



ALANA XAVIER BATISTA

Ativação cerebral resultante da codificação associativa de faces e nomes em adultos com acidente vascular cerebral isquêmico crônico esquerdo por ressonância magnética funcional

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

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Correa Miotto

**São Paulo
2022**



ALANA XAVIER BATISTA

Ativação cerebral resultante da codificação associativa de faces e nomes em adultos com acidente vascular cerebral isquêmico crônico esquerdo por ressonância magnética funcional

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

Programa de Neurologia

Orientadora: Profa. Dra. Eliane Correa Miotto

**São Paulo
2022**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Batista, Alana Xavier

Ativação cerebral resultante da codificação associativa de faces e nomes em adultos com acidente vascular cerebral isquêmico crônico esquerdo por ressonância magnética funcional / Alana Xavier Batista. -- São Paulo, 2022.

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

Programa de Neurologia.

Orientadora: Eliane Correa Miotto.

Descritores: 1.Acidente vascular cerebral isquêmico 2.Infarto cerebral em hemisfério esquerdo 3.Memória episódica 4.Testes de memória e aprendizagem 5.Testes neuropsicológicos 6.Córtex pré-frontal 7.Imagem por ressonância magnética funcional

USP/FM/DBD-238/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. *Diretrizes para apresentação de dissertações e teses da USP: parte IV (Vancouver) / Sistema Integrado de Bibliotecas da USP*; Vânia Martins Bueno de Oliveira Funaro, coordenadora; Maria Claudia Pestana; Maria Cristina Cavarette Dziabas; Eliana Maria Garcia; Maria Fatima dos Santos, Maria Marta Nascimento; Suely Campos Cardoso. 3a ed. ed. amp. mod. São Paulo: SIBI/USP. 2016. (Caderno de estudos).

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

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Francisco Batista Neto e Edi Xavier Batista, agradeço pelo apoio, carinho e afeto a mim dedicados ao longo da minha trajetória de vida, e ao constante incentivo na minha carreira profissional e acadêmica. Vocês são meu exemplo de persistência e superação de obstáculos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Eliane Correa Miotto, por ter acreditado em mim e ter me incentivado ao longo da realização deste projeto. Obrigada pela paciência, pela compreensão e pelo apoio nos momentos difíceis.

À Sharon Sanz Simon, pela concessão do paradigma de memória associativa e tarefa comportamental; e pelas orientações no processo de adaptação do paradigma e da tarefa comportamental para este estudo.

Ao Dr. Edson Amaro Jr., pelo apoio na concepção e estruturação deste projeto.

À Dra. Maria da Graça M. Martins, pela colaboração ímpar na seleção dos pacientes para este estudo, e na revisão das máscaras de lesão e das imagens estruturais e funcionais deste estudo. Obrigada pelas orientações e discussões que foram fundamentais para conclusão deste estudo.

Ao meu amigo e auxiliar técnico Paulo Rodrigo Bazàn, que foi meu tutor no processo de análise de neuroimagem funcional e que, sem suas instruções e seu auxílio, esse projeto não seria possível. Agradeço pela paciência e disponibilidade em esclarecer dúvidas, e pela solução dos problemas mais difíceis. Sua parceria foi essencial para viabilizar a execução das análises de imagem.

À equipe de neuropsicólogos e amigos, Gean Antônio de Paula, Lis Fiorini, Cristiane Abrão, Debora Michelan, Marcia Brito e Ana Paola, que auxiliaram na avaliação neuropsicológica dos participantes deste estudo e na busca e seleção de pacientes no sistema HCMED e na coleta dos exames de neuroimagem.

Às minhas amigas, Marcia P. Castro e Carla Queiroz, pela amizade e ajuda nos momentos mais difíceis deste projeto, em especial, à Mariana Penteado Nucci, que foi minha fonte de apoio e orientação no LIM 44. Obrigada por estar sempre disponível para esclarecer as minhas dúvidas e me ajudar em momentos de dificuldade.

