC e ILF. O mesmo pode ser observado nos estudos de KAESTNER e sua equipe (2022), que avaliou um número reduzido de regiões e apenas habilidade de linguagem. Em contra partida, o estudo de GARCÍA-PALLERO e colaboradores (2020) incluiu um maior número de estruturas, entretanto, a quantidade de participantes da amostra e o método determinístico pode representar limitações, embora os resultados sejam de suma importância para compreender a heterogeneidade das alterações estruturais e suas possíveis consequências cognitivas após cirurgia.

A possibilidade de ocorrer déficits cognitivos representa uma “barreira” para as cirurgias mais amplas, compreender melhor as suas configurações e buscar indicadores que possam contribuir no prognóstico cognitivo é de suma importância clínica. O nosso trabalho visa avaliar se a tractografia probabilística automatizada utilizando o TRACULA são capazes de evidenciar configurações neuroanatômicas que expliquem o desfecho cognitivo de pacientes com epilepsia focal de difícil controle.

JUSTIFICATIVA

3 Justificativa

A ELTM-EH é uma condição clínica que, embora tenha bons índices de remissão das crises com tratamento cirúrgico, déficits cognitivos importantes podem surgir e ocasionar comprometimento na vida do paciente, isto inclui prejuízos pessoais, sociais e econômicos. A fim de contribuir cada vez mais com informações para o prognóstico cognitivo, a utilização de dados de neuroimagem oferece o potencial de evidenciar medidas que possam explicar alterações cognitivas e auxiliar na tomada de decisão cirúrgica.

A insuficiência de evidências sobre a DTI como um fator preditivo no declínio cognitivo pós-operatório em pacientes com ELTM-EH torna inviável a utilização desta técnica como um protocolo pré-operatório. Utilizar um método automatizado de DTI probabilístico com informações anatômicas a priori tem o potencial de contribuir para o aprimoramento das hipóteses prognósticas sobre o desfecho cognitivo, sem a necessidade de demandar tempo e treinamento exaustivo para a operação das ferramentas de análise.

Portanto, acreditamos ser necessário analisar se as métricas quantitativas de DTI da substância branca por método probabilístico automatizado podem evidenciar medidas preditoras do prognóstico cognitivo em pacientes com ELTM-EH.

OBJETIVOS

4 Objetivos

Analisar dados de avaliação neuropsicológica pré e pós operatório em pacientes com ELTM-EH com base na lateralização da EH, avaliar e comparar a integridade da substância branca em período pré e pós operatório dos grupos ELTM-EH e de um grupo Controle (sem cirurgia), correlacionar os dados neuropsicológicos e de neuroimagem em pacientes com ELTM-EH. Posteriormente, aplicar o método RCI em pacientes que apresentarem declínio cognitivo após cirurgia, classificar os grupos entre P_{Sig}, S_MSig ou M_{Sig} e comparar as métricas de DTI e identificar possíveis correlações com dados neuropsicológicos.

4.1 Objetivos específicos

- Analisar a diferença do desempenho cognitivo entre os grupos de pacientes com ELTM-EH e entre os períodos pré e pós operatório.
- Realizar análise automatizada de tractografia probabilística dos grandes tratos de substância branca cerebral em pacientes com ELTM-EH e em um grupo controle. Comparar os dados de neuroimagem entre os grupos com epilepsia e grupo controle e evidenciar possíveis diferenças das configurações neuroanatômicas de cada grupo.
- Investigar possíveis correlações entre dados de neuroimagem com o desempenho cognitivo dos pacientes com ELTM-EH.
- Identificar os diferentes sujeitos que possam apresentar déficits cognitivos clinicamente significativos no pós operatório pelo método RCI e classifica-los de acordo com P_{Sig}, S_MSig e M_{Sig}.
- Analisar diferenças dos dados de DTI dos diferentes grupos classificados pelo método RCI e grupo controle, para detectar diferenças estruturais entre os pacientes de cada grupo. Posteriormente, identificar correlações entre dados de DTI e avaliação neuropsicológica dos grupos P_{Sig}, M_{Sig} e S_MSig, a fim de evidenciar fatores que possam fornecer explicações sobre o desfecho cognitivo após cirurgia.

MATERIAIS E MÉTODOS

5 Materiais e métodos

5.1 Considerações éticas e formação dos grupos

Neste estudo retrospectivo foram analisados pacientes adultos (>18 anos) com ELTM-EH farmacorresistente, avaliados no Centro de Cirurgia de Epilepsia (CIREP) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), entre os anos de 2008 e 2018. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (CAAE 123457319.7.0000.5440).

Os indivíduos incluídos neste estudo atenderam aos seguintes critérios: atrofia ou aumento de sinal do hipocampo compatível com EH unilateral na RM pré-operatória; ter sido submetido lobectomia anteromesial com amígdalo-hipocampectomia; ter realizado avaliação neuropsicológica pré e pós operatória e avaliação por RM nas sequências 3DT1 e Reg_DTI pré-operatório, podendo ter ou não avaliação por RM pós operatória. Aqueles que não conseguiram, por qualquer razão, serem submetidos a avaliação neuropsicológica em algum dos períodos, apresentaram patologia dupla detectada pelos métodos de investigação disponíveis (clínico, eletrofisiológico, neuroimagem), possuir imagem degradada por artefatos ou não dispor de avaliação por RM pré operatória em algumas das sequências necessárias foram excluídos do estudo.

Os pacientes foram divididos primeiramente em grupos de acordo com o lado da EH: direita e esquerda. Posteriormente, os pacientes que evidenciaram mudança significativa em alguma função cognitiva ($<0,05$) após cirurgia, foram categorizados em PSig, SMSig ou MSig de acordo com o teste. Foram incluídos sujeitos sem doença neurológica (grupo controle) pareados por idade e sexo para comparação dos dados de neuroimagem, coletados em um banco de dados do LAPIR (Laboratório de Processamento de Imagens e Informática Radiológica).

5.2 Ressonância magnética

As imagens de ressonância magnética foram obtidas através de scanner de 3T modelo Achieva (Philips Medical Systems) e bobina de cabeça de 8 ou 32 canais. A sequência do tipo MPRAGE (*Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo*) aplicada para obter imagens anatômicas de alta resolução (3DT1) utiliza os seguintes parâmetros: TR/TE = 2500/3.2 ms, 7.0 ms espaçamento do tempo de eco, 900 ms tempo de inversão, tamanho do voxel = $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$, ângulo de giro = 8° , Campo de visão = $240 \times 240 \text{ mm}^2$, e 160 cortes. As imagens são ponderadas com base no tempo de relaxação longitudinal (ponderada em T1) e utilizadas para segmentar regiões anatômicas de cada sujeito, que servem como parâmetro para a segmentação automatizada na ferramenta TRACULA.

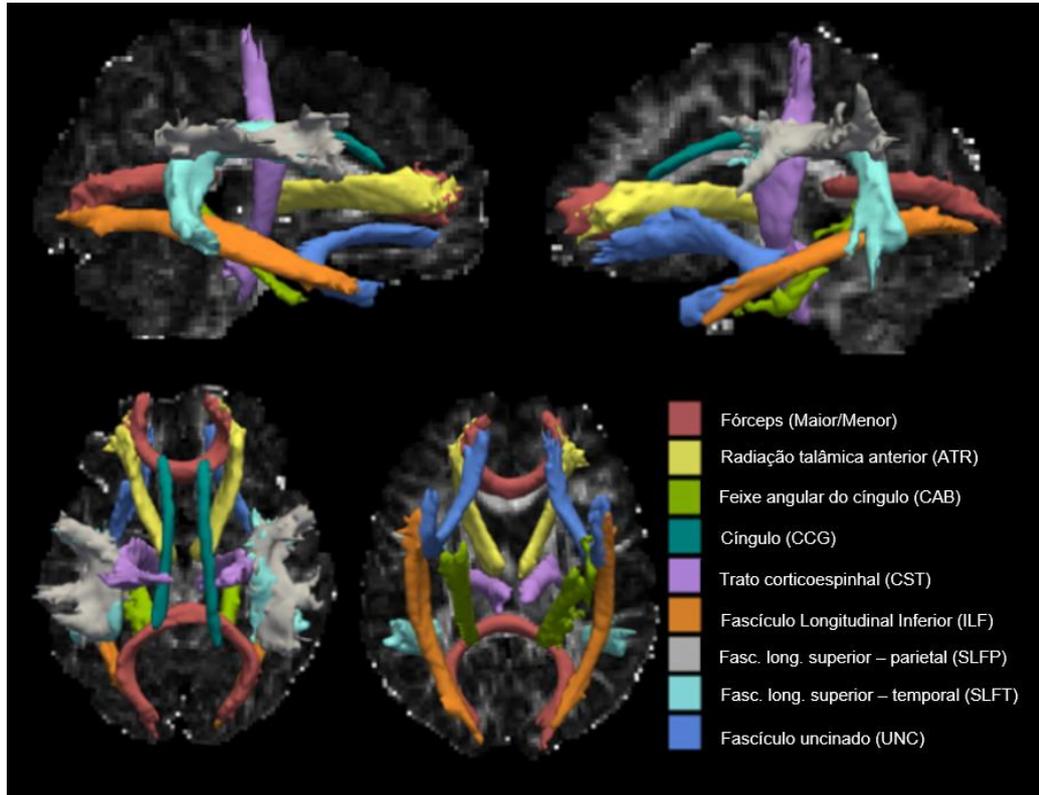
A obtenção de imagens ponderadas em difusão utilizou os seguintes parâmetros: TR/TE = 9300/54 ms, tamanho do voxel = $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$, fator EPI = 67, Campo de visão – $256 \times 256 \text{ mm}^2$, matriz de aquisição = 128×128 pixels, 60 cortes, 33 volumes, 32 com gradientes de difusão $b=1000 \text{ s/mm}^2$ e um com $b=0$, e overplus=no.

5.3 Imagem por tensor de difusão

A ferramenta para análise probabilística global dos maiores tratos de substância branca utilizada neste trabalho é conhecida como TRACULA (TRActs Constrained by UnderLying Anatomy) e faz parte do software FreeSurfer (surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/Tracula), disponível gratuitamente. Assim como o FreeSurfer, o TRACULA utiliza conhecimento prévio sobre as posições relativas das vias de matéria branca em relação as suas estruturas anatômicas circundantes. Através da combinação da tractografia probabilística, atlas de substância branca e segmentações estruturais obtidas no processamento *recon-all* em imagens 3DT1 pelo FreeSurfer, são obtidos dados de FA, MD, AD e RD em 18 tratos (**Figura 10**), sendo dois no corpo caloso (Fórceps Maior e Fórceps Minor) e oito bilaterais: trato corticoespinhal (CST), fascículo longitudinal inferior (ILF), radiação talâmica anterior (ATR), feixe angular do cíngulo (CAB), cíngulo (CCG), fascículo longitudinal superior – parietal (SLFP), fascículo longitudinal superior – temporal (SLFT), fascículo

uncinado (UNC). A descrição do método utilizado pode ser encontrada em CHIARI-CORREIA (2021). Em nosso estudo utilizamos apenas as medidas de FA e MD, não utilizamos as medidas de AD e RD separadamente.

Figura 10. Ilustração dos 18 tratos de substância branca analisados pelo TRACULA



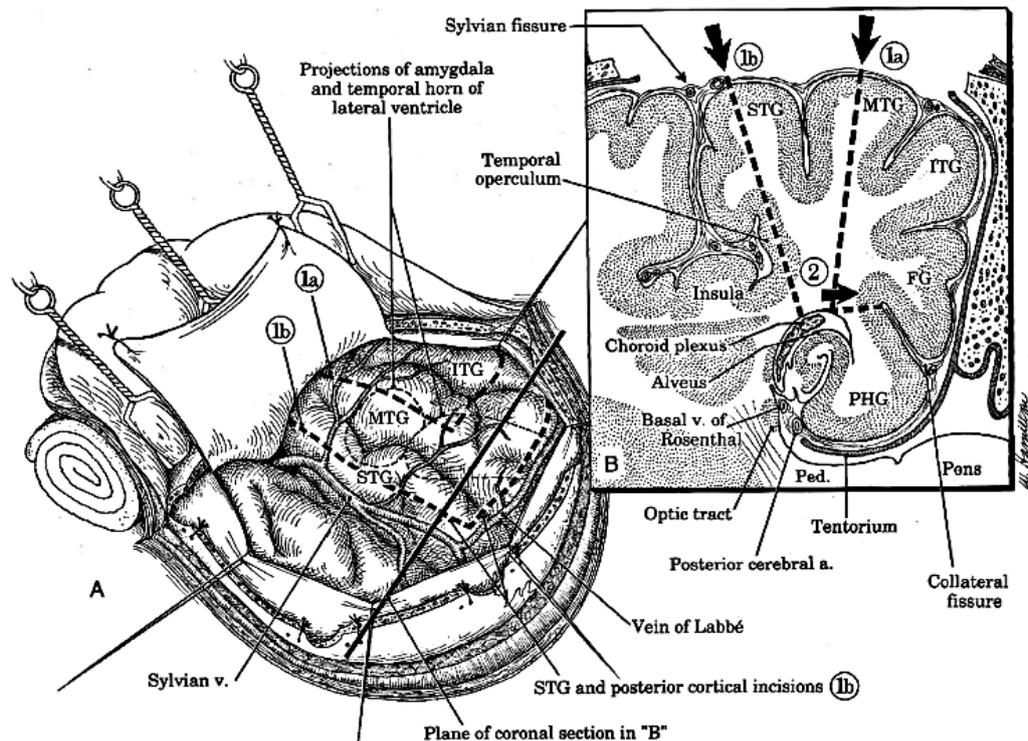
Fonte: traduzido de SØLSNES et al. (2016)

5.4 Neurocirurgia

A cirurgia realizada nos pacientes foi a lobectomia anteromesial com amigdaló-hipocampectomia. Os passos técnicos da cirurgia (**Figura 11**) incluem: incisão do tipo “question mark” em área temporal, remoção do giro temporal médio e inferior (extensão de 4 cm da fossa média). Após identificação do límem do lobo temporal localizado no nível do sulco circular inferior da ínsula, faz-se a visualização do hipocampo e amígdala. Em seguida é realizada a dissecação *in bloc* de dois terços da amígdala, a fim de identificar a fímbria, posteriormente ocorre a desconexão do corpo do hipocampo de aproximadamente 2,5cm e incisão da fímbria na extensão do hipocampo com o objetivo de expor a superfície pial do parahipocampo localizado na

fissura coroidea. Após visualização do plexo arterial hipocampal, faz-se a incisão subpial do parahipocampo e retirada em bloco do hipocampo. A descrição da técnica pode ser encontrada em PEREIRA-DALIO (2018).

Figura 11. Imagem demonstrando o acesso para realização da lobectomia temporal anteromesial com amígdalo-hipocampectomia e ressecção do polo temporal



(A) exposição do lobo temporal na porção lateral. (B) segmento coronal por meio do lobo temporal direito, vista posterior-anterior. (1a) incisão no giro temporal médio (MTG), a fim de alcançar o corno temporal do ventrículo lateral. (1b) incisão no giro temporal superior (STG), para acesso ao corno temporal do ventrículo lateral. a: artéria; FG: giro fusiforme; ITG: giro temporal inferior; Ped: pedúnculo; PHG: giro parahipocampal; v: veia. Fonte: HAMILTON & GROSSMAN *apud* PEREIRA-DALIO (2018)

5.5 Avaliação neuropsicológica

Todos os pacientes incluídos no estudo passaram por avaliação neuropsicológica, conforme protocolo do CIREF. A avaliação ocorre em período pré operatório e aproximadamente seis meses após a cirurgia. Dentre os testes neuropsicológicos rotineiramente utilizados, o nosso trabalho incluiu:

Memória Lógica 1 e 2 (*Wechsler Memory Scale – Revised – WMS-R*): teste tem por objetivo avaliar a capacidade de memória declarativa verbal imediata e tardia para um

trecho semanticamente complexo. Consiste na leitura de duas estórias, após a leitura de cada estória o sujeito é solicitado a evocar o conteúdo imediatamente (ML1 - Memória Lógica 1) e após 30 minutos (ML2 - Memória Lógica 2). A pontuação varia entre 0 e 51.

Reprodução visual 1 e 2 (WMS-R): o teste tem por objetivo avaliar a capacidade de memória declarativa não verbal imediata e tardia para conteúdo visual simples. Consiste em reprodução de figura geométrica abstrata simples com o uso de papel e lápis após exposição de 20 segundos. No total ocorre a exposição de 4 figuras, a cada exposição é solicitado ao sujeito que reproduza o desenho imediatamente (RV1 - Reprodução Visual 1), após 30 minutos solicita-se novamente que o sujeito reproduza as 4 figuras (RV 2 -Reprodução Visual 2). A pontuação varia entre 0 e 41.

Figura complexa de Rey 1 e 2: o teste tem por objetivo avaliar a praxia construtiva, planejamento e atividade perceptiva, como também a capacidade de evocação tardia de figura complexa. Consiste na apresentação em posição horizontal de um cartão com desenho e solicita-se a cópia desse desenho com o uso de lápis e papel branco (FCR1 - Figura Complexa de Rey 1), após 30 minutos (FCR2 - Figura Complexa de Rey 2) é solicitado ao sujeito que reproduza o mesmo desenho sem a presença do cartão. A pontuação varia entre 0 e 36.

Teste de Nomeação de Boston (BNT): o teste tem por objetivo avaliar a habilidade de nomeação por confronto visual. Consiste na exposição de 60 desenhos em preto e branco, a cada desenho exposto é solicitado que o sujeito o nomeie. No caso de erro, o avaliador pode apresentar uma pista semântica, após novo erro o avaliador pode apresentar pista fonética. O avaliador considera acerto apenas na nomeação espontânea ou após pista semântica. A pontuação varia entre 0 e 60.

Fluência Verbal Nominal (FAS): o teste tem por objetivo avaliar a capacidade de fluência nominal fonológica, monitoramento de regras e inibição de respostas inadequadas. Consiste na produção verbal espontânea de palavras iniciadas com a letra F, A e S. A pontuação é baseada conforme a velocidade e qualidade das palavras verbalizadas.

Teste de Aprendizagem auditivo-verbal de Rey (RVALT): este teste tem por objetivo avaliar a aprendizagem e memória declarativa verbal. O teste consiste na leitura de uma lista de 15 substantivos (Lista A) durante 5 vezes e cada uma delas é solicitado que o sujeito faça a evocação espontânea das palavras. Em seguida, ocorre a interferência com a leitura de uma nova lista também com 15 substantivos (Lista B) apenas uma vez e solicita-se a evocação espontânea da mesma. Após a interferência é solicitado que o sujeito evoque a Lista A, após 20 minutos novamente é pedido que o sujeito evoque as palavras da Lista A. Por fim, ocorre o teste de reconhecimento, que consiste na exposição de palavras contidas na Lista A e outras palavras distratoras, pede-se ao sujeito que identifique se a palavra pertence a Lista A ou não. Em nosso estudo incluímos o escores da evocação espontânea após as 5 leituras (RAVLT-T) e o escore da evocação tardia após 20 minutos (RAVLT-20). A pontuação em RAVLT-T varia entre 0 a 75, em RAVLT-20 a pontuação varia entre 0 e 15.

QIG estimado: medida da eficiência intelectual global estimada através dos subtestes Vocabulário e Cubos, presentes na Escala de Inteligência Wechsler para Adultos.

5.5.1 Significância clínica do desfecho cognitivo após cirurgia

Com base nos resultados obtidos durante as avaliações neuropsicológicas pré e pós operatório, calculamos o Índice de Mudança Confiável (RCI – *Reliable Change Index*) capaz de identificar quando há perda clinicamente significativa (PSig), sem mudanças (SMSig) ou melhora significativa (MSig), além de perda ou ganho sem significância. A partir desses dados é possível subdividir o grupo conforme as possíveis alterações com significância clínica. O RCI pode ser obtido através do escore bruto da avaliação pós operatório subtraído pelo escore bruto pré operatório e dividido pelo erro padrão da diferença (**Figura 12**). O primeiro passo é calcular o erro padrão da diferença, que pode ser obtido a partir do desvio padrão escore obtido na avaliação pré intervenção multiplicado pela raiz quadrada de 2 e pela raiz quadrada de 1 subtraído pelo alpha de Cronbach ($EP_{dif} = DP_1 \sqrt{2} \sqrt{1-r}$) (AGUIAR, 2009). O alpha de Cronbach, representado na formula entre parênteses pela letra “r”, pode ser obtido nos manuais de aplicação dos instrumentos de avaliação neuropsicológico.