Aos meus amigos e colegas do LIM 44, Andrea Lima Pardini, Carla Batista, Bruce Martins, Acácio Ferreira, Carlos Merege, Joana Balardin, Raymundo M. de Azevedo Neto, Khallil T. Chain, Bruno F. Pastorello e demais integrantes do LIM 44. Agradeço pelas trocas de conhecimento, pela parceria em projetos, e pelas risadas que trouxeram leveza e prazer a esta trajetória.

À Dra. Adriana B. Bastos Conforto e ao Dr. Maurício Hoshino, pela disponibilização das listas dos pacientes com Acidente Vascular Cerebral assistidos em seus ambulatórios.

Aos Dr. Eberval G. Figueiredo, Dr. Eduardo S. Carvalhal Ribas e Dra. Paula Ricci Arantes, pelas sugestões profícuas no exame de qualificação.

Aos funcionários do setor de prontuários pelo fornecimento das listas de pacientes, sem os quais a busca ao banco de dados não seria possível.

Aos meus voluntários e pacientes, cuja participação foi fundamental para a realização deste projeto.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES, pelo auxílio financeiro (bolsa de demanda social) concedida para o desenvolvimento deste projeto.

Ao meu marido, Beto Paciello, por toda paciência, pela abnegação e pelo apoio ao longo do meu doutorado. Obrigada por estar ao meu lado e me ajudar nos meus momentos difíceis, pelo sacrifício do nosso tempo junto e por todo o seu incentivo, que foram essenciais para conclusão deste projeto.

RESUMO

Batista AX. *Ativação cerebral resultante da codificação associativa de faces e nomes em adultos com acidente vascular cerebral isquêmico crônico esquerdo por ressonância magnética funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

O estudo do infarto isquêmico causado pelo Acidente Vascular Cerebral Isquêmico (AVCI) permite verificar como a lesão produz alterações em redes neuronais que resultam em um déficit cognitivo. A gravidade do déficit cognitivo irá depender da densidade de conexões que a região lesionada estabelece com outras regiões cerebrais. Permite, também, a verificação de mecanismos de reorganização cerebral adaptativos e desadaptativos relacionados à lesão. O presente estudo tem por objetivo, verificar a relação entre a lesão cerebral isquêmica crônica no Giro Frontal Inferior (GFI) esquerdo e as alterações do padrão de ativação cerebral durante a codificação associativa de pares de faces e nomes (FN) não familiares; bem como, seus respectivos desfechos comportamentais envolvendo a tarefa de memória de reconhecimento para FN (MRFN) e testes neuropsicológicos de memória, atenção e funções executivas. Este perfil de lesão foi escolhido devido à maior densidade de conexões que o GFI esquerdo estabelece com outras áreas cerebrais relacionadas à memória associativa; assim como, o seu envolvimento no processamento de componentes associativos e estratégicos recrutados durante a integração de duas informações que não possuem vínculo contextual. Portanto, para testar a hipótese de que existem diferenças no padrão de ativação na presença, ou não, da lesão no GFI esquerdo que têm impacto na memória associativa, foi utilizado um paradigma de desenho em bloco por Ressonância Magnética Funcional, envolvendo a codificação associativa de FN não familiares. Os grupos foram formados por 25 controles adultos saudáveis, comparados a 24 pacientes AVCIs sem lesão em estruturas hipocâmpais, mas com lesão em regiões do território carotídeo esquerdo. Destes, 11 pacientes tinham lesão no GFI esquerdo (LGFIE) e 13 pacientes não possuíam lesão nesta região (n-LGFIE). Os três grupos não diferiram quanto ao sexo, à idade, à escolaridade e aos sintomas depressivos no rastreamento cognitivo e QI. Os pacientes AVCIs não diferiram quanto ao tempo e volume de lesão, e apresentaram desempenho inferior aos controles na parte A do teste de trilhas. Já os pacientes LGFIE apresentaram pior desempenho que controles na parte B do teste de trilhas, no teste Stroop, na fluência verbal fonêmica-ortográfica, no subtteste dígitos ordem inversa e na tarefa MRFN. A comparação entre grupos do padrão de ativação ajustado pelo desempenho na MRFN revelou o aumento da ativação em regiões pré-frontais perilesionais e regiões pré-frontais do hemisfério contralesional que são indicativos de mecanismos compensatórios adaptativos à lesão cerebral em pacientes n-LGFIE. Entretanto, foram verificadas correlações negativas entre o aumento da ativação no polo frontal e em parte dos giros frontais superior e inferior do hemisfério contralesional, que podem indicar a presença de desinibição inter-hemisférica desadaptativa em parte destes pacientes. Ambos os grupos de pacientes AVCIs apresentaram redução da ativação no putâmen, tálamo e cápsula interna, que sugerem a presença de diátese ipsilateral talâmica. Já pacientes LGFIE apresentaram correlações negativas ao aumento da ativação no córtex parietal inferior ipsilesional e correlações positivas ao aumento da ativação no giro frontal médio e córtex pré-central esquerdos que demonstram a ocorrência simultânea de mecanismos de reorganização cerebral adaptativa e desadaptativa neste grupo. Entretanto, o aumento em regiões perilesionais, associada à ativação bilateral do hipocampo e amígdala, não foi suficiente para compensar a ineficiência do desempenho na MRFN. Por fim, as diferenças de ativação observadas em

pacientes AVCIs refletem sua heterogeneidade clínica e demonstram que mecanismos neuroplásticos compensatórios adaptativos ou desadaptativos podem coexistir em um mesmo grupo de pacientes. Além disso, reforçam a importância do GFI esquerdo nos processos de codificação associativa de FN e podem sugerir um possível déficit de memória associativa em pacientes LGFIe

Descritores: Acidente vascular cerebral isquêmico; Infarto cerebral em hemisfério esquerdo; Memória episódica; Testes de memória e aprendizagem; Testes neuropsicológicos; Córtex pré-frontal; Imagem por ressonância magnética funcional.

ABSTRACT

Batista AX. *Brain activation resulting from associative encoding of face and names in adults with left chronic stroke by functional magnetic resonance imaging* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

The study of an Ischemic stroke infarction allows verifying how the lesion produces alterations in the neuronal networks resulting in cognitive deficits. The severity of the cognitive deficit will depend on the density of connections that the lesioned area establishes with other brain regions. It also allows the verification of adaptive and maladaptive cerebral reorganization related to the injury. The present study aims to verify the relationship between chronic ischemic lesion in the left inferior frontal gyrus (IFG) and the changes in the brain activation pattern during associative coding of unfamiliar face and name pairs (FN). As well as their respective behavioral outcomes involving the memory recognition task for FN (MRFN) and neuropsychological tests of memory, attention, and executive functions. This lesion profile was chosen given the greater density of connections of the left IFG with other brain areas related to associative memory. Also, due to the involvement of the left IFG in the processing of associative and strategic components, recruited during the integration of two pieces of information that have no contextual link. Therefore, to test the hypothesis that there are differences in the activation pattern in the presence or absence of the lesion in the left IFG that have an impact on associative memory, a block design Functional Magnetic Resonance Imaging FN associative encoding paradigm was used. The group was formed by 25 healthy adult controls, compared to 24 stroke patients without lesions in hippocampal structures, but with lesions in regions of the left carotid territory. Of these, 11 patients had a lesion in the left IFG (LIFG) and 13 patients had no lesion in this region (n-LIFG). The three groups did not differ in terms of sex, age, education, depressive symptoms, cognitive screening, and IQ. Stroke patients did not differ in injury time and volume and performed worse than controls in part A of the trial making test. On the other hand, LIFG patients showed worse performance than controls in part B of the trial making test, in the Stroop test, in the phonemic-orthographic verbal fluency, in the digits backward subtest and in the MRFN task. Comparisons between groups of MRFN performance-adjusted patterns of activation revealed increased activation in perilesional prefrontal areas and prefrontal regions of the contralesional hemisphere that are indicative of compensatory mechanisms adaptive to brain injury in n-LIFG patients. However, negative correlations were found between increased activation in the frontal pole and in part of the superior and inferior frontal gyri of the contralesional hemisphere, which may indicate the presence of maladaptive interhemispheric disinhibition in some of these patients. Both groups of stroke patients showed reduced activation in the left putamen, thalamus and internal capsule that suggest the presence of ipsilateral thalamic diaschisis. On the other hand, LIFG patients showed negative correlations in activations of the ipsilesional inferior parietal cortex and positive correlations in activations of the left middle frontal gyrus and left precentral cortex, which demonstrate the simultaneous occurrence of adaptive and maladaptive brain reorganization mechanisms in this group. However, the increase in perilesional prefrontal regions, associated with bilateral activation of the hippocampus and amygdala, was not enough to compensate for the inefficiency of the MRFN performance. Finally, the differences in activation observed in stroke patients reflect their clinical heterogeneity and demonstrate that adaptive or maladaptive compensatory mechanisms can coexist in the same group of patients.