Figura 12 Fórmula aplicada no cálculo do índice de mudança confiável

$$RCI = \frac{Av^2 - Av^1}{EPdif}$$

RCI: índice de mudança confiável; Av¹: escore bruto da avaliação pré intervenção; Av²: escore bruto da avaliação pós intervenção; EP_{dif}: erro-padrão da diferença.

No livro “Calculando a Significância clínica e o índice de Mudança Confiável em Pesquisa-Intervenção” a autora dispõe aos leitores como realizar a formatação em Excel para a realização dos cálculos (Aguiar et al., 2009). A partir do cálculo, observa-se a mudança da seguinte maneira: RCI > 1,96 está relacionado a MSig, RCI < -1,96 refere-se a PSig, por último, nenhuma das anteriores refere-se a SMSig. Usamos este método para categorizar os pacientes conforme apresentam ou não mudanças significativas, algo semelhante foi adotado por STASENKO e colaboradores (2022) para classificar os pacientes que apresentaram ou não declínio cognitivo após a cirurgia.

5.6 Dados clínico e demográfico

As seguintes variáveis clínicas e demográficas foram incluídas no estudo:

- Idade (no momento da avaliação neuropsicológica)
- Sexo
- Idade de início da epilepsia (primeira crise de caráter recorrente)
- Tempo de duração da epilepsia (intervalo entre primeira crise de caráter recorrente e cirurgia)
- Frequência de crises conforme informado durante anamnese: diária, semanal, quinzenal ou mensal.

- Lateralização da esclerose hipocampal: esquerdo e direito
- Monoterapia
- Uso de benzodiazepínico
- Controle de crises pós-operatório: considerado controle de crises quando classificado Engel 1.
- Intervalo de tempo da avaliação neuropsicológica pós operatório (meses).

5.7 Análise estatística

O estudo comparou os dados neuropsicológicos dos grupos ELTM-EH-E e ELTM-EH-D por meio do teste T de amostras independentes no período pré operatório e no período pós operatório para evidenciar diferenças entre os grupos. Aplicamos o teste T para amostras pareadas a fim de comparar o desempenho entre período pré e pós cirurgia para identificar aumento ou redução significativa dos escores brutos obtidos na avaliação neuropsicológica de cada grupo. Na análise dos dados de DTI foi utilizado o teste estatístico ANOVA (análise de variância) para verificar diferenças entre os grupos, o teste de correlação de Pearson foi executado a fim de verificar dados de correlação entre dados de DTI e avaliação neuropsicológica.

Após aplicação do método RCI, as análises foram realizadas por meio de testes não paramétricos devido ao número reduzido da amostra. O teste de Mann-Whitney foi utilizado para verificar diferenças nos escores brutos no período pré e no período pós operatório entre os grupos PSig e SMSig. Utilizamos o teste de Kruskal-Wallis para comparações múltiplas e valores ajustados pela correção de Bonferroni na análise dos dados de DTI. Para identificar a correlação entre dados neuropsicológicos e dados de neuroimagem foi utilizado o teste de correlação de Spearman. O Software utilizado foi o IBM® SPSS Statistics 25 (www.ibm.com/products/spss-statistics).

RESULTADOS

6 Resultados

Neste capítulo serão apresentados os resultados coletados, partindo da exposição dos dados clínicos, demográficos, neuropsicológico e dados de DTI de cada grupo com base na lateralização da EH e períodos (pré e pós operatório). Em seguida, a partir da categorização pelo método RCI, os dados neuropsicológicos e de DTI estão expostos de acordo com os grupos PSig e SMSig, conforme o teste neuropsicológico que evidenciou diferença significativa ($p < 0,05$) no desempenho das tarefas cognitivas.

6.1 Participantes: dados clínicos e demográficos

Durante a seleção dos pacientes a serem incluídos neste estudo, conforme os critérios de inclusão e exclusão, 528 pacientes com epilepsia apresentavam exame de DTI em algum dos períodos, dentre estes, 159 eram pacientes adultos submetidos a LTAM-AH. A partir dos 159 prontuários selecionados, 34 dos casos possuíam apenas exame de DTI pós cirurgia. Dentre os restantes, 23 deles não possuíam avaliação neuropsicológica pós operatório, 8 eram referentes a cirurgia de ampliação da lobectomia, 9 não apresentavam EH, 2 apresentavam dominância hemisférica bilateral para linguagem e 4 possuía dupla patologia.

Nosso estudo incluiu 79 pacientes com ELTM-EH e 28 sujeitos saudáveis para comparação de dados de neuroimagem, 25 dos pacientes possuem exame de DTI antes e após a cirurgia. A tabela a seguir (**Tabela 1**) expõe dados clínicos e demográfico da amostra.

Tabela 1 - Dados clínicos e demográficos da amostra

	ELTM-EH E (N=40)	ELTM-EH D (N=39)	Controle (N=28)
Idade	41,6 (10)	39,5 (9,8)	40,5 (8,2)
Sexo	F: 19 (48,8%) M: 21 (51,2%)	F: 17 (44,7%) M: 22 (55,3%)	F: 13 M: 15
Escolaridade	8,2 (4,1)	7,8 (4,6)	
Idade de início das crises	13,8 (9,4)	14 (9,9)	
Duração das crises (anos)	28,1 (12,6)	26,3 (12,5)	
Frequência das crises	D: 11 (26,8%) S: 19 (46,3%) Q: 5 (12,2%) M: 6 (14,7%)	D: 4 (10,3%) S: 26 (66,7%) Q: 3 (7,7%) M: 6 (15,4%)	
Monoterapia	Sim: 6 (15%) Não: 35 (85%)	Sim: 4 (10,3%) Não: 35 (89,7%)	
Benzodiazepínico	Sim: 21 (52,5%) Não: 19 (47,5%)	Sim: 22 (56,4%) Não: 17 (43,6%)	
Livre de crises	Sim: 26 (65%) Não: 14 (35%)	Sim: 28 (71,8%) Não: 11 (28,2%)	
Intervalo ANP Pós (meses)	11,2 (7,5)	10,6 (5,7)	

ELTM-EH: epilepsia de lobo temporal mesial associado a esclerose hipocampal; E: esquerda; D: direita; ANP: avaliação neuropsicológica;

6.2 Dados neuropsicológicos

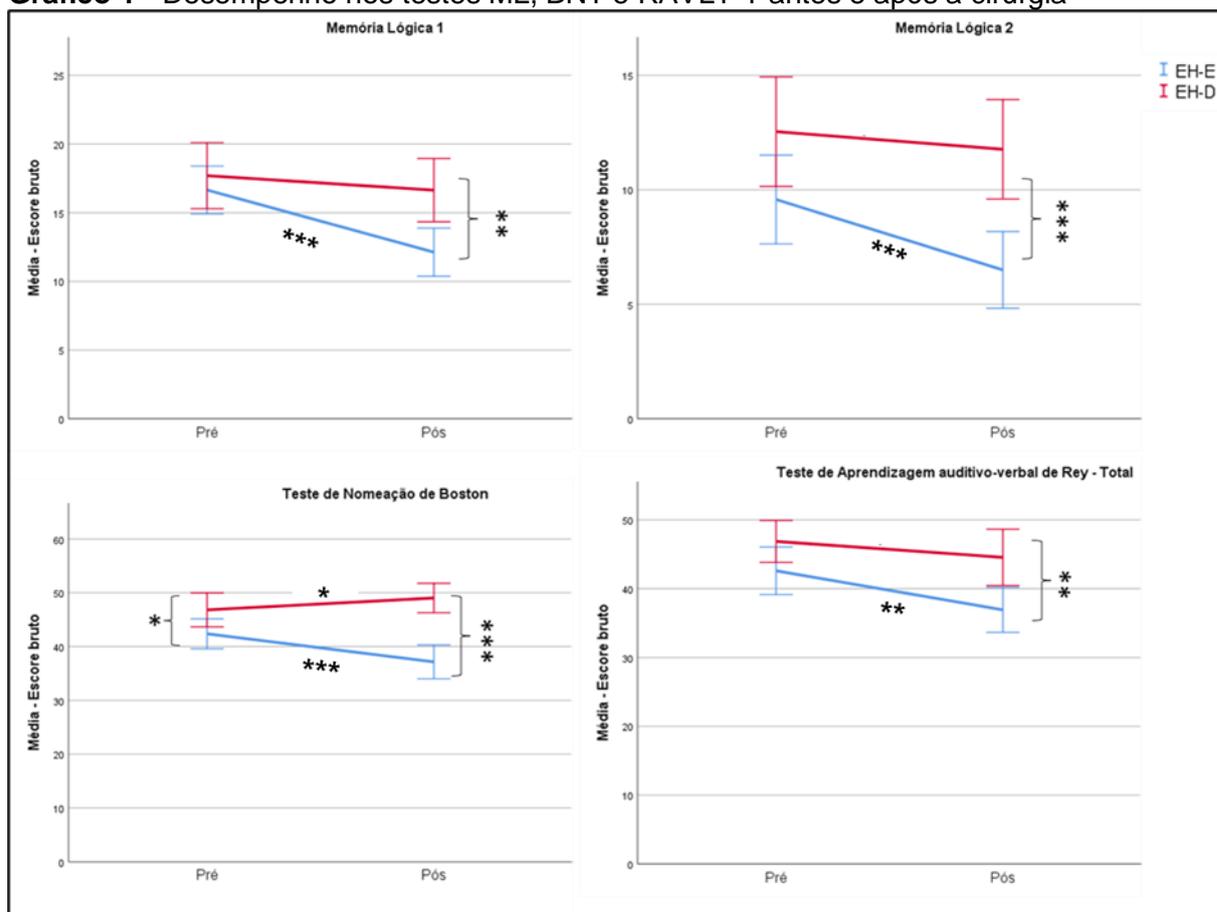
Os dados obtidos a partir das avaliações neuropsicológica em períodos pré e pós operatórios estão expostos na **Tabela 2**. Foram realizadas comparações das médias entre os grupos em período pré operatório e em período pós operatório. A análise do desempenho entre períodos pré e pós operatório para cada grupo conforme lateralização da EH também foram realizadas.

Tabela 2 - Dados obtidos da avaliação neuropsicológica entre os períodos pré e pós operatórios para os diferentes grupos

Teste NP	ELTM-EH E		ELTM-EH D		P
	MÉDIA (DP)	P:IG	MÉDIA (DP)	P:IG	
ML1	16,6 (5,4)	< 0,001	17,6 (7,4)	0,23	0,47
ML1.P	12 (6)		16,6 (7)		0,002
ML2	9,5 (6)	< 0,001	12,5 (7,3)	0,29	0,05
ML2.P	6,5 (5,7)		11,7 (6,6)		<0,001
RV1	30,2 (5,2)	0,74	28,7 (6,1)	0,89	0,25
RV1.P	29,9 (5,9)		28,8 (5,7)		0,40
RV2	17,9 (11,2)	0,72	17,4 (10,1)	0,45	0,46
RV2.P	18,6 (11,2)		18,7 (9,2)		0,95
BNT	42,3 (8,7)	< 0,001	46,8 (9,7)	0,001	0,03
BNT.P	37,1 (9,8)		49 (8,4)		<0,001
FAS	23,1 (7,8)	0,87	23,7 (9,5)	0,39	0,75
FAS.P	23,2 (8,9)		24,9 (9,4)		0,42
FCRey1	29,6 (5,3)	0,59	28,3 (5,8)	0,16	0,32
FCRey.P	28,9 (5,1)		26,8 (7)		0,39
FCRey2	9,5 (4,6)	0,13	9,5 (4,6)	0,41	0,14
FCRey.P	10,6 (5,1)		11,1 (5,1)		0,64
RAVLT_T	42,6 (10,7)	0,001	46,8 (9,3)	0,22	0,06
RAVLT_T.P	36,9 (10,2)		44,5 (12,6)		0,001
RAVLT_20	6,4 (3,1)	0,15	9 (3,3)	0,80	0,004
RAVLT_20.P	5,6 (3,4)		8,8 (3)		<0,001
Qle	89,1 (7,2)	0,23	89 (11)	0,47	0,97
Qle.P	87,8 (7,8)		88,4 (9,9)		0,76

Pré: dados pré operatório; Pós: dados pós operatórios; ML1: memória lógica 1; ML2: memória lógica 2; RV1: reprodução visual 1; RV2: reprodução visual 2; BNT: teste de nomeação de Boston; FAS: fluência verbal nominal; RAVLT_T: aprendizagem auditivo-verbal de Rey escore bruto Total após as 5 sequência de leituras da lista de palavras; RAVLT_20; escore bruto da evocação tardia da lista de palavras; FCRey1: figura complexa de Rey 1; FCRey2 figura complexa de Rey 2; Qle: quociente de inteligência estimado; .P: referente ao período pós operatório; P:IG: valor de P na comparação entre períodos pré e pós. Todos os dados estão em escore brutos: média (desvio padrão).

Na análise dos dados neuropsicológicos em comparação entre os grupos, conforme a lateralização da EH, o grupo a esquerda apresentou escores reduzidos comparado ao grupo a direita nos testes ML1 em período pós operatório, ML2 em período pós operatório, BNT em período pré e pós operatório, RAVLT-T em período pós operatório, RAVLT-20 em período pré e pós operatório ($p < 0,001$). Em análise pré e pós operatório intragrupo, foram observados valores reduzidos no desempenho dos testes em período pós operatório para o grupo EH a esquerda nos testes ML1, ML2, BNT e RAVLT-T. No grupo EH em hemisfério direito, foi observado um aumento dos escores no teste BNT em período pós operatório quando comparado ao desempenho em período pré operatório. Não foram detectadas diferenças relevantes no desempenho das demais avaliações deste grupo.

Gráfico 1 - Desempenho nos testes ML, BNT e RAVLT-T antes e após a cirurgia

EH-E: Esclerose hipocampal esquerda; EH-D: esclerose hipocampal direita; Pré: antes da cirurgia; Pós: depois da cirurgia. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

6.3 Imagem por tensor de difusão

Os dados de DTI foram comparados entre os grupos com epilepsia e entre cada grupo com epilepsia e grupo controle. Posteriormente, realizamos também a comparação entre os períodos, conforme cada grupo com epilepsia, a partir de pacientes que possuíam DTI antes e depois da cirurgia. Importante ressaltar, a seguir está descrito apenas os tratos que apresentaram diferenças ($p < 0,05$), para melhor apreciação das medidas de todas as áreas avaliadas em nosso estudo, o leitor deve se informar na **Tabela 3** na página 66.

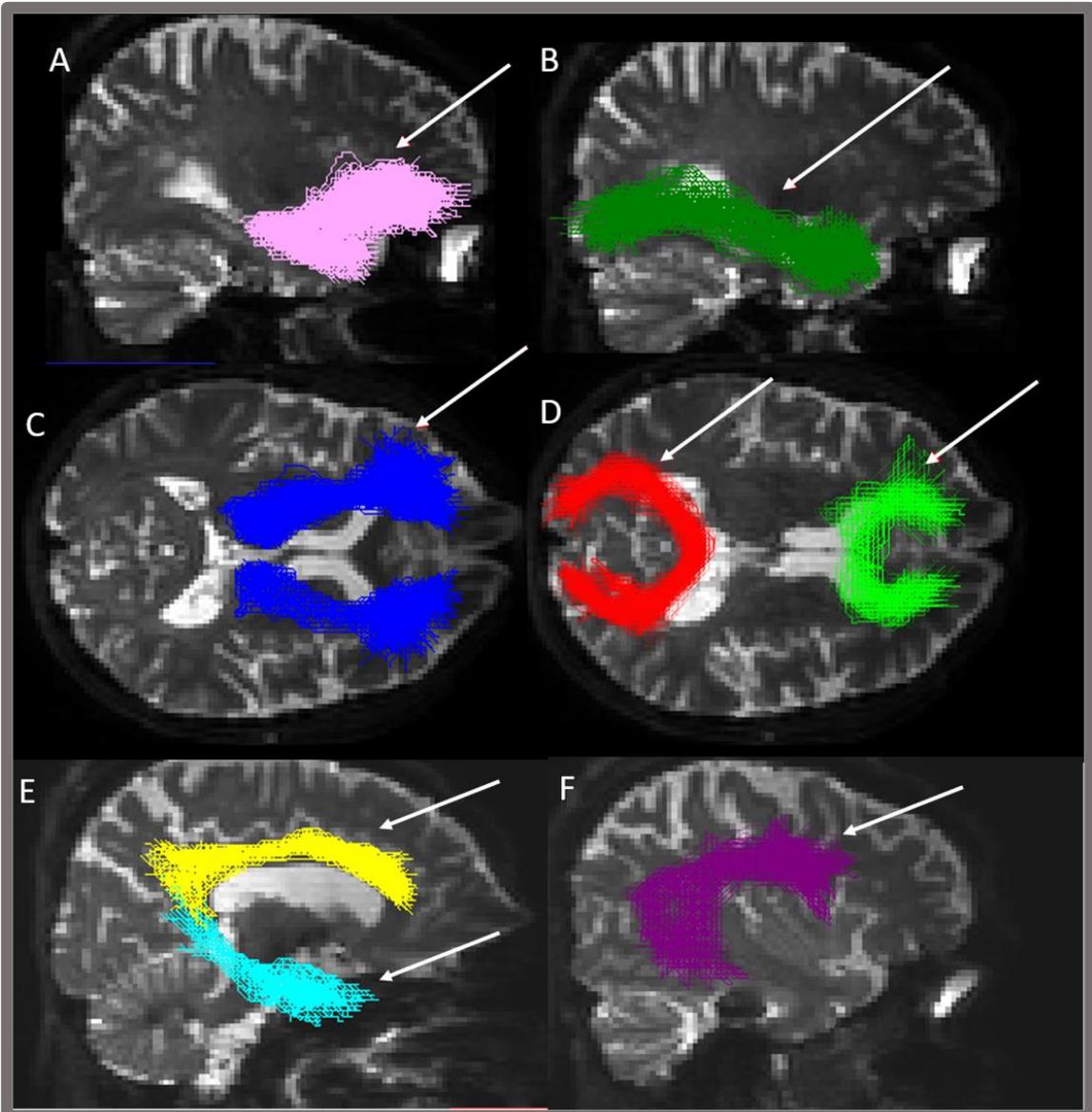
Na comparação entre os grupos ELTM-EH-E e Controle, os valores obtidos dos tratos Fminor, ATR bilateral, CAB, ILF, SLFT e UNC esquerdo, apresentaram valores inferiores de FA para o grupo ELTM-EH-E, enquanto os valores de MD exibiram maiores médias para este mesmo grupo. O CAB direito exibiu medidas

maiores de MD para o grupo ELTM-EH-E. O CCG esquerdo esteve com medidas de FA inferiores ao do grupo controle, o CCG direito apresentou medidas maiores de MD para o grupo ELTM-EH-E. O trato SLFP esquerdo exibiu valores de MD maiores para o grupo ELTM-EH-E, os tratos SLFT e UNC direito exibiram médias inferiores de FA comparado ao grupo Controle.

Ao comparar os grupos com epilepsia, identificamos menores medidas de FA e maiores medidas de MD em tratos do hemisfério esquerdo em pacientes com ELTM-EH-E, com exceção dos valores de MD do trato CAB direito, que apresentou valores maiores para o grupo ELTM-EH-D. Os tratos que exibiram diferenças de FA e MD foram: ATR, CAB, ILF, SLFP e UNC esquerdo. O CCG esquerdo exibiu apenas valores de FA diferentes, enquanto o trato SLFT apresentou valores de MD diferentes.

Por último, a comparação entre o grupo ELTM-EH-D e grupo Controle, as diferenças estiveram reservadas a um menor número de tratos localizados em região ipsilateral ao foco epileptogênico. As medidas de MD do CAB, ILF e UNC direito estiveram maiores para o grupo epilepsia, as médias de FA do CAB e CCG direito estiveram inferiores, quando comparado ao grupo Controle.