Furthermore, they reinforce the importance of the left IFG in the associative encoding processes of FN and may suggest a possible deficit in associative memory in LIFG patients.

Descriptors: Ischemic stroke; Cerebral infarction, Left hemisphere; Episodic memory; Memory and learning tests; Neuropsychological tests; Prefrontal cortex; magnetic resonance imaging.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Ilustração do paradigma de memória associativa para faces e nomes, e da tarefa de memória de reconhecimento para faces e nomes.....	52
Figura 2 -	Sequências FLAIR e T1 de um paciente do estudo que foram utilizadas para a construção das máscaras de lesão. Na etapa de pré-processamento, foi incluída a máscara com a correção do alargamento dos ventrículos e, na análise de segundo nível, foi incluída a máscara sem a correção dos ventrículos.....	54
Figura 3 -	Fluxograma da seleção dos pacientes AVCIs no estudo	58
Figura 4 -	Mapas somatórios das máscaras de lesão de ambos os grupos de pacientes AVCIs, indicando as regiões cerebrais lesionadas sob o cérebro padrão MNI 152. A barra no lado direito indica, por meio de cores, a sobreposição dos voxels da máscara de lesão em uma mesma região cerebral.....	61
Figura 5 -	Mapas médios probabilísticos das respostas <i>BOLD</i> para o contraste FN novos > FN fixação de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	72
Figura 6 -	Mapas médios probabilísticos das respostas <i>BOLD</i> para o contraste FN novos > FN repetidos de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	74
Figura 7 -	Mapas probabilísticos das respostas <i>BOLD</i> para a comparação dos grupos do contraste FN novos > FN fixação com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	76
Figura 8 -	Mapas médios probabilísticos das respostas <i>BOLD</i> ajustada pelo desempenho do MRFN para o contraste FN novos > FN fixação de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	79
Figura 9 -	Mapas médios probabilísticos das respostas <i>BOLD</i> ajustada pelo desempenho do MRFN para o contraste FN novos > FN fixação de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	81
Figura 10 -	Mapas probabilísticos das respostas <i>BOLD</i> ajustada pelo desempenho do MRFN para a comparação dos grupos do contraste FN novos > FN fixação com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	84
Figura 11 -	Mapas probabilísticos das correlações das respostas <i>BOLD</i> com o MRFN para cada grupo nos contrastes FN novos > fixação e FN novos > FN repetidos com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$	87