Figura 13 – Imagem de DTI dos tratos de substância branca UNC, ILF, ART, Fmajor, Fminor, CCG, CAB e SLFT.



A: Fascículo Uncinado (UNC) (Sagital); **B:** Fascículo Inferior Longitudinal (ILF) (Sagital); **C:** Radiação Talâmica Anterior (ATR) (Axial); **D:** Fórceps Major (Vermelho) e Fórceps Minor (Verde) (axial); **E:** Cíngulo (CCG - amarelo) e Feixe Angular do Cíngulo (CAB - azul); **F:** Fascículo Longitudinal Superior – Temporal (SLFT).

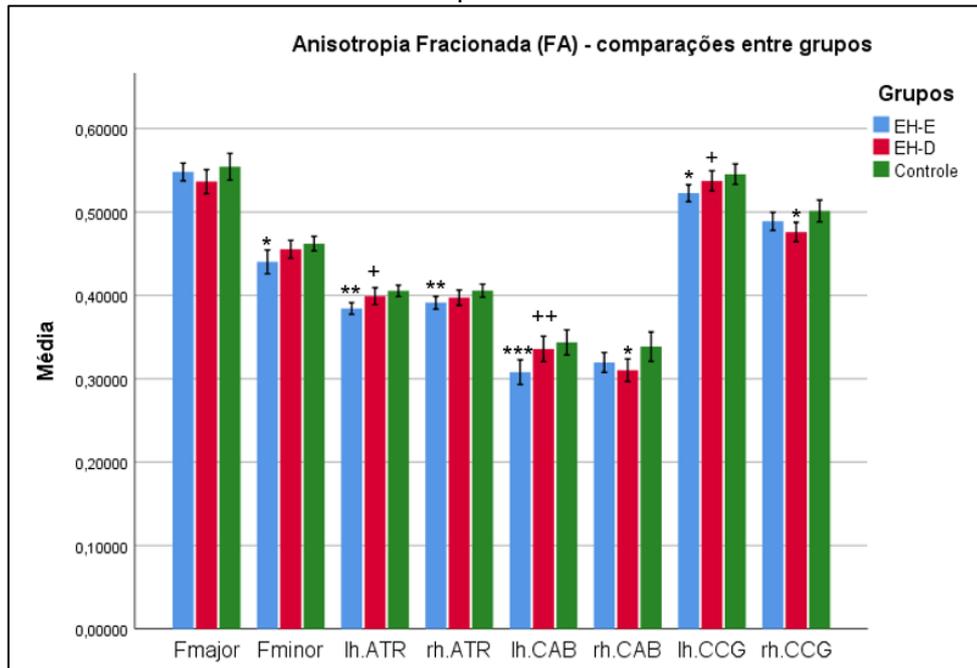
Tabela 3 - Análise de DTI dos tratos de substância branca e comparação entre os grupos

ROI	ELTM-EH-E	E x C	Controle	D x C	ELTM-EH-D	E x D
	Média (DP)	P	Média (DP)	P	Média (DP)	P
fmajor_FA	0,548 (0,03)	0,35	0,5542 (0,04)	0,118	0,5364 (0,04)	0,388
fmajor_MD	0,8149 (0,04)	0,155	0,7997 (0,03)	0,453	0,8131 (0,06)	0,57
fminor_FA	0,4401 (0,04)	0,045	0,462 (0,02)	0,602	0,4552 (0,03)	0,158
fminor_MD	0,8396 (0,05)	0,003	0,8094 (0,03)	0,077	0,829 (0,05)	0,377
lh.atr_FA	0,3843 (0,02)	0,001	0,4055 (0,02)	0,232	0,3991 (0,03)	0,016
lh.atr_MD	0,757 (0,03)	0,002	0,738 (0,02)	0,602	0,7445 (0,03)	0,017
rh.atr_FA	0,3911 (0,02)	0,012	0,4056 (0,02)	0,158	0,3973 (0,03)	0,259
rh.atr_MD	0,7549 (0,03)	0,019	0,7374 (0,02)	0,178	0,7488 (0,03)	0,444
lh.cab_FA	0,3079 (0,05)	<0,001	0,3436 (0,04)	0,124	0,3357 (0,05)	0,002
lh.cab_MD	0,87 (0,07)	<0,001	0,8133 (0,04)	0,98	0,8067 (0,04)	<0,001
rh.cab_FA	0,3196 (0,04)	0,111	0,3385 (0,05)	0,01	0,3102 (0,04)	0,196
rh.cab_MD	0,8063 (0,04)	0,028	0,7839 (0,04)	<0,001	0,8439 (0,06)	0,002
lh.ccg_FA	0,5226 (0,03)	0,022	0,5453 (0,03)	0,593	0,5373 (0,04)	0,024
lh.ccg_MD	0,7215 (0,04)	0,085	0,706 (0,02)	0,258	0,7185 (0,04)	0,631
rh.ccg_FA	0,4888 (0,03)	0,204	0,5012 (0,03)	0,013	0,4759 (0,04)	0,094
rh.ccg_MD	0,7207 (0,03)	0,028	0,7037 (0,02)	0,274	0,7153 (0,03)	0,332
lh.ilf_FA	0,4351 (0,04)	0,014	0,4563 (0,03)	0,929	0,4564 (0,03)	0,005
lh.ilf_MD	0,8199 (0,05)	0,001	0,7876 (0,03)	0,889	0,789 (0,03)	0,001
rh.ilf_FA	0,4502 (0,03)	0,17	0,4633 (0,03)	0,484	0,4546 (0,03)	0,59
rh.ilf_MD	0,7973 (0,04)	0,273	0,7835 (0,03)	0,003	0,8128 (0,03)	0,023
lh.slfp_FA	0,4017 (0,02)	0,062	0,4142 (0,02)	0,675	0,4128 (0,03)	0,015
lh.slfp_MD	0,7168 (0,03)	0,025	0,7036 (0,02)	0,99	0,7027 (0,03)	0,009
rh.slfp_FA	0,3905 (0,03)	0,208	0,4006 (0,02)	0,409	0,3935 (0,03)	0,59
rh.slfp_MD	0,7341 (0,03)	0,125	0,7229 (0,02)	0,367	0,7269 (0,03)	0,29
lh.slft_FA	0,4248 (0,02)	0,016	0,4392 (0,02)	0,567	0,4348 (0,02)	0,068
lh.slft_MD	0,7398 (0,03)	0,021	0,7269 (0,02)	0,998	0,7266 (0,03)	0,014
rh.slft_FA	0,3995 (0,02)	0,014	0,4131 (0,02)	0,353	0,4058 (0,03)	0,182
rh.slft_MD	0,7372 (0,03)	0,145	0,7247 (0,02)	0,567	0,731 (0,03)	0,388
lh.unc_FA	0,363 (0,03)	0,001	0,3804 (0,05)	0,611	0,3906 (0,03)	0,001
lh.unc_MD	0,8226 (0,03)	<0,001	0,7779 (0,05)	0,647	0,7831 (0,03)	0,001
rh.unc_FA	0,3733 (0,03)	0,049	0,3833 (0,03)	0,084	0,3741 (0,03)	0,837
rh.unc_MD	0,8034 (0,03)	0,058	0,7865 (0,03)	0,001	0,8096 (0,03)	0,228

lh: hemisfério cerebral esquerdo; rh: hemisfério cerebral direito; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média; Fmajor: fórceps maior; Fminor: fórceps menor; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; CCG: giro do cíngulo; ILF: fascículo longitudinal inferior; SLFP: fascículo longitudinal superior – parietal; SLFT: fascículo longitudinal superior – temporal; UNC: fascículo uncinado. E x C: comparação entre grupo ELTM-EH-E e Controle; D x C: comparação entre grupo ELTM-EH-D e Controle; E x D: comparação entre grupo ELTM-EH-E e ELTM-EH-D.

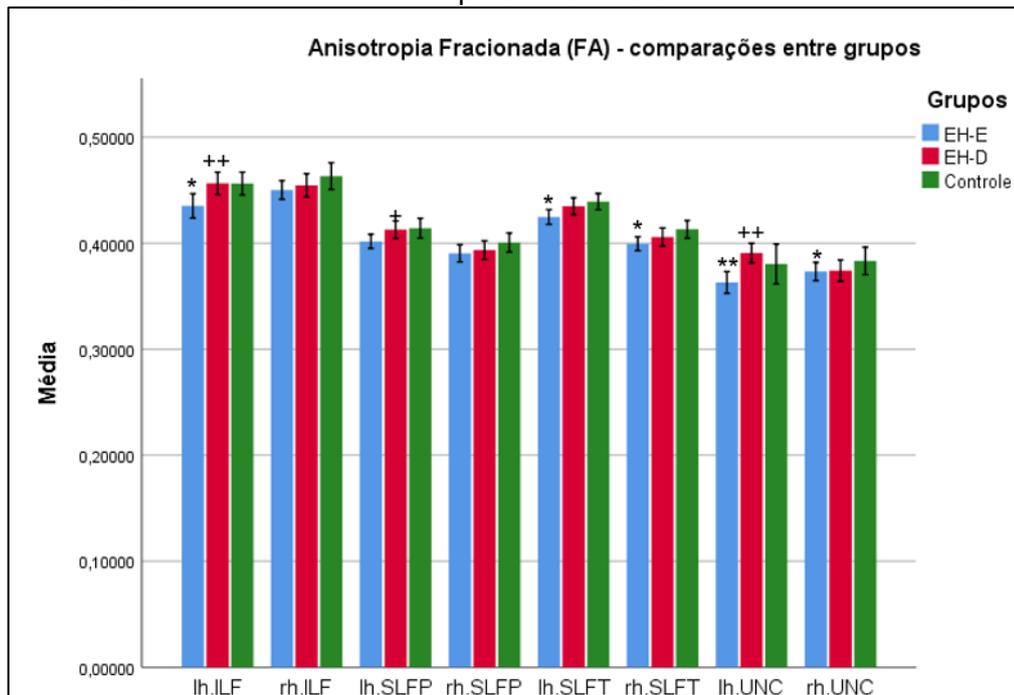
A seguir serão expostos gráficos em barra para ilustrar as diferenças nas médias de DTI entre os grupos analisados.

Gráfico 2. Dados de média e desvio padrão de FA dos tratos avaliados

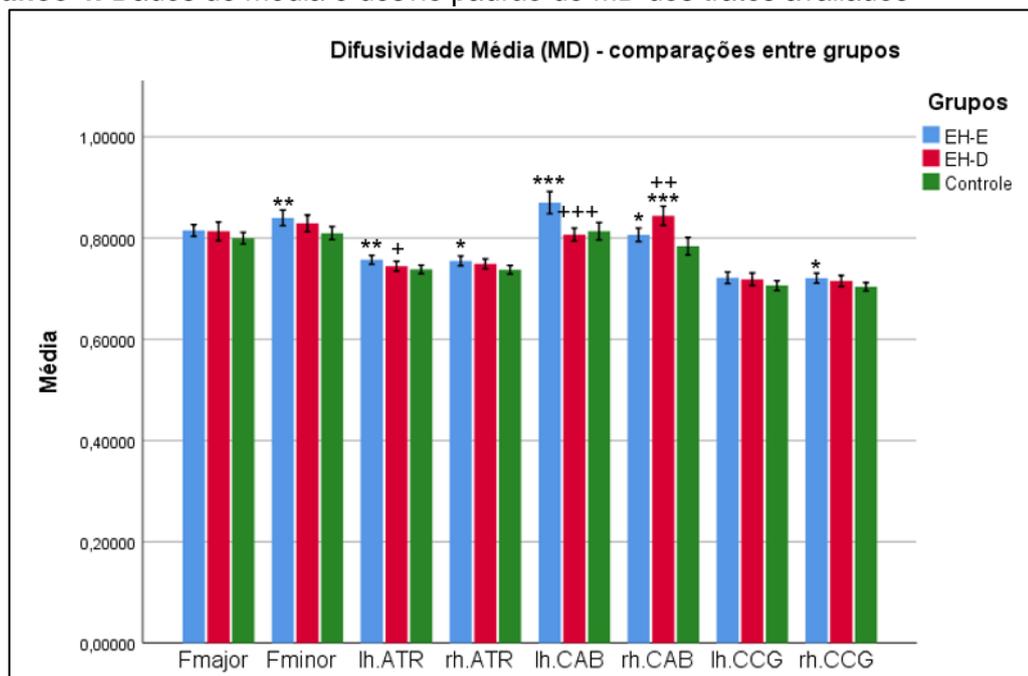


lh: hemisfério cerebral esquerdo; rh: hemisfério cerebral direito; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média; Fmajor: fórceps maior; Fminor: fórceps menor; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; CCG: giro do cíngulo; * comparações entre EH e Controle; + comparações entre grupos EH.

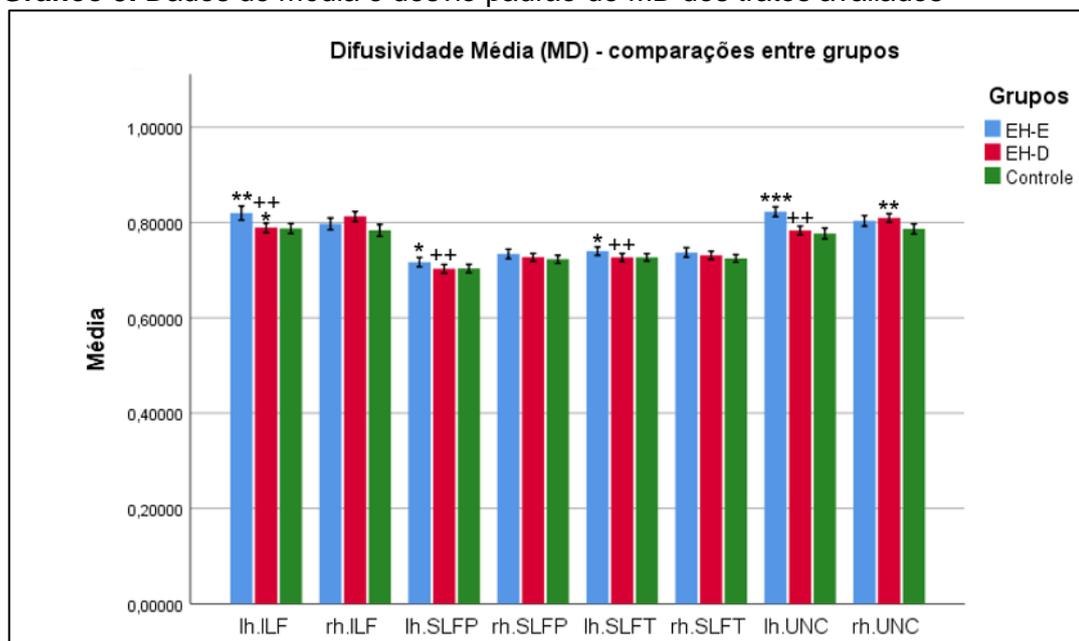
Gráfico 3. Dados de média e desvio padrão de FA dos tratos avaliados



lh: hemisfério cerebral esquerdo; rh: hemisfério cerebral direito; ILF: fascículo longitudinal inferior; SLFP: fascículo longitudinal superior – parietal; SLFT: fascículo longitudinal superior – temporal; UNC: fascículo uncinado. * comparações entre EH e Controle; + comparações entre grupos EH.

Gráfico 4. Dados de média e desvio padrão de MD dos tratos avaliados

lh: hemisfério cerebral esquerdo; rh: hemisfério cerebral direito; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média; Fmajor: fórceps maior; Fminor: fórceps menor; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; CCG: giro do cíngulo; * comparações entre EH e Controle; + comparações entre grupos EH.

Gráfico 5. Dados de média e desvio padrão de MD dos tratos avaliados

ILF: fascículo longitudinal inferior; SLFP: fascículo longitudinal superior – parietal; SLFT: fascículo longitudinal superior – temporal; UNC: fascículo uncinado. * comparações entre EH e Controle; + comparações entre grupos EH.

Os dados de comparação entre o período pré e pós operatório para cada grupo com epilepsia estão expostos a seguir, apenas os tratos em que se verificou diferença de FA e/ou MD ($p < 0,05$) são abordados.

O grupo ELTM-EH-E exibiu diferenças nas medidas de FA do ATR e UNC esquerdo, e FA e MD do CAB esquerdo (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Comparação dos dados de DTI entre períodos no grupo ELTM-EH-E

ELTM-EH-E	Pré operatório	Pós operatório	P
ROI	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	
lh.atr_FA	0,3845 (0,3716-0,4272)	0,3505 (0,3358-0,3978)	0,028
lh.atr_MD	0,7583 (0,7295-0,7787)	0,7769 (0,7332-0,7941)	0,139
lh.cab_FA	0,2919 (0,2789-0,3230)	0,1881 (0,1528-0,2220)	0,007
lh.cab_MD	0,8412 (0,8200-0,8915)	1,5307 (1,0433-1,8624)	0,005
lh.unc_FA	0,3612 (0,3517-0,3863)	0,3304 (0,3041-0,3689)	0,028
lh.unc_MD	0,8070 (0,7974-0,8389)	0,8561 (0,8030-0,8968)	0,114

lh: hemisfério cerebral esquerdo; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; UNC: fascículo uncinado.

O grupo ELTM-EH-D exibiu diferenças nas medidas de FA e MD do CAB, ILF e UNC direito, também foram percebidas diferenças nas medidas de FA do ATR direito, CCG bilateral e UNC esquerdo (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Comparação dos dados de DTI entre períodos no grupo ELTM-EH-D

ELTM-EH-D	Pré operatório	Pós operatório	P
ROI	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	
rh.atr_FA	0,4056 (0,3768-0,4236)	0,3758 (0,3551-0,4000)	0,003
rh.atr_MD	0,7487 (0,7269-0,7812)	0,7423 (0,7279-0,7820)	0,65
rh.cab_FA	0,3214 (0,2913-0,3499)	0,1690 (0,1567-0,2622)	0,001
rh.cab_MD	0,8558 (0,7810-0,8863)	1,7544 (1,5644-1,8711)	0,001
lh.ccg_FA	0,5462 (0,5271-0,5698)	0,5678 (0,5284-0,5975)	0,012
lh.ccg_MD	0,7143 (0,6901-0,7471)	0,7046 (0,6908-0,7433)	0,91
rh.ccg_FA	0,4882 (0,4586-0,5063)	0,4781 (0,4383-0,4995)	0,047
rh.ccg_MD	0,7083 (0,6931-0,7239)	0,7032 (0,6912-0,7160)	0,088
rh.ilf_FA	0,4703 (0,4486-0,4941)	0,4215 (0,3882-0,4599)	0,001
rh.ilf_MD	0,8130 (0,7897-0,8445)	0,8629 (0,8345-0,9405)	0,001
lh.unc_FA	0,3758 (0,3540-0,4083)	0,3974 (0,3794-0,4148)	0,036
lh.unc_MD	0,7840 (0,7733-0,8141)	0,7781 (0,7677-0,7908)	0,156
rh.unc_FA	0,3809 (0,3696-0,3969)	0,3251 (0,2867-0,3378)	0,001
rh.unc_MD	0,8051 (0,7931-0,8325)	0,8641 (0,8243-0,9654)	0,001

lh: hemisfério cerebral esquerdo; rh: hemisfério cerebral direito; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; CCG: giro do cíngulo; CST: trato corticoespinhal; ILF: fascículo longitudinal inferior; UNC: fascículo uncinado

6.4 Correlações entre DTI e dados neuropsicológicos

6.4.1 Grupo ELTM-EH-E

A partir de análise de correlação entre dados neuropsicológicos pré operatório e de DTI pré operatório, o grupo ELTM-EH-E exibiu correlações entre desempenho em **RV1** e medidas de FA ($r=0,35$; $p=0,02$) do UNC direito. Correlações entre desempenho em **RV2** e medidas de FA ($r=0,33$; $p=0,03$) do ATR esquerdo, medidas de FA ($r=0,43$; $p=0,005$) do CCG direito e medidas de FA ($r=0,36$; $p=0,02$) do ILF esquerdo. Correlações entre desempenho em **BNT** e medidas de FA ($r=0,39$; $p=0,01$) e MD ($r=-0,42$; $p=0,007$) do Fminor, medidas de MD ($r=-0,33$; $p=0,03$) do CAB direito, medidas de FA ($r=0,30$; $p=0,01$) e MD ($r=-0,40$; $p=0,01$) do CCG esquerdo, medidas de FA ($r=0,33$; $p=0,03$) e MD ($r=-0,40$; $p=0,01$) do CCG direito, medidas de FA ($r=0,38$; $p=0,01$) e MD ($r=-0,39$; $p<0,01$) do ILF esquerdo, medidas de MD ($r=-0,34$, $p=0,02$) do ILF direito, medidas de MD ($r=-0,32$; $p=0,04$) do SLFT esquerdo e medidas de MD ($r=-0,43$; $p=0,005$) do UNC esquerdo. Correlações entre desempenho em **RAVLT-20** e medidas de FA ($r=0,32$; $p=0,04$) do CAB esquerdo.

Na análise de correlação entre dados neuropsicológicos pós operatório e DTI pré operatório, o grupo ELTM-EH-E exibiu correlações entre desempenho em **ML1** e medidas de MD ($r=-0,41$, $p=0,007$) do Fminor, medidas de FA ($r=-0,31$, $p=0,04$) do ILF direito e medidas de FA ($r=-0,38$; $p=0,01$) do UNC esquerdo. Correlações entre desempenho em **ML2** e medidas de MD ($r=-0,46$, $p=0,003$) do Fminor e medidas de FA ($r=-0,33$, $p=0,03$) do ILF direito. Correlações entre desempenho em **RV1** e medidas de MD ($r=-0,38$, $p=0,01$) do Fmajor, medidas de MD ($r=-0,45$, $p=0,003$) do Fminor, medidas de FA ($r=0,32$, $p=0,04$) e MD ($r=-0,37$, $p=0,01$) do ATR direito, medidas de MD ($r=-0,48$, $p=0,002$) do ILF esquerdo, medidas de FA ($r=0,33$, $p=0,03$) e MD ($r=-0,43$; $p=0,005$) do SLFP direito, medidas de MD ($r=-0,40$; $p=0,009$) do SLFT direito e medidas de MD ($r=-0,45$; $p=0,003$) do UNC direito. Correlações entre desempenho em **RV2** e medidas de MD ($r=-0,34$; $p=0,02$) do Fmajor, medidas de MD ($r=-0,39$; $p=0,01$) do Fminor, medidas de FA ($r=0,32$; $p=0,03$) e MD ($r=-0,33$; $p=0,03$) do ATR direito, medidas de MD ($r=-0,32$; $p=0,04$) do CAB direito, medidas de MD ($r=-0,48$; $p=0,002$) do ILF direito, medidas de MD ($r=-0,41$; $p=0,008$) do SLFP direito, medidas de FA ($r=0,36$; $p=0,02$) do SLFT esquerdo, medidas de FA ($r=0,35$; $p=0,02$) e MD ($r=-$

0,40; $p=0,01$) do SLFT direito e medidas de MD ($r=-0,51$; $p=0,001$) do UNC direito. Correlações entre desempenho em **BNT** e medidas de MD ($r=-0,36$; $p=0,02$) do Fminor. Correlações entre desempenho em **FAS** e medidas de MD ($r=-0,31$; $p=0,04$) do CAB esquerdo e medidas de FA ($r=0,31$; $p=0,04$) e MD ($r=-0,35$; $p=0,02$) do SLFP esquerdo. Correlações entre desempenho em **RAVLT-T** e medidas de MD ($r=-0,37$; $p=0,01$) do Fminor. Correlações entre desempenho em **RAVLT-20** e medidas de FA ($r=0,34$; $p=0,02$) do ATR esquerdo e medidas de FA ($r=0,35$; $p=0,02$) do ATR direito. Correlação entre desempenho em **FCRey1** e medidas de FA ($r=0,42$; $p=0,006$) e MD ($r=-0,35$; $p=0,02$) do SLFP esquerdo. Correlações entre desempenho em **FCRey2** e medidas de MD ($r=-0,38$; $p=0,01$) do CAB esquerdo e medidas de FA ($r=-0,35$; $p=0,02$) do UNC esquerdo.

Em análise de correlação entre dados neuropsicológicos pós operatório e DTI pós operatório, o Grupo ELTM-EH-E exibiu correlação entre desempenho em **ML1** e medidas de FA ($r=-0,79$; $p=0,006$) do Fmajor e medidas de MD ($r=0,72$; $p=0,01$) do CCG direito. Correlações entre desempenho em **ML2** e medidas de MD ($r=0,65$; $p=0,04$) com CCG direito. Correlações entre desempenho em **RV1** e medidas de MD ($r=0,64$; $p=0,04$) do ILF direito. Correlações entre desempenho em **RV2** e medidas de MD ($r=0,71$; $p=0,01$) do ATR direito e medidas de MD ($r=0,74$; $p=0,01$) do ILF direito. Correlações entre desempenho em **BNT** e medidas de MD ($r=0,67$; $p=0,03$) do CCG direito. Correlações entre desempenho em **FCRey1** e medidas de MD ($r=0,65$; $p=0,03$) com SLFP direito e correlação entre QI estimado e medidas de MD ($r=0,72$; $p=0,01$) do CCG direito.

6.4.2 Grupo ELTM-EH-D

A partir de análise de correlação e dados neuropsicológicos pré operatório e DTI pré operatório, o grupo ELTM-EH-D exibiu correlação entre o desempenho em **RV1** e medidas de MD ($r=-0,41$, $p=0,009$) do Fminor, medidas de FA ($r=0,36$, $p=0,02$) do CCG direito, medidas de FA ($r=0,39$, $p=0,01$) do ILF direito, medidas de FA ($r=0,33$, $p=0,03$) do SLFT direito e medidas de FA ($r=0,37$, $p=0,02$) e MD ($r=-0,39$, $p=0,01$) do UNC esquerdo. Correlações entre desempenho em **RV2** e medidas de MD ($r=-0,33$, $p=0,04$) do ILF esquerdo e medidas de FA ($r=0,40$, $p=0,01$) e MD ($r=-0,42$, $p=0,007$)

do UNC esquerdo. Correlações entre desempenho em **FAS** e medidas de MD ($r=-0,31$, $p=0,04$) do Fminor e medidas de FA ($r=0,31$, $p=0,04$) do SLFP esquerdo.

Em análise de correlação entre dados neuropsicológicos pós operatório e DTI pré operatório, o grupo ELTM-EH-D exibiu correlação entre desempenho em **RV1** e medidas de MD ($r=-0,32$; $p=0,04$) do Fminor, medidas de MD ($r=-0,32$; $p=0,04$) do ATR direito, medidas de FA ($r=0,35$; $p=0,02$) do CCG direito e medidas de FA ($r=0,31$; $p=0,04$) e MD ($r=-0,40$; $p=0,01$) do UNC esquerdo. Correlações entre desempenho em **RV2** e correlação com MD ($r=-0,33$; $p=0,04$) do Fmajor, medidas de FA ($r=0,31$; $p=0,04$) e MD ($r=-0,39$; $p=0,01$) do ATR esquerdo, medidas de MD ($r=-0,34$; $p=0,03$) do ATR direito, medidas de MD ($r=-0,32$; $p=0,04$) do CAB esquerdo, medidas de MD ($r=-0,40$; $p=0,01$) do CCG esquerdo, medidas de MD ($r=-0,32$; $p=0,03$) do CCG direito, medidas de MD ($r=-0,50$; $p=0,001$) do ILF esquerdo, medidas de FA ($r=0,40$; $p=0,01$) e MD ($r=-0,42$; $p=0,008$) do SLFP esquerdo, medidas de FA ($r=0,31$; $p=0,04$) e MD ($r=-0,46$; $p=0,003$) do SLFT esquerdo e medidas de FA ($r=0,32$; $p=0,04$) e MD ($r=-0,49$; $p=0,001$) do UNC esquerdo. Correlações entre desempenho em **RAVLT-T** e medidas de FA ($r=-0,36$; $p=0,02$) do CAB esquerdo, medidas de FA ($r=-0,41$; $p=0,009$) do CAB direito e medidas de MD ($r=-0,34$; $p=0,03$) do SLFP direito. Correlações entre desempenho em **RAVLT-20** e medidas de MD ($r=-0,35$; $p=0,02$) do Fminor e medidas de MD ($r=-0,38$; $p=0,01$) do SLFP direito. Correlações entre desempenho em **FCRey1** e medidas de FA ($r=0,37$; $p=0,01$) do CCG direito.

Na análise de correlação entre dados neuropsicológicos pós operatório e DTI pós operatório, o grupo ELTM-EH-D exibiu correlação com o desempenho em **ML1** e medidas de MD ($r=-0,51$; $p=0,04$) do ATR direito, medidas de MD ($r=-0,53$; $p=0,03$) do CCG direito e medidas de FA ($r=0,54$; $p=0,03$) e MD ($r=-0,56$; $p=0,02$) do SLFT direito. Correlações entre desempenho em **ML2** e medidas de FA ($r=0,57$; $p=0,02$) do CAB direito. Correlações entre desempenho em **RV1** e medidas de MD ($r=-0,58$; $p=0,02$) do Fmajor, medidas de MD ($r=-0,67$; $p=0,005$) do ATR direito, medidas de FA ($r=0,52$; $p=0,04$) do CCG direito, medidas de MD ($r=-0,58$; $p=0,02$) do ILF esquerdo, medidas de FA ($r=0,60$; $p=0,01$) do ILF direito, medidas de MD ($r=-0,72$; $p=0,002$) do SLFP direito, medidas de FA ($r=0,51$; $p=0,04$) e MD ($r=-0,53$; $p=0,04$) do SLFT esquerdo e medidas de MD ($r=-0,64$; $p=0,01$) do SLFT direito. Correlações entre desempenho em **RV2** e medidas de MD ($r=-0,53$; $p=0,04$) do Fmajor, medidas de MD ($r=-0,61$; $p=0,01$) do Fminor, medidas de MD ($r=-0,60$; $p=0,01$) do ATR direito, medidas de MD ($r=-0,59$; $p=0,01$) do CAB direito, medidas de MD ($r=-0,71$; $p=0,003$) do ILF esquerdo, medidas

de FA ($r=0,74$; $p=0,001$) e MD ($r=-0,60$; $p=0,01$) do ILF direito, medidas de MD ($r=-0,60$; $p=0,01$) do SLFP direito, medidas de MD ($r=-0,56$; $p=0,02$) do SLFT direito e medidas de FA ($r=0,63$; $p=0,01$) e MD ($r=-0,54$; $p=0,03$) do UNC direito. Correlações entre desempenho em **BNT** e medidas de MD ($r=-0,66$; $p=0,007$) do Fminor, medidas de MD ($r=-0,63$; $p=0,01$) do ATR direito, medidas de FA ($r=0,55$; $p=0,03$) e MD ($r=-0,64$; $p=0,01$) do ILF esquerdo, medidas de FA ($r=0,64$; $p=0,009$) do ILF direito, medidas de MD ($r=-0,54$; $p=0,03$) do SLFP direito, medidas de FA ($r=0,63$; $p=0,01$) do SLFT esquerdo e medidas de MD ($r=-0,63$; $p=0,01$) do SLFT direito. Correlações entre desempenho em **FAS** e medidas de FA ($r=0,65$; $p=0,008$) e MD ($r=-0,55$; $p=0,03$) do CAB direito. Correlações entre desempenho em **RAVLT-T** e medidas de FA ($r=0,62$; $p=0,01$) e MD ($r=-0,69$; $p=0,004$) do ILF direito e medidas de MD ($r=-0,51$; $p=0,04$) do UNC direito. Correlações entre desempenho em **RAVLT-20** e medidas de FA ($r=0,66$; $p=0,007$) do ILF direito. Correlações entre desempenho em **FCRey1** e medidas de MD ($r=-0,52$; $p=0,04$) do SLFP direito.

6.5 Análises a partir dos grupos com base em RCI

A partir dos resultados obtidos pelos testes neuropsicológicos, realizamos a análise individual do índice de mudança confiável (RCI) daqueles testes que revelaram mudanças significativas entre pré e pós operatório. Os testes incluídos foram: ML1, ML2, BNT e RAVLT-T.

Tabela 6 - Dados descritivos sobre os pacientes com ELTM-EH-E que apresentaram piora, melhora ou não apresentaram mudança significativa após cirurgia.

	Piora significativa	Sem mudança	Melhora significativa
	N (%)	N (%)	N (%)
ML1			
EH-E	18 (45%)	21 (52,5%)	1 (2,5%)
ML2			
EH-E	15 (37,5%)	24 (60%)	1 (2,5%)
BNT			
EH-E	11 (27,5%)	29 (72,5%)	0
EH-D	0	38 (97,44%)	1 (2,56%)
RAVLT-T			
EH-E	9 (22,5%)	29 (72,5%)	2 (5%)

ML1: memória lógica 1; ML2: memória lógica 2; BNT: teste de nomeação de Boston; RAVLT-T: teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – escore total; EH-E: esclerose hipocampal a esquerda; EH-D: esclerose hipocampal a direita.

Como pode ser observado na **Tabela 6**, houve piora significativa no desempenho do teste ML1 pós operatório em 45% dos pacientes com ELTM-EH-E, 52,5% não apresentaram mudanças significativas e apenas 2,5% apresentou melhora significativa. No teste ML2 houve piora significativa do desempenho pós cirurgia em 37,5% dos casos em pacientes com ELTM-EH-E, 60% não apresentaram mudanças significativas e apenas 2,5% apresentaram melhora significativa. No teste BNT a piora significativa foi percebida em 27,5% dos pacientes com ELTM-EH-E, 72,5% não apresentaram mudanças significativas. Para os pacientes com ELTM-EH-D, os resultados de RCI para BNT mostram que 97,44% dos pacientes não apresentaram mudanças significativas, apenas 2,56% da amostra obteve melhora significativa. No teste RAVLT-T 22,5% dos pacientes com ELTM-EH-E evidenciaram piora significativa, enquanto 72,5% não apresentaram mudanças significativas e 5% exibiram melhora significativa.

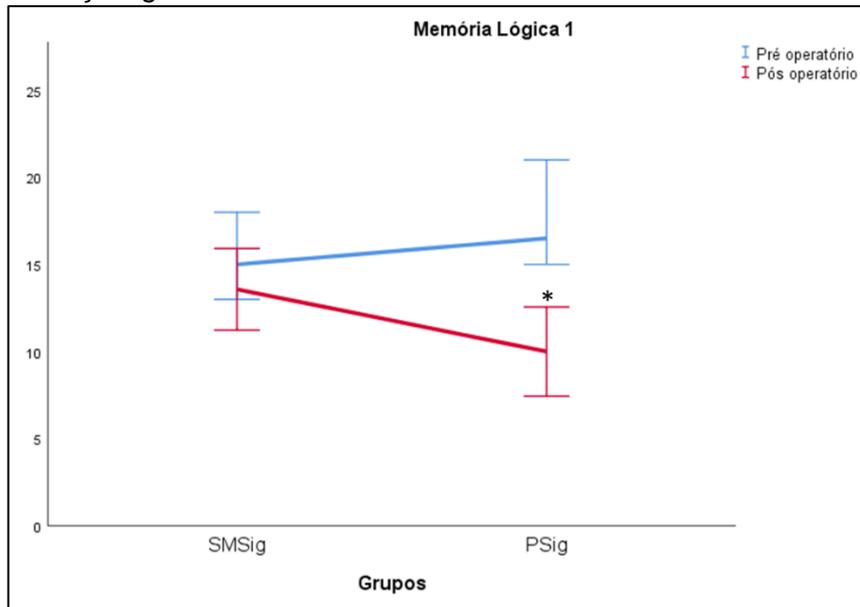
Tabela 7 – Dados dos escores brutos antes e após a cirurgia nos testes neuropsicológicos em que foi evidenciado declínio na comparação entre os períodos no grupo ELTM-EH-E

	PSig	SMSig	P
Teste NP	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	
Pré_ML1	16,5 (14,5-22)	15 (13-18)	0,148
Pós_ML1	8,5 (6-14,25)	14 (10,5-16,5)	0,022
Pré_ML2	14 (11-16)	7,5 (3,25-11)	<0,001
Pós_ML2	5 (3-11)	5,5 (1,25-10)	0,989
Pré_BNT	45 (44-49)	42 (35,5-48)	0,139
Pós_BNT	26 (22-36)	42 (35,5-46,5)	<0,001
Pré_RAVLT-T	46 (42,5-51)	42 (36,5-49,5)	0,142
Pós_RAVLT-T	31 (22-39)	38 (31,5-45)	0,068

PSig: perda clinicamente significativa; SMSig: sem mudança significativa; Pré: período pré operatório; Pós: período pós operatório; ML1: memória lógica 1; ML2: memória lógica 2; BNT: teste de nomeação de Boston; RAVLT-T: teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – escore total; Q1: primeiro quartil; Q3: terceiro quartil.

O gráfico a seguir exibe o desempenho pré e pós operatório em ML1 para cada grupo.

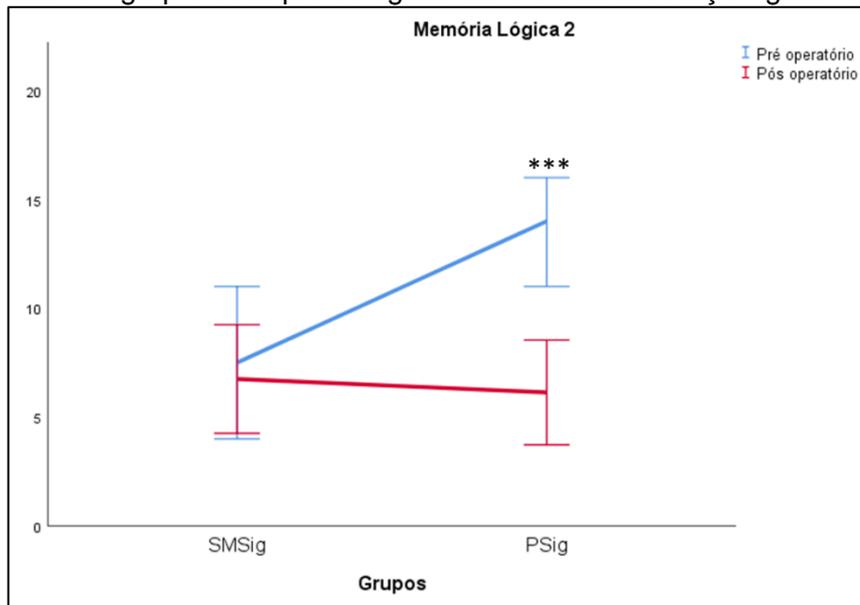
Gráfico 6 Desempenho pré e pós operatório em Memória Lógica 1 entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa



PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa. *: $p < 0,05$

O gráfico a seguir exibe o desempenho pré e pós operatório em ML2 para cada grupo.

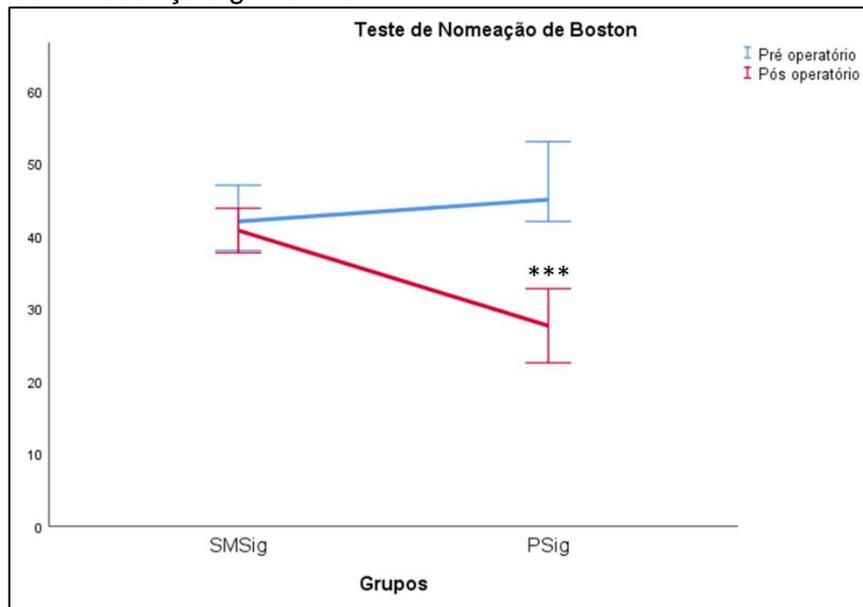
Gráfico 7 Desempenho pré e pós operatório em Memória Lógica 2 entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa



PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa. ***: $p < 0,001$

O gráfico a seguir exibe o desempenho pré e pós operatório em BNT para cada grupo.

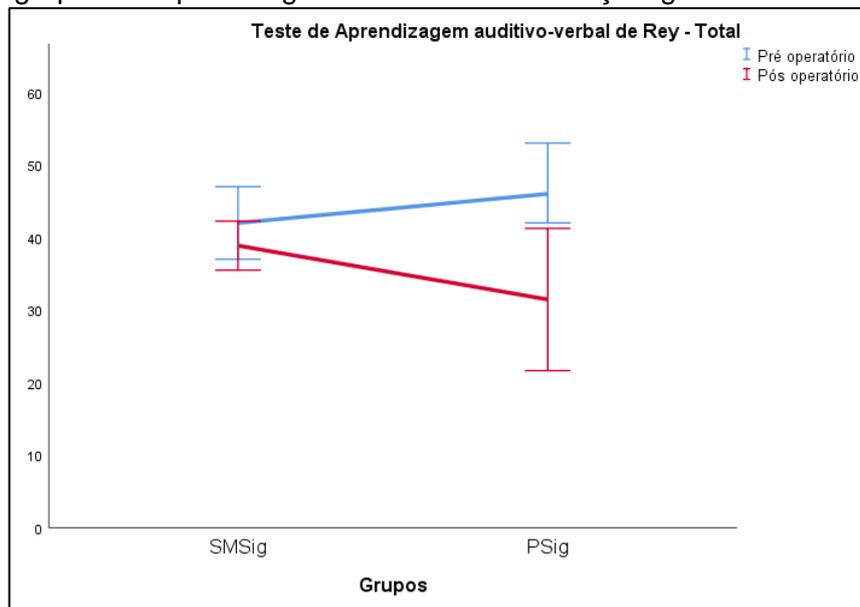
Gráfico 8 Desempenho pré e pós operatório em Teste de Nomeação de Boston entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa



PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa. ***: $p < 0,001$

O gráfico a seguir exibe o desempenho pré e pós operatório em RAVLT-T para cada grupo.

Gráfico 9 Desempenho pré e pós operatório em RAVLT-T: teste de aprendizagem auditivo-verbal de Rey – escore total entre os grupos com perda significativa e sem mudança significativa



PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa.

Com base nestes resultados, as análises a seguir foram realizadas entre os pacientes PSig e SMSig, conforme o teste neuropsicológico realizado. Os pacientes que apresentam melhora significativa não foram incluídos nas análises a seguir devido a quantidade reduzida.

6.5.1 Imagem por tensor de difusão

Os resultados aqui estão expostos de acordo com a subdivisão do grupo ELTM-EH-E, conforme apresentaram perda significativa (PS) ou sem mudança significativa (SMS) após cálculo RCI. Os dados de DTI pré operatório dos grupos com epilepsia foram comparados com o grupo Controle.

Na comparação com base no desempenho em ML1, o grupo PSig apresentou diferenças em comparação ao grupo controle nas medidas de MD ($p=0,03$) do Fminor, medidas de MD ($p=0,005$) do ATR esquerdo, medidas de MD ($p=0,003$) do CAB esquerdo, medidas de MD ($p=0,03$) do ILF esquerdo e medidas de MD ($p<0,001$) do UNC esquerdo. Todos os valores de medianas foram maiores para o grupo PSig. O grupo SMSig apresentou diferenças em comparação ao grupo controle nas medidas de FA ($p<0,001$) do ATR esquerdo, medidas de FA: ($p=0,007$)

do ATR direito, medidas de FA ($p < 0,001$) e MD ($p = 0,001$) do CAB esquerdo, medidas de FA ($p = 0,01$) e MD ($p = 0,01$) do ILF esquerdo e medidas de FA ($p = 0,001$) e MD ($p < 0,001$) do UNC esquerdo. Não foram percebidas diferenças significativas nas comparações entre os grupos PSig e SMSig. Os valores de medianas e intervalo interquartil (Q1-Q3) podem ser observados na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no teste Memória Lógica 1 e grupo Controle.

ML1	PSig	SMSig	Controle
ROI	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
fminor_MD	0,8438 (0,8113-0,8800)	0,8195 (0,7928-0,8731)	0,8044 (0,7902-0,8330)
lh.atr_FA	0,3895 (0,3706-0,4102)	0,3756 (0,3691-0,3873)	0,4077 (0,3968-0,4133)
lh.atr_MD	0,7619 (0,7437-0,7779)	0,7521 (0,7324-0,7730)	0,7415 (0,7206-0,7529)
rh.atr_FA	0,4027 (0,3853-0,4160)	0,3766 (0,3659-0,4027)	0,4090 (0,3880-0,4217)
lh.cab_FA	0,3195 (0,2916-0,3414)	0,2831 (0,2627-0,2990)	0,3467 (0,3138-0,3733)
lh.cab_MD	0,8633 (0,8349-0,8825)	0,8525 (0,8295-0,8989)	0,8060 (0,7790-0,8365)
lh.ilf_FA	0,4513 (0,4285-0,4629)	0,4242 (0,4064-0,4462)	0,4605 (0,4345-0,4764)
lh.ilf_MD	0,8225 (0,7766-0,8414)	0,8106 (0,7902-0,8578)	0,7855 (0,7675-0,8021)
lh.unc_FA	0,3715 (0,3456-0,3922)	0,3499 (0,3381-0,3783)	0,3952 (0,3731-0,4046)
lh.unc_MD	0,8286 (0,7890-0,8486)	0,8228 (0,7999-0,8340)	0,7781 (0,7524-0,7955)

PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa; Fminor: fórceps menor; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; ILF: fascículo longitudinal inferior; UNC: fascículo uncinado; rh: hemisfério cerebral direito; lh: hemisfério cerebral esquerdo; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média.

Na comparação com base no desempenho em ML2, o grupo PSig apresentou diferenças em comparação ao grupo Controle nas medidas de FA ($p = 0,04$) do ATR esquerdo, medidas de MD ($p = 0,002$) do CAB esquerdo, medidas de MD ($p = 0,04$) do ILF esquerdo, medidas de FA ($p = 0,03$) e MD ($p = 0,001$) do UNC esquerdo. O grupo PSig apresentou medidas de FA ($p = 0,01$) do ILF esquerdo superiores ao grupo SMSig.

Na comparação entre o grupo SMSig e o grupo Controle, foram percebidas diferenças nas medidas de FA ($p = 0,001$) do ATR esquerdo, medidas de FA ($p = 0,01$) do ATR direito, medidas de FA ($p < 0,001$) e MD ($p = 0,001$) do CAB esquerdo, medidas de FA ($p = 0,003$) e MD ($p < 0,009$) do ILF esquerdo, e medidas de FA ($p = 0,005$) e MD ($p < 0,001$) do UNC esquerdo. Os valores das medianas e intervalo interquartil podem ser observados na **tabela 9**.

Tabela 9 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no teste Memória Lógica 2 e grupo Controle.

ML2	PSig	SMSig	Controle
ROI	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
lh.atr_FA	0,3880 (0,3714-0,3969)	0,3780 (0,3690-0,3972)	0,4077 (0,3968-0,4133)
lh.atr_MD	0,7597 (0,7428-0,7756)	0,7558 (0,7395-,7704)	0,7415 (0,7206-0,7529)
rh.atr_FA	0,4038 (0,3876-0,4083)	0,3812 (0,3674-0,4021)	0,4090 (0,3880-0,4217)
lh.cab_FA	0,3199 (0,2957-0,3568)	0,2877 (0,2713-0,3181)	0,3467 (0,3138-0,3733)
lh.cab_MD	0,8644 (0,8334-0,8876)	0,8548 (0,8270-0,8952)	0,8060 (0,7790-0,8365)
lh.ilf_FA	0,4558 (0,4344-0,4724)	0,4256 (0,4091-0,4430)	0,4605 (0,4345-0,4764)
lh.ilf_MD	0,8149 (0,7791-0,8499)	0,8117 (0,7926-0,8488)	0,7855 (0,7675-0,8021)
lh.unc_FA	0,3565 (0,3281-0,3891)	0,3563 (0,3421-0,3825)	0,3952 (0,3731-0,4046)
lh.unc_MD	0,8200 (0,7915-0,8454)	0,8247 (0,8005-0,8387)	0,7781 (0,7524-0,7955)

PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; ILF: fascículo longitudinal inferior; UNC: fascículo uncinado; rh: hemisfério cerebral direito; lh: hemisfério cerebral esquerdo; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média.

Na comparação com base no desempenho em BNT, o grupo PSig não apresentou diferenças nas medidas de DTI em comparação aos grupos controle e grupo SMSig.

O grupo SMSig exibiu valores diferentes quando comparado ao grupo controle nas medidas de FA ($p=0,04$) do Fminor, medidas de FA ($p<0,001$) e MD ($p=0,006$) do ATR esquerdo, medidas de FA ($p<0,01$) do ATR direito, medidas de FA ($p<0,001$) e MD ($p<0,001$) do CAB esquerdo, medidas de MD ($p=0,01$) do CAB direito, medidas de MD ($p=0,03$) do CCG direito, medidas de FA ($p=0,01$) e MD ($p<0,001$) do ILF esquerdo, medidas de FA ($p=0,02$) e MD ($p=0,02$) do SLFT esquerdo, medidas de FA ($p=0,01$) do SLFT direito, medidas de FA ($p<0,001$) e MD ($p<0,001$) do UNC esquerdo, e medidas de FA ($p=0,03$) do UNC direito. Os valores das medianas e intervalo interquartil podem ser observados na **tabela 10**.

Tabela 10 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no Teste de Nomeação de Boston e grupo Controle.

BNT	PSig	SMSig	Controle
ROI	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
fminor_FA	0,4563 (0,4336-0,4786)	0,4426 (0,4078-0,4706)	0,4578 (0,4452-0,4777)
lh.atr_FA	0,3863 (0,3733-0,3975)	0,3773 (0,3640-0,3965)	0,4077 (0,3968-0,4133)
lh.atr_MD	0,7575 (0,7354-0,7720)	0,7597 (0,7420-0,7770)	0,7415 (0,7206-0,7529)
rh.atr_FA	0,4003 (0,3783-0,4083)	0,3876 (0,3650-0,4051)	0,4090 (0,3880-0,4217)
lh.cab_FA	0,3150 (0,3024-0,3568)	0,2916 (0,2758-0,3201)	0,3467 (0,3138-0,3733)
lh.cab_MD	0,8503 (0,7988-0,8876)	0,8670 (0,8337-0,8943)	0,8060 (0,7790-0,8365)
rh.cab_MD	0,7863 (0,7657-0,8061)	0,8133 (0,7858-0,8371)	0,7812 (0,7543-0,8063)
rh.ccg_MD	0,7008 (0,6917-0,7269)	0,7189 (0,6978-0,7539)	0,7037 (0,6866-0,7214)

lh.ilf_FA	0,4497 (0,4199-0,4685)	0,4309 (0,4211-0,4536)	0,4605 (0,4345-0,4764)
lh.ilf_MD	0,8080 (0,7668-0,8149)	0,8160 (0,7959-0,8533)	0,7855 (0,7675-0,8021)
lh.slft_FA	0,4276 (0,4232-0,4395)	0,4242 (0,4046-0,4438)	0,4375 (0,4239-0,4494)
lh.slft_MD	0,7393 (0,7141-0,7555)	0,7418 (0,7219-0,7626)	0,7198 (0,7110-0,7399)
rh.slft_FA	0,4081 (0,3999-0,4130)	0,3940 (0,3808-0,4151)	0,4134 (0,4014-0,4287)
lh.unc_FA	0,3891 (0,3586-0,3926)	0,3536 (0,3381-0,3690)	0,3952 (0,3731-0,4046)
lh.unc_MD	0,8019 (0,7785-0,8228)	0,8298 (0,8033-0,8448)	0,7781 (0,7524-0,7955)
rh.unc_FA	0,3795 (0,3689-0,4058)	0,3708 (0,3509-0,3817)	0,3897 (0,3713-0,4046)

PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa; Fminor: fórceps menor; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; CCG: giro do cíngulo; ILF: fascículo longitudinal inferior; SLFT: fascículo longitudinal superior – temporal; UNC: fascículo uncinado; rh: hemisfério cerebral direito; lh: hemisfério cerebral esquerdo; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média.

Na comparação com base no desempenho em RAVLT-T, o grupo PSig exibiu valores diferentes quando comparado ao grupo controle nas medidas de FA ($p=0,02$) do ATR esquerdo. Não houve diferenças entre os grupos PSig e SMSig.

O grupo SMSig exibiu valores diferentes quando comparado ao grupo Controle nas medidas de FA ($p=0,001$) e MD ($p=0,01$) do ATR esquerdo, medidas de FA ($p=0,02$) do ATR direito, medidas de FA ($p<0,001$) e MD ($p<0,001$) do CAB esquerdo, medidas de FA ($p=0,03$) e MD ($p=0,001$) do ILF esquerdo, medidas de MD ($p=0,04$) do SLFP esquerdo, medidas de MD ($p=0,03$) do SLFT esquerdo, e medidas de FA ($p=0,001$) e MD ($p<0,001$) do UNC esquerdo. Os valores das medianas e intervalo interquartil podem ser observados na **tabela 11**.

Tabela 11 - Dados das medidas de DTI que apresentam diferenças em comparações entre os grupos de acordo com o desempenho no Teste de Aprendizagem auditivo-verbal de Rey e grupo Controle.

RAVLT-T	PSig	SMSig	Controle
ROI	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)	Mediana (Q1-Q3)
lh.atr_FA	0,3880 (0,3628-0,3959)	0,3786 (0,3691-0,3935)	0,4077 (0,3968-0,4133)
lh.atr_MD	0,7527 (0,7279-0,7738)	0,7577 (0,7420-0,7769)	0,7415 (0,7206-0,7529)
rh.atr_FA	0,3933 (0,3821-0,4120)	0,3876 (0,3681-0,4045)	0,4090 (0,3880-0,4217)
lh.cab_FA	0,3204 (0,2954-0,3585)	0,2915 (0,2733-0,3134)	0,3467 (0,3138-0,3733)
lh.cab_MD	0,8611 (0,8092-0,8820)	0,8621 (0,8354-0,8944)	0,8060 (0,7790-0,8365)
lh.ilf_FA	0,4350 (0,4205-0,4675)	0,4326 (0,4156-0,4513)	0,4605 (0,4345-0,4764)
lh.ilf_MD	0,8097 (0,7710-0,8444)	0,8146 (0,7959-0,8548)	0,7855 (0,7675-0,8021)
lh.slfp_MD	0,7070 (0,6784-0,7177)	0,7218 (0,7039-0,7416)	0,6985 (0,6872-0,7148)
lh.slft_MD	0,7185 (0,7097-0,7449)	0,7431 (0,7248-0,7626)	0,7198 (0,7110-0,7399)
lh.unc_FA	0,3571 (0,3472-0,3922)	0,3558 (0,3306-0,3813)	0,3952 (0,3731-0,4046)
lh.unc_MD	0,8103 (0,7757-0,8382)	0,8251 (0,8014-0,8381)	0,7781 (0,7524-0,7955)

PSig: perda significativa; SMSig: sem mudança significativa; ATR: radiação talâmica anterior; CAB: feixe angular do cíngulo; ILF: fascículo longitudinal inferior; SLFP: fascículo longitudinal

superior – parietal; SLFT: fascículo longitudinal superior – temporal; UNC: fascículo uncinado; rh: hemisfério cerebral direito; lh: hemisfério cerebral esquerdo; FA: anisotropia fracionada; MD: difusividade média.

6.5.2 Correlações

Seguindo o mesmo modelo de subdivisão no grupo ELTM-EH-E entre PSig e SMSig, os dados de correlação serão exibidos para as medidas de DTI com os testes em períodos pré e pós operatório quando evidenciado um valor de $p < 0,05$.

Para o grupo PSig, no teste ML1 encontramos correlação com o desempenho no teste e medidas de FA do UNC direito ($r = -0,604$; $p < 0,01$). No grupo SMSig, houve correlação com as medidas de MD do Fórceps Minor ($r = -0,451$; $p < 0,05$). No teste ML1 pós operatório, o desempenho dos grupos PSig e SMSig não se correlacionaram com as medidas de DTI.

No teste ML2 foram encontradas correlações entre o desempenho do grupo PSig e as medidas de FA ($r = -0,524$; $p < 0,05$) e MD ($r = 0,576$; $p < 0,05$) do CAB direito e medidas de FA do UNC direito ($r = -0,519$; $p < 0,01$). A partir do desempenho do grupo SMSig encontramos correlações com as medidas de MD ($r = -0,435$) do Fórceps Minor. No teste ML2 pós operatório, o desempenho do grupo PSig apresentou correlações com as medidas de MD ($r = -0,532$; $p < 0,05$) do Fórceps Minor, medidas de MD ($r = 0,566$; $p < 0,05$) do CAB direito e medidas de FA do UNC direito ($r = -0,497$; $p < 0,05$). O desempenho do grupo SMSig nesta tarefa apresentou correlações com as medidas de MD ($r = -0,545$; $p < 0,05$) do Fórceps Minor.

Diante o desempenho no teste BNT, o grupo PSig apresentou correlação com as medidas de FA ($r = 0,798$; $p < 0,01$) do CCG esquerdo, medidas de FA ($r = 0,651$; $p < 0,05$), do ILF direito, medidas de FA do SLFT esquerdo ($r = 0,606$; $p < 0,05$) e medidas de FA do SLFT direito ($r = 0,596$; $p < 0,05$). No grupo SMSig, o desempenho em período pré operatório exibiu correlação com as medidas de MD ($r = -0,541$; $p < 0,05$) do Fórceps Minor, medidas de FA ($r = 0,406$; $p < 0,05$) do CCG direito, medidas de FA ($r = -0,423$; $p < 0,05$) do ILF direito, medidas de MD ($r = -0,386$; $p < 0,05$) do UNC esquerdo e medidas de MD ($r = -0,354$; $p < 0,05$) do UNC direito. No período pós operatório, o desempenho no teste BNT do grupo PSig exibiu correlação com as medidas de MD ($r = -0,647$; $p < 0,05$) do SLFP direito e medidas de FA do UNC esquerdo ($r = -0,702$; $p < 0,05$). No

grupo SMSig, o desempenho pós operatório neste teste se correlacionou com as medidas de MD ($r=-0,526$; $p<0,05$) do Fórceps Minor, medidas de MD ($r= -0,379$; $p<0,05$) do ATR esquerdo, medidas de FA ($r= -0,386$; $p<0,05$) do CAB direito, medidas de FA ($r= 0,374$; $p<0,05$) do CCG direito, medidas de FA ($r=-0,377$; $p<0,05$) do ILF esquerdo, medidas de MD ($r=-0,374$; $p<0,05$) do UNC esquerdo e medidas de MD do UNC direito ($r= -0,379$; $p<0,05$).

A partir do teste RAVLT-T em período pré operatório não foram encontradas correlações entre o desempenho do grupo PSig e os tratos de substância branca avaliados pelo método de DTI. O grupo SMSig exibiu correlações com as medidas de MD ($r=-0,365$; $p<0,05$) do Fórceps Minor. O desempenho do grupo PSig em período pós operatório não exibiu correlação com as medidas de DTI. No grupo SMSig, o desempenho pós operatório se correlacionou com as medidas de MD ($r=-0,439$; $p<0,05$) do Fórceps Minor.

DISCUSSÃO

7 Discussão

Em nosso estudo buscamos evidenciar diferenças estruturais que possam estar relacionadas ao declínio cognitivo após cirurgia para controle de crises na ELTM-EH. Inserimos um grupo controle com sujeitos sem doença neurológica relatada, pareados por idade e sexo, para verificar diferenças nas configurações dos tratos de substância branca através da DTI. Posteriormente, classificamos os pacientes através do método RCI com base no teste neuropsicológico que evidenciou queda significativa dos escores brutos após cirurgia. O intuito foi distinguir dentro da amostra os sujeitos que apresentam prejuízo clinicamente significativo e evidenciar as características de cada grupo em relação a integridade da substância branca e possíveis correlações com a tarefa cognitiva.

Pesquisas sobre alterações estruturais e também sua relação com os dados clínicos e neuropsicológicos em pacientes com ELTM-EH, por meio da tractografia, têm sido realizadas afim de entender melhor a relação estrutura-função (MCDONALD et al., 2014; PUSTINA et al., 2014), inclusive para encontrar preditores para o prognóstico cognitivo após cirurgia (KAESTNER et al., 2022; STASENKO et al., 2022). A tractografia é uma ferramenta valiosa para análise de substância branca cerebral e planejamento cirúrgico, pois, consiste em um dos poucos instrumentos não invasivo pré-operatório para análise dos tratos da substância branca, o que é vantajoso para avaliação de risco, aconselhamento do paciente e planejamento cirúrgico, além da pesquisa (ESSAYED, et al. 2017).

Os resultados do presente trabalho indicam decaimento no desempenho cognitivo pós operatório em pacientes com EH à esquerda, como também a presença de alterações dos tratos de substância branca mais difusas bilateralmente neste grupo, por outro lado, os pacientes com EH à direita exibiram aumento na média do escores em tarefa de nomeação e alterações nos tratos de substância branca em regiões ipsilaterais ao foco epileptogênico. Essas alterações são apontadas partindo da compreensão que, maiores valores de FA e menores valores de MD indicam melhor configuração tecidual das fibras (CHIANG et al., 2016). Na análise dos resultados com base no RCI foi possível perceber que o grupo PSig apresenta alterações mais ligadas à MD e em hemisfério esquerdo, enquanto o grupo SMSig apresenta alterações de FA e MD em regiões bilaterais. A seguir os resultados serão

discutidos primeiro com base na lateralização da EH, em seguida serão discutidos com base na classificação RCI.

Análises com base na lateralização da EH

Em análise com base na lateralização da EH, apenas o grupo a esquerda apresentou declínio cognitivo após cirurgia, que estiveram relacionados a funções de memória declarativa para conteúdo verbal e habilidade de nomeação por confronto visual. Os testes que evidenciaram déficits cognitivos foram o Memória Lógica (ML), Teste de Nomeação de Boston (BNT) e Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT). O grupo com EH a direita apresentou aumento dos escores na tarefa de nomeação por confronto visual.

O teste ML foi desenvolvido para avaliar a memória declarativa verbal (WECHSLER, 1981), tanto para retenção imediata (ML1), quanto evocação tardia (ML2). Outro instrumento que tem a capacidade de avaliar aspectos de memória declarativa é o RAVLT, originalmente proposto como uma ferramenta de avaliação dos processos de aprendizagem e memória para conteúdo verbal (REY, 1958). O teste BNT é utilizado para avaliar aspectos de linguagem relacionado a habilidade de nomeação por confronto visual, a versão traduzida deste teste tem demonstrado eficácia na detecção de déficits em pacientes com ELTM (ESCORSI-ROSSET et al., 2011). Os dados neuropsicológicos de nosso estudo apontam para declínio cognitivo em habilidades de linguagem, aprendizagem e memória declarativa para conteúdo verbal (imediata e tardia) em pacientes com EH esquerda, nos pacientes com EH direita houve a detecção de melhora em habilidade de linguagem.

Em acordo com nossos resultados para avaliação de memória, um estudo de revisão meta-analítica relatou a ocorrência de alterações pós operatório em funções de memória para conteúdo verbal (imediata e evocação tardia) quando a cirurgia foi realizada em hemisfério esquerdo. Neste mesmo grupo não se percebeu decaimento de habilidades de memória não verbal. Por outro lado, pacientes submetidos a cirurgia em hemisfério direito não apresentaram declínio em memória não verbal significativo, como também não houve decaimento em habilidade de memória para conteúdo verbal. Os dados foram coletados a partir dos testes ML e Reprodução Visual (RV) da Escala Wechsler de Memória (Lee et al., 2002).

Os prejuízos cognitivos relacionados a memória e linguagem em pacientes com epilepsia têm sido amplamente relatados na literatura e parecem estar associados a alterações em estruturas dos lobos temporais (BAXENDALE et al., 2018; REYES et al., 2019). As tarefas de memória para conteúdo verbal e a habilidade de nomeação são as principais queixas em pacientes com epilepsia de lobo temporal dominante para linguagem, em acordo com nossos resultados, que podem se tornar mais pronunciados após a cirurgia em hemisfério dominante (ESCORSI-ROSSET et al., 2011). GARGARO e colaboradores (2013) também encontraram resultados semelhantes ao avaliar a variação nos escores de nomeação em pacientes submetidos a cirurgia em hemisfério direito, os pacientes experienciam aumento no escores em comparação a avaliação antes da cirurgia.

A cirurgia como método bem estabelecido e com bom índice de controle de crises pode estar implicada em possíveis déficits cognitivos pós cirúrgico. Em estudo sobre os resultados cognitivos após lobectomia temporal anterior, os autores identificaram prejuízos de memória verbal para pacientes submetidos a cirurgia em hemisfério esquerdo, enquanto aqueles que foram submetidos a cirurgia em hemisfério direito apresentaram melhora desta função (LEE et al., 2016). Os componentes anatômicos envolvidos na memória declarativa, relacionada a capacidade de recordar fatos e eventos, envolvem principalmente o hipocampo, córtex entorrinal e giro parahipocampal, portanto, lesões nessas áreas como a causada pela EH e pela recorrência de crises pode fornecer algumas explicações a respeito de nossos resultados, como também a intervenção cirúrgica que abrange essas estruturas (STOUB et al., 2019; SCHALLER & CABRILO, 2016).

STOUB e colaboradores (2019) divulgaram resultados indicado que a diminuição de volume das fibras da substância branca projetadas para o hipocampo pode causar cessamento da informação sensorial multimodal recebida, contribuindo para o declínio da memória observado em indivíduos com epilepsia de lobo temporal. Neste estudo citado, a medida de volume do giro parahipocampal esquerdo foi capaz de explicar o desempenho em memória verbal imediata, enquanto a medida do hipocampo direito foi capaz de explicar o desempenho em memória verbal tardia. Por outro lado, o desempenho em memória visual imediata e de evocação tardia pôde ser explicado pelo volume do hipocampo direito conjuntamente com o giro parahipocampal esquerdo. Os autores concluem que a atrofia da substância branca

do giro parahipocampal é um preditor significativo da função de memória em pessoas com epilepsia de lobo temporal.

No que tange a linguagem, declínio em habilidade de nomeação foram observados em 34% dos casos em que a cirurgia ocorreu em hemisfério dominante (SHERMAN et al., 2011). Em relação aos circuitos neurais envolvendo a linguagem, estudos de tractografia sugerem que o fascículo arqueado tem terminações corticais mais extensas além dos limites clássicos da área de Broca e Wernicke, incluindo o córtex pré-motor dorsal, o córtex pré-frontal dorso-lateral e os giros temporais anterior, médio e inferior (CATANI et al., 2005; BERNAL et al., 2010). Lesões em algumas dessas regiões podem ocorrer após a ressecção do lobo temporal anterior esquerdo, potencialmente causada pela degeneração Walleriana (CONCHA et al., 2006), implicando no desempenho da linguagem. A Degeneração Walleriana é entendida como um processo ativo de degeneração induzida por lesão da extremidade distal de um axônio após perda neuronal ou morte, danos induzidos por convulsões decorrentes de disparo neural anormal e hiperexcitabilidade podem causar degeneração secundária da substância branca ao longo da via de propagação da crise (STASENKO et al., 2022). As redes de linguagem do lobo temporal parecem ser mais afetadas por processos de reorganização relacionados à epilepsia do que as redes do lobo frontal, a nomeação de figuras provoca ativações preferencialmente nas regiões temporal pósterio-basal e temporo-occipital associadas ao processamento visual de objetos, incluindo o giro fusiforme posterior (TRIMMEL et al., 2021).

A técnica de DTI se mostrou capaz de avaliar diferenças nos tratos de substância branca *in vivo* em nossa amostra. Correlações entre histologia e DTI em humanos demonstram que é possível inferir com certo grau de confiança anormalidades da substância branca através das medidas de DTI (CONCHA et al., 2010). As medidas de FA e MD são utilizadas para compreender aspectos como densidade da fibra, diâmetro axonal e mielinização, que podem ser afetados por diferentes fatores, tais como mudanças de volume intra e extra celular, permeabilidade da membrana celular, coerência da fibra, perda e degeneração axonal (BEAULIEU, 2002). A medida de FA está associada a difusividade direcional na substância branca, reduzida em estado patológico, por outro lado, a MD mede a mobilidade da água sem dizer respeito a direcionalidade, portanto, são indicativos de perda de coerência.

Em estudo utilizando o TRACULA, KREILKAMP e colaboradores (2017) encontraram resultados semelhantes aos nossos. Os autores divulgaram dados

indicado alterações no trato ILF, SLFT, UNC e CAB mais difundidas (ipsilateral e contralateral) em pacientes com epilepsia de lobo temporal esquerdo, enquanto pacientes com epilepsia a direita apresentaram alterações que permaneceram espacialmente confinadas em regiões do trato ipsilateral. Em nossos achados, encontramos também diferenças nos tratos Fminor, ATR, CCG, SLFP, além daqueles percebidos no estudo citado utilizando a mesma ferramenta. Essas diferenças detectadas podem ser resultado da recorrência de crises não controladas e alterações estruturais crônicas, conforme apontam outros estudos (CONCHA et al., 2009; WINSTON et al., 2014).

Embora o número de pacientes com DTI pós operatório tenha sido reduzido, foi possível identificar piora nos índices de integridade de substância branca nos diferentes grupos com epilepsia, que estiveram localizadas no ATR, CAB e UNC ipsilaterais ao foco epileptogênico no grupo ELTM-EH-E, no grupo ELTM-EH-D foram percebidas piora dos índices ipsilaterais do ATR, CAB, CCG e ILF, enquanto CCG e UNC contralateral exibiram melhora dos índices de FA. Estudos tem demonstrado como as alterações podem ocorrer de maneiras diferentes (LI et al., 2019; McDonald et al., 2010).

Alterações nas medidas de FA em pacientes pós operatório podem ocorrer de quatro maneiras, como apontado no estudo de LI e colaboradores (2019): FA diminui aos três meses e permanece relativamente estável; FA diminui aos três meses, mas aumenta mais tarde; FA diminui aos três meses, com nova queda após esse período; FA aumenta após a cirurgia. No estudo de McDonald e sua equipe (2010) foi percebido queda nas medidas de FA do UNC, ILF, Fórnix, IFOF e corpo caloso após 2 meses de cirurgia. Ambos os autores consideram a degeneração Walleriana como um dos principais fatores envolvidos nessas mudanças, que podem ocorrer tanto nas fibras que são diretamente afetadas pela ressecção, como também em fibras não ressecadas, mas que podem sofrer este processo indiretamente devido às suas múltiplas conexões. O intervalo para a coleta de imagens pós operatória em nosso estudo foi semelhante ao da avaliação neuropsicológica, com média entre 10 a 11 meses, os resultados estão de acordo com os de LI e sua equipe (2019) ao avaliar as alterações das medidas de DTI em 3, 6, 12 e 24 meses.

Na investigação da relação entre tratos de substância branca e cognição, os estudos indicam haver relação entre UNC, ILF e fascículo arqueado com o desempenho em tarefas de memória e linguagem (DIEHL et al., 2008; MCDONALD

ET AL., 2008; MCDONALD et al., 2014, REYES et al., 2019). No que se refere a memória, percebe-se pior desempenho em memória para conteúdo verbal associado a piores índices do UNC em pacientes com ELT esquerda, entretanto, sem correlações em pacientes com ELT direita (DIEHL et al., 2008). Além do UNC, o fascículo fronto-occipital inferior (IFOF) esquerdo e fascículo arqueado bilateral também demonstraram envolvimento em tarefas de memória para conteúdo verbal, inclusive foi percebida correlação entre integridade bilateral do UNC e tarefas de nomeação (MCDONALD et al., 2008). Indícios de pior configuração do ILF esquerdo foi associado a piores escores para memória de retenção imediata, enquanto o UNC esquerdo, ILF e IFOF bilateral apresentou associação entre piores indicadores na DTI e menores scores para memória de evocação tardia (MCDONALD et al., 2014). Na linguagem, os scores reduzidos em tarefa de nomeação estiveram associados a piores índices do fascículo arqueado e UNC bilateral, como também no Fórnix esquerdo (REYES et al., 2019). Os nossos resultados também indicam que a integridade do UNC, CAB, ATR, ILF, Fminor e SLFT podem ter envolvimento em tarefas de memória e linguagem.

Os feixes de substância branca cerebral possuem três classificações diferentes, são elas: fibras de associação, projeção ou comissurais. As fibras de associação são aquelas que conectam duas regiões diferentes em um mesmo hemisfério cerebral, as fibras de projeção são aquelas que conectam áreas do córtex a qualquer outra região fora do córtex, por fim, as fibras comissurais são aquelas que conectam regiões inter-hemisféricas (de um hemisfério ao outro) (CROSSMAN & NEARY, 2011).

A ATR conecta o lobo pré frontal ao núcleo anterior e médio dorsal do tálamo (NIIDA et al., 2018), seu envolvimento tem sido associado principalmente a funções executivas (MAMAH et al., 2010), como também sua participação na aprendizagem espacial e memória ao envolver conexões com hipocampo, diencéfalo e cíngulo (NELSON, 2021). O Cíngulo pode ser compreendido a partir de dois segmentos separados: o segmento superior (CCG – feixe supracaloso) e o segmento inferior ao longo do aspecto ventral do hipocampo (CAB – feixe infracaloso) (WAKANA et al., 2007). Os índices de FA do CAB esquerdo foram associados a memória para conteúdo verbal, verificou-se a associação entre menores índices de FA e menores escores em avaliação de memória (EZZATI et al., 2016), isto pode ser reflexo de

redução de fibras associativas projetadas para o giro parahipocampal, que são percebidas em pacientes com ELTM-EH unilateral (URBACH et al., 2017).

O ILF é um dos maiores feixes de fibras associativas occipitotemporais, conectam áreas do lobo occipital a região anterior do lobo temporal (HERBET et al., 2018) e desempenha papel central na consolidação da memória visual (LATINI et al., 2017), inclusive há indícios de seu envolvimento na transferência de informações sobre objetos, faces e palavras escritas (ASHTARI, 2012). O UNC é uma fibra curva que conecta o lobo temporal anterior ao córtex frontal medial e lateral, anormalidades neste trato têm sido associado a funções de memória episódica, linguagem, processamento socioemocional e transtornos psiquiátricos (HASAN et al., 2009; VON DER HEIDE et al., 2013), na linguagem ele tem sido implicado na transmissão de informações relacionadas ao conteúdo semântico e nomeação de confronto (LU et al., 2002). O SLFT corresponde ao fascículo arqueado, conforme proposto pela criadora da ferramenta TRACULA (YENDIKI et al., 2011), amplamente reconhecido pelo seu envolvimento na linguagem ao associar áreas de produção e compreensão da fala. O SLFP é a porção parietal do fascículo longitudinal superior, também referido como SLF III (MAKRIS et al., 2005), e seu funcionamento foi associado a habilidades visuoespaciais e também da fala (WANG et al., 2016; JANELLE et al., 2022).

O corpo caloso pode ser subdividido nas seguintes partes: rostro, joelho, corpo, istmo e esplênio. O joelho do corpo caloso é composto por fibras comissurais da região anterior do lobo frontal e também conhecido como Fminor, responsáveis por conectar o córtex pré frontal a região anterior do cíngulo (RAYBAUD, 2010). Esta estrutura tem sido implicada em habilidades cognitivas relacionada a processos atencionais e funções executivas (MAMIYA et al., 2018). O Fmajor conecta os lobos occipitais e sua localização está na região da linha média do esplênio (VERGANI et al., 2014), há indícios de envolvimento principalmente em funções visuoespaciais e de memória de trabalho para conteúdo visual (KROGSRUD et al., 2018).

Os dados pré operatório da avaliação neuropsicológica e de DTI pré operatório indicam correlação entre melhores índices de integridade da substância branca e melhor desempenho nas tarefas cognitivas. As correlações dos dados pré operatório do grupo ELTM-EH-E sugerem envolvimento do UNC direito, ATR esquerdo, ILF esquerdo e CCG direito em tarefas de memória declarativa para conteúdo não verbal, ou seja, envolvimento de estruturas bilaterais. Sabe-se que os hemisférios cerebrais possuem certa especialização quanto ao processamento de

diferentes estímulos, o hemisfério esquerdo referente a estímulos de conteúdo verbal e o hemisfério direito para estímulos de conteúdos não verbais (LEZAK et al., 2012). Entretanto, há também a cooperação inter-hemisférica para melhor resposta a determinados estímulos.

Estudos observaram que a região hipocampal direita era ativada durante a codificação de faces, mas não durante o reconhecimento (evocação). A codificação também ativa áreas do córtex pré frontal esquerdo, enquanto o reconhecimento ativa áreas do córtex pré frontal direito. Isto demonstra o papel do hipocampo na memória, como também as assimetrias das funções cerebrais entre hemisférios. A lateralização para conteúdo específico também é percebida, entretanto, mais lateralizada para material de conteúdo verbal em hemisfério esquerdo, enquanto que material não verbal (fotos) pode ativar áreas pré frontal direita e do lobo temporal medial bilateral (GAZZANIGA et al., 2006). As correlações percebidas em tarefas de conteúdo não verbal e estruturas do ambos hemisférios cooperam com esse entendimento, ou seja, o envolvimento de áreas bilaterais e desempenho cognitivo pode ser algo esperado em uma tarefa cognitiva. Esta participação de áreas bilaterais pôde ser percebida também na tarefa de nomeação por confronto visual, o desempenho exibiu correlações com o Fminor, CCG bilateral, ILF bilateral, SLFT esquerdo e UNC esquerdo. Na tarefa de evocação tardia de uma lista de palavras (RAVLT-20), as medidas do CAB direito se correlacionaram com o desempenho.

Os dados de avaliação neuropsicológica pós operatório e dados de DTI pré operatório também indicaram melhores índices de configuração tecidual com melhor desempenho nas tarefas cognitivas. No grupo ELTM-EH-E, o desempenho na tarefa de memória declarativa para conteúdo verbal esteve correlacionado ao Fminor, ILF direito e UNC esquerdo. O desempenho na tarefa de memória declarativa para conteúdo não verbal esteve correlacionado ao Fmajor, ATR direito, CAB direito, ILF bilateral, SLFP direito, SLFT bilateral e UNC direito. O desempenho em nomeação e na aprendizagem de uma lista de palavras esteve correlacionado ao Fminor. O desempenho em tarefa de fluência verbal fonêmica se correlacionou com os índices de integridade do CAB e SLFP esquerdo. No teste evocação tardia da lista de palavras, o desempenho esteve correlacionado com os índices de ATR bilateral. Na avaliação de praxia construtiva, planejamento e atividade perceptiva por meio do desenho de uma figura complexa, o desempenho se correlacionou com o SLFP

esquerdo, na evocação tardia desta figura complexa os tratos CAB e UNC esquerdo se correlacionaram com o desempenho da tarefa.

No grupo ELTM-EH-D, o desempenho em tarefas de memória declarativa para conteúdo não verbal imediata de esteve correlacionado com o Fminor, ATR direito, CCG direito e UNC esquerdo. Na evocação tardia, o desempenho se correlacionou com Fmajor, ATR bilateral, CAB esquerdo, CCG bilateral, ILF esquerdo, SLFP esquerdo, SLFT esquerdo, UNC esquerdo. O desempenho em RAVLT-T esteve correlacionado com CAB bilateral e SLFP direito, enquanto o desempenho em RAVLT-20 esteve correlacionado ao Fminor e SLFP direito. O desempenho em FCRey1 esteve correlacionado ao CCG direito. Conforme apontado anteriormente (GAZZANIGA et al., 2006), a execução de tarefas de memória para conteúdo não verbal apresenta um envolvimento de áreas bilaterais do cérebro, em acordo com nossos resultados.

Em análise de DTI pós operatório correlacionado ao desempenho na avaliação neuropsicológica pós operatório, foram percebidos comportamento diferentes dos dados para o grupo ELTM-EH-E, indicando melhores desempenho nas tarefas cognitivas correlacionado a piores índices nas medidas de DTI, algo semelhante percebido em outro estudo (GARCÍA-PALLERO et al, 2020). O desempenho em tarefa de memória declarativa verbal esteve correlacionado ao Fmajor e CCG direito. O desempenho em tarefa de memória declarativa não verbal esteve correlacionado ao ATR e ILF direito. No teste BNT foi percebido correlação entre desempenho e CCG direito. O desempenho em FCRey1 se correlacionou com o SLFP direito. O Qle esteve correlacionado com o CCG direito. Os resultados da equipe de GARCÍA-PALLERO (2020) verificaram essa relação com o aumento de FA em estruturas do hemisfério direito, assim como outros autores encontraram também correlações inversas de FA e comprometimento cognitivo em outras doenças, como na síndrome de Williams (HOEFT et al., 2007), na síndrome de Turner (HOLZAPFEL et al., 2006), na doença de Alzheimer (TEIPEL et al., 2015) e na hidrocefalia de pressão normal (CHEN et al., 2016). Os mecanismos celulares envolvidos no aumento da FA relacionado a declínio cognitivo não são totalmente compreendidos, os autores atribuem essas alterações a possíveis consequências secundárias de anormalidades em regiões de substância cinzenta que fazem conexões com essas áreas, este aumento poderia estar implicado em mecanismos compensatórios que resultam em mau funcionamento cognitivo.

No grupo ELTM-EH-D os dados de correlação exibiram tendências semelhantes ao que foi percebido nas análises com DTI pré operatório, melhores índices de integridade da substância branca estiveram correlacionados a melhor desempenho nas tarefas cognitivas. O desempenho em memória declarativa verbal esteve correlacionado a ATR, CCG, CAB e SLFT direito. O desempenho em memória declarativa não verbal esteve correlacionado a Fmajor, Fminor, ATR, CCG, CAB, SLFP e UNC direito, ILF e SLFT bilateral. No teste BNT, o desempenho esteve correlacionado com Fminor, ATR direito, ILF bilateral, SLFP direito e SLFT bilateral. Na avaliação da fluência verbal fonêmica, o trato CAB direito esteve correlacionado com o desempenho na tarefa. No teste RAVLT-T, o desempenho esteve correlacionado com ILF e UNC direito, enquanto no RAVLT-20 apenas o ILF direito exibiu correlação. No teste FCRey1 foi percebido correlação com SLFP direito.

As variações no desempenho cognitivo e medidas de DTI que se correlacionam, mesmo quando não há declínio cognitivo, sugere o envolvimento de tais estruturas na realização da tarefa. Importante ressaltar, mesmo que o teste tenha o objetivo principal de avaliar uma função cognitiva para conteúdo específico, como memória ou linguagem, a tarefa não avalia a habilidade puramente, são necessários recursos de outros domínios cognitivos (LEZAK et al., 2012; HARTWINGSEN et al., 2021). Conforme apontado por SALING (2009), as funções cognitivas não são totalmente localizadas em único hemisfério, mesmo que seja possível identificar a lateralização em processamento de conteúdo específico (verbal e não verbal), envolve a integração de diferentes áreas do cérebro para a realização da tarefa. Podemos citar o teste BNT para exemplificar, neste teste são demandados aspectos da linguagem, mas também recursos visuais para identificar o item após confronto visual antes de nomeá-lo. Nossos resultados indicam o envolvimento de áreas contralaterais ao foco epileptogênico mais evidente em pacientes com ELTM-EH-D, isto poderia explicar a não identificação de declínio cognitivo nas tarefas cognitivas aplicadas, regiões contralaterais não afetadas podem estar “compensando” a perda ipsilateral e favorecendo um desempenho cognitivo adequado.

Para explicar déficits cognitivos após lobectomia, dois conceitos foram propostos: reserva hipocampal e adequação funcional (CHELUNE, 1995). O conceito de reserva hipocampal sugere que o hipocampo contralateral pode suportar a função de memória após a cirurgia, com isso, a sua integridade e funcionalidade pode influenciar no declínio ou não da função de memória. A adequação funcional indica

que é a capacidade do hipocampo ipsilateral, que vai ser ressecado, a determinar se serão observadas alterações em funções de memória. O modelo de adequação funcional tem sido suportado por meio de avaliação neuropsicológica (CHELUNE et al., 1991; HELMSTAEDTER & ELGER, 1996), teste de WADA (KNEEBONE et al., 1995) e volumetria (TRENERRY et al., 1993). Entretanto, mesmo que o conceito de adequação funcional tenha recebido maior suporte (BONELLI et al., 2010), SALING (2009) descreve que funções de memória verbal e não verbal não são inteiramente lateralizados, dando sustentação ao conceito de reserva funcional.

Análise com base em RCI

O método RCI foi utilizado para distinguir, dentro do grupo com EH esquerda, os pacientes que apresentam perda clinicamente significativas e aqueles que não apresentam mudanças, a fim de identificar as diferenças na configuração tecidual da substância branca cerebral de cada grupo. Em primeiro lugar, nossos resultados indicam um padrão de comportamento dos dados neuropsicológicos, o grupo P_{SIg} apresentou escores brutos maiores em período pré operatório. Estas diferenças foram significativas na tarefa de memória verbal tardia, enquanto nas demais houve mesma tendência, porém discretas, quando comparados ao grupo S_{MSig}. Na comparação dos dados após cirurgia, as diferenças estatisticamente significativas foram percebidas na comparação dos escores brutos na avaliação de memória verbal imediata e tarefa de nomeação por confronto visual. Em acordo com o estudo de meta-análise de SHERMAN e colaboradores (2011), nossos resultados apresentaram índice relativamente semelhantes de déficits de memória para conteúdo verbal, com diferença de apenas 1%. Os dados de declínio em habilidade de nomeação estiveram próximos, nosso estudo evidenciou prejuízo em 27,5% da amostra, no estudo citado foi percebido déficits em 34% dos casos.

Essas diferenças pós operatória entre os grupos da nossa amostra eram esperadas, pois, a classificação foi realizada para distinguir aqueles que “perdem” daqueles que mantém o mesmo índice de desempenho. Neste ponto vale destacar a capacidade do método RCI em distinguir essas variações. O RCI é considerado por pesquisadores como padrão-ouro para avaliar alterações cognitivas após uma intervenção, se mostra eficiente para determinar as diferenças na prática e minimizar viés interpretativo (CONRADI et al., 2020; LEAL-CONCEIÇÃO et al., 2021). Este

método foi originalmente proposto por JACOBSON E TRUAX (1991), inclusive é conhecido também como “Método JT”. Na mesma direção de nossos resultados da avaliação neuropsicológica, pesquisadores tem percebido que há maiores chances de declínio cognitivo em pacientes com tais funções cognitivas preservadas em comparação àqueles com desempenho comprometido relatado antes da cirurgia (GARGARO et al., 2013; KAESTNER et al., 2020; STASENKO et al., 2022).

Os dados de DTI revelaram piores índices de configuração tecidual dos tratos de substância branca no grupo SMSig quando comparado ao grupo controle, por outro lado, o grupo PSig exibiu diferenças discretas na comparação com o grupo controle. O grupo SMSig foi o grupo que mais apresentou índices alterados de FA e MD quando comparado ao grupo controle, enquanto o grupo PSig exibiu diferenças mais ligadas às medidas de MD.

No grupo PSig para funções de memória verbal imediata foram percebidos piores índices nas estruturas ipsilaterais ao foco da epilepsia, nos tratos Fminor, ATR, CAB, ILF e UNC ipsilateral, as alterações foram percebidas nas medidas de MD. No grupo PSig para memória verbal tardia as diferenças foram encontradas na medida de FA do ATR e UNC ipsilateral e na medida de MD do CAB, ILF e UNC ipsilateral, quando comparado ao grupo controle, na comparação entre grupo PSig e SMSig houve maior índice de FA no ILF esquerdo do grupo PSig. Na tarefa de nomeação por confronto visual não foram identificadas diferenças em comparação aos demais grupos. Em avaliação de aprendizagem de uma lista de palavras o grupo PSig exibiu diferenças de FA do ATR comparado ao grupo Controle.

No grupo SMSig para funções de memória identificamos diferenças nos índices de integridade em comparação ao grupo controle. Os tratos que apresentaram diferença foram o ATR, CAB, ILF e UNC para os testes de avaliação de memória para conteúdo verbal, tanto na retenção imediata quanto evocação tardia. Em habilidade de nomeação por confronto visual, o grupo SMSig exibiu também alterações do Fminor e SLFT, além dos anteriormente citados. As diferenças observadas estiveram ipsilaterais quando levado em consideração o desempenho nos testes de memória verbal, com exceção do ATR, enquanto no desempenho do BNT foram percebidas alterações bilaterais também no SLFT e UNC.

A partir destes resultados seria possível conjecturar o seguinte: piores índices de memória verbal pós operatório são percebidos em sujeitos com alterações ipsilaterais, principalmente nas medidas de MD antes da cirurgia. Se levarmos em

consideração que o grupo SMSig apresentou piores índices das medidas de DTI, podemos conjecturar que pacientes com melhores índices de DTI podem ter maiores chances de declínio cognitivo pós operatório. O grupo PSig para habilidade de nomeação não apresentou diferenças nos dados de DTI pré operatório. Assim como no estudo de STASENKO e colaboradores (2022), os nossos dados sugerem que há uma ocorrência de déficits cognitivos nos sujeitos em que os índices dos tratos de substância branca se mostram mais preservados quando comparados ao grupo controle, o SMSig exibiu pior configuração de integridade tecidual antes da cirurgia e não exibiu quedas significativas no desempenho cognitivo.

Para buscar informações que possam ser preditoras do prognóstico cognitivo, realizamos teste de correlação entre DTI pré operatório e avaliação neuropsicológica pré e pós operatório. No grupo PSig antes da cirurgia, o UNC direito apresentou correlação inversa com o desempenho em tarefa de memória para conteúdo verbal, tanto na retenção imediata quanto na evocação tardia, enquanto o CAB direito exibiu a mesma tendência de correlação somente na evocação tardia. No período pós operatório essa correlação também foi encontrada na evocação tardia. O CAB e o UNC têm sido apontados como fibras de substância branca envolvidos em processos mnésticos (EZZATI et al., 2016; URBACH et al., 2017; HASAN et al., 2009; VON DER HEIDE et al., 2013), por outro lado, o indicativo de aumento dos valores de FA em hemisfério contralateral e pior desempenho na tarefa cognitiva retoma o argumento de GARCÍA-PALLERO (2020), além de alertar para o cuidado ao interpretar valores de FA, nem sempre correlações positivas são indicativos absolutos de melhor configuração tecidual associado a melhor funcionamento cognitivo, mecanismos compensatórios envolvidos podem resultar em mau desempenho na tarefa. O grupo SMSig exibiu correlações entre melhores medida de integridade do Fminor e UNC esquerdo e maior escores em tarefa de memória para conteúdo verbal de retenção imediata no período pré operatório. Na tarefa de evocação tardia, o Fminor e o ILF direito exibiram o mesmo efeito. No pós operatório essa tendência se repetiu para os tratos e tarefas de retenção imediata e evocação tardia.

Na tarefa de linguagem por meio do BNT realizada pelo grupo PSig, o desempenho antes da cirurgia correlacionou com as medidas de DTI do CCG, ILF e SLFT direito, indicando melhores índices de integridade correlacionados a melhores escores no teste. Após cirurgia, o UNC direito indicou que melhores índices de integridade podem estar associados a pior desempenho em tarefa de nomeação por

confronto visual. O grupo SMSig teve correlações entre desempenho em tarefa de linguagem e CCG direito, Fminor, ILF direito e UNC bilateral indicando uma possível relação entre melhores índices de integridade com melhor desempenho no teste antes da cirurgia. Após a cirurgia, os índices de integridade do Fminor, ATR esquerdo, CCG direito, ILF esquerdo e UNC bilateral seguiram a tendência em indicar uma possível relação entre melhores índices de integridade pré cirúrgica com melhor desempenho pós operatório. Nos tratos CAB, CCG e ILF direito a relação foi inversa, os dados indicaram que maior integridade dessas estruturas pode estar relacionada a pior desempenho no teste após cirurgia.

O trato Fminor exibiu correlação com o desempenho do grupo SMSig nas quatro tarefas de avaliação neuropsicológica. Esta fibra comissural que conecta regiões do lobo pré frontal bilateral a região anterior do cíngulo tem funções atencionais e executivas (RYABAUD, 2010; MAMIYA et al., 2018), como também pode participar na codificação e evocação de memória episódica (JEONG et al., 2015). O envolvimento desta estrutura nas funções cognitivas pode sugerir participação bilateral dos hemisférios cerebrais em pacientes com sem declínio em habilidades de memória e linguagem, algo que não foi percebido com mesma frequência em pacientes exibem declínio cognitivo.

Os resultados também fortalecem o entendimento do papel do SLFT (fascículo arqueado) em tarefas de linguagem (YENDIKI et al., 2011), bem como também a participação do UNC na função de linguagem e memória para conteúdo verbal (VON DER HEIDE et al., 2013), inclusive a integridade do UNC é indicada como um forte preditor de declínio na habilidade mnésica (STASENKO et al., 2022). As correlações percebidas também com os tratos ATR, CAB, ILF e Fminor estão de acordo com aquilo descrito na literatura (NIIDA et al., 2018; EZZATI et al., 2016; LATINI et al., 2017; MAMIYA et al., 2018), não somente a habilidade cognitiva de interesse é necessária para o desempenho em um teste neuropsicológico, outras habilidades cognitivas são demandadas para a realização da tarefa, que envolvem processos atencionais e funções executivas, não totalmente lateralizados (LEZAK et al., 2012; GAZZANIGA et al., 2006; SALING, 2009). KAESTNER e sua equipe (2022) identificou apenas relação entre maior integridade substância branca do giro fusiforme direito e declínio na habilidade de nomeação, entretanto, houve uma tendência a maiores valores de FA do ILF e IFOF em hemisfério esquerdo associado a menor declínio da linguagem.

Os dados sugerem que no grupo SMSig há uma tendência de melhores escores pós operatório com melhores índices de integridade ipsilateral ao foco da epilepsia, enquanto no grupo PSig houve a tendência de piores escores com melhores índices de integridade contralateral. Aqueles pacientes que “não perdem” em memória e linguagem tem mais envolvimento de estruturas ipsilaterais e piores índices de integridade, por outro lado, o grupo que “perde” tem melhores índices de integridade e possível envolvimento de estruturas contralaterais.

Limitações e considerações finais

Algumas limitações em nosso trabalho devem ser ressaltadas, como o número limitado de tratos que a ferramenta TRACULA avaliou, não incluindo estruturas importantes em processos cognitivos destacados na literatura, como o IFOF e Fórnix. Uma nova versão desta ferramenta foi divulgada em dezembro de 2021 (MAFFEI et al., 2021), nela é possível a mensuração de 42 tratos de substância branca, incluindo o IFOF e Fórnix. A utilização dessa nova versão não foi possível em nosso trabalho, entretanto, em estudos futuros poderá trazer informações substanciais para identificar alterações de outras estruturas e fornecer explicações que colabore para o entendimento da relação estrutura-função na ELTM-EH. Outro ponto é referente ao tamanho da amostra que se tornou reduzido ao subdividir os grupos entre PSig e SMSig. Embora isto tenha trazido informações que contribuam para o conhecimento das diferenças cognitivas e estruturais entre os pacientes, seria necessário um tamanho amostral maior para que indicadores mais robustos possam ser encontrados, dados de DTI pós operatório desses grupos também seriam de grande contribuição para o trabalho.

Pontos fortes de nosso trabalho também merecem ser destacados, como a homogeneidade de nossa amostra, todos os grupos com epilepsia apresentavam EH unilateral e dominância para a linguagem em hemisfério cerebral esquerdo. A ferramenta para análise de tractografia utilizada também pode ser considerada um ponto forte, principalmente por utilizar coordenadas anatômicas a priori para análise das regiões de interesse, excluindo qualquer viés do operador da ferramenta na seleção e delimitação dos tratos. O *FreeSurfer* é uma ferramenta com extensa

bibliografia científica e sua qualidade em análise anatômica do cérebro in vivo é bem reconhecida nos estudos de epilepsia (WHELAN et al., 2018).

O nosso trabalho traz resultados indicando que pacientes com EH esquerda tem alterações de substância branca cerebral mais difundidas bilateralmente e sofrem declínio em habilidades de memória para conteúdo verbal e linguagem, enquanto aqueles com EH direita pode apresentar alterações ipsilaterais ao foco epileptogênico e experimentar melhora no desempenho em tarefa de linguagem. Os tratos com piora nos índices de integridade são: Fminor, CAB, CCG, ATR, ILF, SLFT e UNC. No grupo EH esquerda, o ATR, CAB e UNC ipsilaterais sofrem declínio em medidas de FA no pós operatório, no grupo EH a direita o ATR, CAB, CCG, ILF e UNC têm redução das medidas de FA, enquanto UNC e CCG contralateral tem aumento dessa medida. Com exceção dos dados de correlação pós operatório e desempenho cognitivo pós operatório no grupo EH a esquerda, os dados de correlação sugerem melhores índices de integridade da substância branca dos tratos avaliados e melhor desempenho nas tarefas cognitivas, com envolvimento de áreas bilaterais. Os grupos que não apresentam declínio após a cirurgia têm piores indicadores de integridade tecidual, o grupo com declínio cognitivo após cirurgia apresenta diferenças nas medidas de MD em tratos ipsilaterais ao foco epileptogênico. Essas informações podem servir como direcionamento para estudos futuros, que visam encontrar elementos preditores para o prognóstico cognitivo em pacientes com ELTM-EH candidatos a cirurgia.

CONCLUSÃO

8 Conclusão

- O Grupo ELTM-EH-E sofreu perda em habilidade de memória para conteúdo verbal (imediate e tardia), aprendizagem verbal e em nomeação. O Grupo ELTM-EH-D apresentou melhora nos índices de habilidade de nomeação.
- O grupo ELTM-EH-E exibiu valores diferentes de FA e MD da substância branca cerebral bilateral. O Grupo ELTM-EH-D exibiu alterações de substância branca cerebral em hemisfério ipsilateral ao foco epileptogênico.
- Há correlações entre estruturas de substância branca e desempenho cognitivo nos diferentes grupos com epilepsia, as áreas que se correlacionaram com o desempenho cognitivo não estiveram localizadas apenas em hemisfério ipsilateral ao foco epileptogênico
- O método RCI classificou com eficiência os pacientes entre aqueles que apresentaram declínio cognitivo significativo ou não em tarefas de memória verbal e linguagem.
- Os pacientes que não apresentam declínio cognitivo (SMSig) foram aqueles que mais exibiram piores índices de DTI em comparação ao grupo Controle. O desempenho cognitivo do grupo PSig teve correlação com estruturas contralaterais ao foco da epilepsia, por outro lado, o grupo SMSig teve correlação com estruturas ipsilaterais.

REFERÊNCIAS

9 Referências

AGUIAR, A. A. R. Calculando a significância clínica e o índice de mudança confiável em pesquisa-intervenção. – São Carlos: EdUFSCAR, 2009.

AHMADI, M. E. et al. Side matters: diffusion tensor imaging tractography in left and right temporal lobe epilepsy. **AJNR Am J Neuroradiol**. v. 30, n.9, p. 1740-7, 2009.

ALEXANDER, A. L. et al. Diffusion tensor imaging of the brain. **Neurotherapeutics**. v. 4, n. 3, p. 316-29, 2007.

ALIZADEH, M. et al. Hemispheric Regional Based Analysis of Diffusion Tensor Imaging and Diffusion Tensor Tractography in Patients with Temporal Lobe Epilepsy and Correlation with Patient outcomes. **Sci Rep**, v. 9, p. 215, 2019.

ALVAREZ, J. A., & Emory, E. Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. **Neuropsychology review**, v. 16, n. 1, p. 17-42, 2006.

ASHTARI, M. Anatomy and functional role of the inferior longitudinal fasciculus: A search that has just begun. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 54, n. 1, p. 6–7, 2012.

BADDELEY, A. Working memory. **Science**, v. 255, n. 5044, p. 556-559, 1992.

BAULAC, M. MTLE with hippocampal sclerosis in adult as a syndrome. **Revue neurologique**. v. 171, n. 3, p. 259–266, 2015.

BASSER, P. J. et al. Estimation of the Effective Self-Diffusion Tensor from the NMR Spin Echo. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 103, n. 3, p. 247–254, 1994.

BAXENDALE, S. Neuropsychological assessment in epilepsy. **Practical neurology**, 18, n. 1, p. 43–48, 2018.

BEAULIEU, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system-a technical review. **NMR Biomed**, v 15, p. 435–455, 2022.

BERNAL, B. et al. The connectivity of the superior longitudinal fasciculus: a tractography DTI study. *Magnetic resonance imaging*, v. 28, n. 2, p. 217-225, 2010.

BLÜMCKE, I. et al. International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, v. 54, n. 7, p. 1315–1329, 2013.

BONELLI, S. B. et al. Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain*, v. 133, n 4, p. 1186-1199, 2010.

BONNICI, H. M. Assessing hippocampal functional reserve in temporal lobe epilepsy: a multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Epilepsy Res.* v. 105, n 2, p. 140-9, 2013.

CATANI, M. et al. Perisylvian language networks of the human brain. **Annals of Neurology**: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 57, n. 1, p. 8-16, 2005.

CHELUNE, G. J. et al. Prediction of cognitive change as a function of preoperative ability status among temporal lobectomy patients seen at 6-month follow-up, **Neurology**, vol. 41, p 399-404, 1991)

CHELUNE, G. J. Hippocampal adequacy versus functional reserve: predicting memory functions following temporal lobectomy. **Archives of clinical neuropsychology: the official journal of the National Academy of Neuropsychologists**, v. 10, n. 5, p. 413–432, 1995.

CHEN, Y. C. et al. Early idiopathic normal pressure hydrocephalus patients with neuropsychological impairment are associated with increased fractional anisotropy in the anterior thalamic nucleus. **Medicine**, v. 95, n. 19, s/p., 2016.

CHIANG, S. et al. White matter structural connectivity changes correlate with epilepsy duration in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy research**, v. 120, p. 37-46, 2016.

CHIARI-CORREIA, R. D. Diferenças estruturais e funcionais no cérebro de idosos deprimidos e não deprimidos com comprometimento cognitivo leve e suas relações com a doença de Alzheimer: um estudo por ressonância magnética. 2021. Tese

(Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021.

CONCHA, L. et al. Diffusion tensor imaging of time-dependent axonal and myelin degradation after corpus callosotomy in epilepsy patients. **Neuroimage**, v. 32, n. 3, p. 1090-1099, 2006.

CONCHA, L. et al. White-matter diffusion abnormalities in temporal-lobe epilepsy with and without mesial temporal sclerosis. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 80, n. 3, p. 312-319, 2009.

CONCHA, Luis et al. In vivo diffusion tensor imaging and histopathology of the fimbria-fornix in temporal lobe epilepsy. **Journal of Neuroscience**, v. 30, n. 3, p. 996-1002, 2010.

CONRADI, N. et. al. Assessing Cognitive Change and Quality of Life 12 Months After Epilepsy Surgery-Development and Application of Reliable Change Indices and Standardized Regression-Based Change Norms for a Neuropsychological Test Battery in the German Language. **Frontiers in psychology**, v. 11, p. 5828-36, 2020.

DESIKAN, R. S. et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. **NeuroImage**, v. 31, n. 3, p. 968–980, 2006.

DIEHL, B. et al. Abnormalities in diffusion tensor imaging of the uncinate fasciculus relate to reduced memory in temporal lobe epilepsy. **Epilepsia**, v. 49, n. 8, p. 1409-1418, 2008.

ENGEL, J. et al. Outcome With Respect to Epileptic Seizures. In: JEROME ENGEL JR. (Ed.). **In Engel J JR, Editor. Surgical Treatment of the Epilepsies**. 2nd Ed ed. New York: Raven Press, p. 609-21, 1993.

ESCORSI-ROSSET, S. et al. The Boston Naming Test as a predictor of post-surgical naming dysfunctions in temporal lobe epilepsy. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 17, p. 140-143, 2011.

ESSAYED, W. I. et al. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. **NeuroImage. Clinical**, v. 15, p. 659–672, 2017.

EZZATI, A. et al. Hippocampal volume and cingulum bundle fractional anisotropy are independently associated with verbal memory in older adults. **Brain imaging and behavior**, 10(3), 652–659, 2016.

FARID, N. et al. Temporal lobe epilepsy: quantitative MR volumetry in detection of hippocampal atrophy. **Radiology**, v. 264, n. 2, p. 542, 2012

FERNANDES, D. A. et al. Long-term postoperative atrophy of contralateral hippocampus and cognitive function in unilateral refractory MTLE with unilateral hippocampal sclerosis. **Epilepsy & behavior: E&B**, v. 36, p. 108–114, 2014.

FISHER, R. S. et. al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, n. 4, p. 475–482, 2014.

FISHER, R. S. et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 522–530, 2017.

GARCÍA-PALLERO, M. A. et. al. Prediction of Memory Impairment in Epilepsy Surgery by White Matter Diffusion. **World Neurosurg**, v. 139, p. 78-87, 2020.

GARGARO, A. C. et al. Atypical neuropsychological profiles and cognitive outcome in mesial temporal lobe epilepsy. **Epilepsy & behavior**, v. 27, n. 3, p. 461–469, 2013.

GARGARO-SILVA, A. C. Cirurgia de epilepsia em pacientes com epilepsia do lobo temporal associada à esclerose hipocampal esquerda: uma comparação do prognóstico cognitivo com e sem ressecção do polo temporal. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2019.

GAZZANIGA, M. S. et al. Neurociência cognitiva: a biologia da mente. 2ª ed., **Artmed**, 768 p., 2006.

GRIFFITH, R. W. et al. A controlled quantitative MRI volumetric investigation of hippocampal contributions to immediate and delayed memory performance. **J. Clin. Exp. Neuropsychol.**, v. 25, n. 8, p. 1117-1127, 2003.

GRILL-SPECTOR, K., & WEINER, K. S. The functional architecture of the ventral temporal cortex and its role in categorization. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 15, n 8, 536-548, 2014.

HARTWIGSEN, G. et al. How does hemispheric specialization contribute to human-defining cognition? **Neuron**, v. 109, n. 13, p. 2075-2090, 2021.

HASAN, K. M. et al. Development and aging of the healthy human brain uncinate fasciculus across the lifespan using diffusion tensor tractography. **Brain research**, v. 1276, p. 67-76, 2009.

HELMSTAEDTER, C. et al. Cognitive outcomes more than 5 years after temporal lobe epilepsy surgery: Remarkable functional recovery when seizures are controlled. **Seizure**, v. 62, p. 116-123, 2018.

HERBET, G. et al. Functional anatomy of the inferior longitudinal fasciculus: from historical reports to current hypotheses. **Frontiers in neuroanatomy**, v. 12, p. 77, 2018

HERMANN, B. P. et al. Pathological status of the mesial temporal lobe predicts memory outcome from left anterior temporal lobectomy. **Neurosurgery**, v. 31, n. 4, p. 652-657, 1992;

HERMANN, B. & SEIDENBERG, M. Epilepsy and cognition. **Epilepsy Currents**, v. 7, n. 1, p. 1-6, 2007

HERMANN, B. P. et al. Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. **Epilepsia**. v 36, p. 137-45, 1995.

HOEFT, F. More is not always better: increased fractional anisotropy of superior longitudinal fasciculus associated with poor visuospatial abilities in Williams syndrome. **Journal of Neuroscience**, v. 27, n. 44, p. 11960-11965, 2007.

HOLZAPFEL, M. et al. Selective alterations of white matter associated with visuospatial and sensorimotor dysfunction in turner syndrome. *Journal of Neuroscience*, v. 26, n. 26, p. 7007-7013, 2006.

JACOBSON, N. S. & TRUAX, P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J. Consult. Clin. Psychol*, v. 59, p. 12–19, 1991.

JANELLE, F. et al. Superior longitudinal fasciculus: a review of the anatomical descriptions with functional correlates. *Frontiers in Neurology*, v. 13, s/p, 2022.

JEONG, W. et al. Episodic memory in aspects of large-scale brain networks. *Frontiers in human neuroscience*, v.9, p. 454, 2015.

KAESTNER, E. et al. The importance of basal-temporal white matter to pre-and post-surgical naming ability in temporal lobe epilepsy. *NeuroImage: Clinical*, v. 34, p. 102963, 2022.

KAMALI, A. et al. Decoding the superior parietal lobule connections of the superior longitudinal fasciculus/arcuate fasciculus in the human brain. *Neuroscience*, v. 277, p. 577-583, 2014

KNEEBONE, A. C. et al. Intracarotid amobarbital procedure as a predictor of material-specific memory change after anterior temporal lobectomy, *Epilepsia*, v. 36, p. 857-65, 1995.

KOLB, B., WHISHAW, I. Q. *Fundamentals of Human NEUROPSYCHOLOGY*. 7 ed. – **New York: Worth Publishers**, 2015.

KREILKAMP, B. A. K. et al. Automated tractography in patients with temporal lobe epilepsy using TRActs Constrained by UnderLying Anatomy (TRACULA). *NeuroImage: Clinical*, v. 14, p. 67-76, 2017.

KROGSRUD, S. K. et al. Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory—a longitudinal study. *Plos one*, v. 13, n. 4, p. e0195540, 2018.

- KWAN, P. A. A et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, v. 51, n. 6, p 1069-77, 2010.
- LATINI, Francesco et al. Segmentation of the inferior longitudinal fasciculus in the human brain: A white matter dissection and diffusion tensor tractography study. **Brain Research**, v. 1675, p. 102-115, 2017.
- LEAL-CONCEIÇÃO, E. et al. Memory changes in patients with hippocampal sclerosis submitted to surgery to treat mesial temporal lobe epilepsy. **Neurología**, 2021.
- LEE, P. S. et al. Short-term neurocognitive outcomes following anterior temporal lobectomy. **Epilepsy & Behavior**, v. 62, p. 140-146, 2016.
- LEE, T. M. et al. Memory deficits after resection from left or right anterior temporal lobe in humans: a meta-analytic review. *Epilepsia*, v. 43, n. 3, p. 283-291, 2002.
- LENCZ, T. et al. Quantitative magnetic resonance imaging in temporal lobe epilepsy: relationship to neuropathology and neuropsychological function. **Ann Neurol.**, v 31, p 629–37, 1992.
- LEYDEN, K. M. et al. What does diffusion tensor imaging (DTI) tell us about cognitive networks in temporal lobe epilepsy? **Quantitative imaging in medicine and surgery**, v. 5, n 2, p 247–263, 2015
- LEZAK, M. et al. Neuropsychological assessment. 5th ed. **Oxford University Press**. Oxford, New York, 2012.
- LI, W. et al. Different patterns of white matter changes after successful surgery of mesial temporal lobe epilepsy. **NeuroImage: Clinical**, v. 21, s/n, p. 1016-31, 2019.
- LIMOTAI, C., & MIRSATTARI, S. M. Role of functional MRI in presurgical evaluation of memory function in temporal lobe epilepsy. **Epilepsy research and treatment**, 2012.
- LU, L. H. et a. Category-specific naming deficits for objects and actions: semantic attribute and grammatical role hypotheses. **Neuropsychologia**, v. 40, n. 9, p. 1608-1621, 2002.

- MAFFEI, C. et al. Using diffusion MRI data acquired with ultra-high gradient strength to improve tractography in routine-quality data. **NeuroImage**, v. 245, p. 118706, 2021.
- MAKRIS, N. et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. **Cereb. Cortex**, v. 15, p. 854–86, 2005.
- MAMAH, T.E. et al. Anterior thalamic radiation integrity in schizophrenia: a diffusion-tensor imaging study. **Psychiatry Res.**, v 183, p 144-150, 2010.
- MAMIYA, P. C. et al. Right Forceps Minor and Anterior Thalamic Radiation Predict Executive Function Skills in Young Bilingual Adults. **Frontiers in psychology**, v. 9, s/p, 2018.
- MCDONALD, C. R. et al. Diffusion tensor imaging correlates of memory and language impairments in temporal lobe epilepsy. **Neurology**, v. 71, p. 1869-76, 2008.
- MCDONALD, C. R. et al. Changes in fiber tract integrity and visual fields after anterior temporal lobectomy. **Neurology**, v. 75, n. 18, p. 1631-1638, 2010.
- MCDONALD, C. R. et al. White matter microstructure complements morphometry for predicting verbal memory in epilepsy. **Cortex**, v. 58, p. 139-50, 2014.
- MIOTTO, E. C. et al. Neuropsicologia clínica. 2. Ed. – Rio de Janeiro: **Roca**, 2017.
- MUNGAS, D. et al. Age and education effects on relationships of cognitive test scores with brain structure in demographically diverse older persons. **Psychology and aging**, v. 24, n. 1, p. 116, 2009.
- NELSON, A. J. D. The anterior thalamic nuclei and cognition: A role beyond space? **Neuroscience and biobehavioral reviews**, v. 126, p. 1–11, 2021
- NIIDA, R. et al. Aberrant Anterior Thalamic Radiation Structure in Bipolar Disorder: A Diffusion Tensor Tractography Study. **Frontiers in psychiatry**, v 9, p 522, 2018.
- PEREIRA-DALIO, MTR. Avaliação do desfecho em longo prazo na cirurgia de epilepsia do lobo temporal. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2018.

- PEREIRA-DALIO, M. T. R. et al. Long-Term Outcome of Temporal Lobe Epilepsy Surgery in 621 Patients With Hippocampal Sclerosis: Clinical and Surgical Prognostic Factors. **Front Neurol**, v. 13, s/ p., 2022.
- POWELL, H. W. Abnormalities of language networks in temporal lobe epilepsy. **Neuroimage**, v. 36, n. 1, p. 209–21, 2007.
- PUSTINA, D. et al. Distinct types of white matter changes are observed after anterior temporal lobectomy in epilepsy. **PLoS One**, v. 9, s/ p., 2014.
- RABIN, M. L. et al. Functional MRI predicts post-surgical memory following temporal lobectomy, **Brain**, V 127, n. 10, p 2286–2298, 2004.
- REY, A. L'examen clinique en psychologie. Paris: Press Universitaire de France, 1958.
- REYES, A. et al. Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy are associated with distinct patterns of white matter network abnormalities. **Neurology**, v 92, n 17, p. 1957-68, 2019.
- RAYBAUD, C. The corpus callosum, the other great forebrain commissures, and the septum pellucidum: anatomy, development, and malformation. **Neuroradiology**, v 52, p 447–477, 2010.
- SALING, M.M. Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. **Brain**, v. 132, p 570-582, 2009
- SCHALLER, K. & CABRILO, I. Anterior temporal lobectomy. **Acta neurochirurgica**, v. 158, n. 1, p. 161-166, 2016.
- SCHEFFER, I. E. et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, v. 58, n. 4, p. 512–521, 2017.
- SCHMAHMANN, J. D. et al. Cerebral white matter: neuroanatomy, clinical neurology, and neurobehavioral correlates. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v 1142, n 1, p. 266-309, 2008.

- SHERMAN, E. M. Neuropsychological outcomes after epilepsy surgery: systematic review and pooled estimates. **Epilepsia**, v. 52, n. 5, p. 857–869, 2011.
- SCHLAIER, J. R. Probabilistic versus deterministic fiber tracking and the influence of different seed regions to delineate cerebellar-thalamic fibers in deep brain stimulation. **European Journal of Neuroscience**, v 45, n. 12, p. 1623-33, 2017.
- SIDHU, M. K. et al. Memory fMRI predicts verbal memory decline after anterior temporal lobe resection. **Neurology**, 84(15), 1512-1519, 2015.
- SOARES, J. M. A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. **Front Neurosci**, v 12, p. 7-31, 2013.
- SOLIMAN, S. H. et al. Correlation of diffusion tensor imaging findings and episodic memory impairment in temporal lobe epilepsy. **The Egyptian Journal of Radiology and Nuclear Medicine**, v. 49, n. 2, p. 435-440, 2018.
- SØLSNES, A. E. et al. Limited microstructural and connectivity deficits despite subcortical volume reductions in school-aged children born preterm with very low birth weight. **NeuroImage**, v. 130, p. 24–34, 2016.
- SQUIRE, L. R. The legacy of patient HM for neuroscience. **Neuron**, v. 61, n 1, p. 6-9, 2009.
- STASENKO, A. et al. Association between microstructural asymmetry of temporal lobe white matter and memory decline after anterior temporal lobectomy. **Neurology**, v. 98, n. 11, p. e1151-e1162, 2022.
- STASENKO, A. et al. Neurobehavioral and clinical comorbidities in epilepsy: The role of white matter network disruption. **The Neuroscientist**, p. 10738584221076133, 2022.
- STOUB, Travis R. et al. Disconnection of hippocampal networks contributes to memory dysfunction in individuals with temporal lobe epilepsy. **Hippocampus**, v. 29, n 5, p. 451-57, 2019.
- TATUM, W. O. 4th. Mesial temporal lobe epilepsy. **J Clin Neurophysiol**, v. 29, n. 5, p356-65, 2012.

- TEIPEL, S. et al. Structural Connectivity Changes Underlying Altered Working Memory Networks in Mild Cognitive Impairment: A Three-Way Image Fusion Analysis. **Journal of Neuroimaging**, v. 25, n. 4, p. 634-642, 2015.
- THIJS, R. D. et al. Epilepsy in adults. **Lancet**, v. 393, p. 689–701, 2019.
- TRENERRY, M. R. et al. MRI hippocampal volumes and memory function before and after temporal lobectomy, **Neurology**, v 43, p 1800-5, 1993.
- TRIMMEL, K. et al. Impaired naming performance in temporal lobe epilepsy: language fMRI responses are modulated by disease characteristics. *Journal of neurology*, v. 268, n. 1, p. 147–160, 2021.
- URBACH, H. et al. Bilateral cingulum fiber reductions in temporal lobe epilepsy with unilateral hippocampal sclerosis. **European journal of radiology**, v. 94, p. 53-57, 2017.
- VAN GEUNS, R. J. et al. Basic principles of magnetic resonance imaging. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 42, n. 2, p. 149–156, 1999.
- VERGANI, F. et al. Intralobar fibres of the occipital lobe: a post mortem dissection study. **Cortex**, v. 56, p. 145-156, 2014.
- VON DER HEIDE, R. J. et al. Dissecting the uncinate fasciculus: disorders, controversies and a hypothesis. **Brain**, v 136, p 1692-1707, 2013.
- WAKANA, S. et al. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. **NeuroImage**. 2007
- WANG, X. et al. Changes in extratemporal integrity and cognition in temporal lobe epilepsy: a diffusion tensor imaging study. **Neurol India**, v. 58, n. 6, p. 891–899, 2010.
- WANG, X. et al. Subcomponents and connectivity of the superior longitudinal fasciculus in the human brain. **Brain Structure and Function**, v. 221, p. 2075-2092, 2016.
- Wechsler, D. Wechsler Memory Scale – Revised. San Antonio: The Psychological Corporation, 1981.

- WHEELER-KINGSHOTT, C. A. & CERCIGNANI, M. About "axial" and "radial" diffusivities. **Magn Reson Med.**, v 61, n 5, p 1255-1260, 2009.
- WHELAN, C. D. et al. Structural brain abnormalities in the common epilepsies assessed in a worldwide ENIGMA study. **Brain**, v.141, n. 2, p. 391-408, 2018.
- WIEGELL, M. R. Fiber Crossing in Human Brain Depicted with Diffusion Tensor MR Imaging1. **Radiology**, v. 217, n. 3, p. 897–903, 2000.
- WINSTON, G. P. The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI. **Quant Imaging Med Surg**, v. 2., n. 4, p. 254-65, 2012.
- WINSTON, G. P. et al. Progressive white matter changes following anterior temporal lobe resection for epilepsy. **NeuroImage: Clinical**, v. 4, p. 190-200, 2014.
- YENDIKI, A. et al. Automated probabilistic reconstruction of white-matter pathways in health and disease using an atlas of the underlying anatomy. **Front Neuroinform**, v. 14, n.5, p.23, 2011.