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Descrição da etiologia e principais características da lesão isquêmica em cada paciente AVCI.....	60
Tabela 2 -	Descrição das características sociodemográficas e clínicas segundo os grupos, e resultado dos testes comparativos	62
Tabela 3 -	Descrição do desempenho em medidas neuropsicológicas segundo os grupos e resultado dos testes comparativos	64
Tabela 4 -	Descrição dos escores da tarefa de memória de reconhecimento de faces e nomes segundo os grupos, e resultado dos testes comparativos.....	67
Tabela 5 -	Resultado das correlações dos escores da MRFN com os testes neuropsicológicos nos três grupos com ajuste do nível de significância por FDR	68
Tabela 6 -	Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > fixação	72
Tabela 7 -	Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > FN repetidas	74
Tabela 8 -	<i>Clusters</i> das ativações das comparações entre os grupos para o contraste FN novas > fixação	77
Tabela 9 -	Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > fixação ajustado pela média desempenho na MRFN.....	80
Tabela 10-	Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > FN repetidas ajustadas pela média de desempenho na MRFN.....	82
Tabela 11-	<i>Clusters</i> das ativações das comparações entre os grupos para o contraste FN novas > fixação relacionadas ao desempenho na MRFN	85
Tabela 12-	Correlações das respostas <i>BOLD</i> com o desempenho na MRFN específicas para cada grupo considerando os contrastes FN novos > fixação e FN novos > FN repetidos	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA	Artéria Cerebral Anterior
ACI	Artéria Carótida Interna
ACM	Artéria Cerebral Média
ACoP	Artéria Comunicante Posterior
ACP	Artéria Cerebral Posterior
ANCOVA	Análise de Covariância
ANOVA	Análise de Variância
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVCH	Acidente Vascular Cerebral Hemorrágico
AVCI	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico
BDI	Inventário Beck de Depressão
BVMT-R	Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado
CADASIL	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DIT	Diásguise Ipsilateral Talâmica
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i> , Imagens Ecoplanares
ETCC	Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua
FDR	Razão de Falsas Descobertas
FEAT	<i>FMIRB's Expert Analysis Tool</i>
FWE	<i>Family-Wise Error</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
FLIRT	<i>FMIRB's Linear Image Registration Tool</i>
FMIRB	<i>Centre for Functional MRI of Brain</i>
FN	Pares de Faces e Nomes
Fnirs	Espectroscopia Funcional de Infravermelho Próximo
FNIRT	<i>FMIRB's non-Linear Image Registration Tool</i>
FOV	<i>Field of View</i>
FSL	<i>FMIRB Software Library</i>

FVF	Fluência Verbal Fonêmico-ortográfica
FVS	Fluência Verbal Semântico-categórica
GFI	Giro Frontal Inferior
GFIE	Giro Frontal Inferior Esquerdo
GLM	<i>General Linear Model</i> , Modelo Linear Geral
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCMed	Sistema Eletrônico de Prontuários do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemisfério Direito
HE	Hemisfério Esquerdo
HVLT- R	Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado
InRad	Instituto de Radiologia
LGFIE	Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo
MCST	Teste Modificado de Classificação de Cartas de Wisconsin
MEEM	Miniexame do Estado Mental
MRFN	Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes
n-LGFIE	Sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo
QI	Quociente Intelectual
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
RMT	Teste Warrington de Memória de Reconhecimento
ROI	<i>Region of Interest</i> , Região de Interesse
TC	Tomografia Computadorizada
TE	Tempo de eco
TMT	Teste de Trilhas
TOAST	<i>Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment</i>
TR	Tempo de Repetição
USP	Universidade de São Paulo
VBM	<i>Voxel Basic Morphometry</i> , Volumetria Baseada em Voxel
WAIS-III	Escala de Inteligência Weschler para Adultos 3ª edição

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
1.1	Acidente vascular cerebral	19
1.2	Acidente vascular cerebral isquêmico	20
1.3	Recuperação e reorganização cerebral após o AVC	21
1.4	Sequelas cognitivas no acidente vascular cerebral	23
1.5	Memória episódica associativa	25
1.6	Ressonância magnética funcional	27
1.7	Ressonância magnética funcional da memória associativa para pares de faces e nomes não familiares	29
2	JUSTIFICATIVA	32
3	OBJETIVOS	34
3.1	Objetivo primário	34
3.2	Objetivos secundários	34
4	HIPÓTESES	36
5	MÉTODOS	39
5.1	Considerações éticas	39
5.2	Desenho experimental e casuística	39
5.3	Seleção dos participantes	40
5.3.1	Seleção dos pacientes com AVCI	40
5.3.1.1	Critérios de inclusão para pacientes com AVCI	40
5.3.1.2	Critérios de exclusão para pacientes com AVCI	41
5.3.2	Seleção dos controles saudáveis	42
5.3.2.1	Critérios de inclusão para controles saudáveis	42
5.3.2.2	Critérios de exclusão para controles saudáveis	43
5.4	Procedimentos	44
5.4.1	Triagem clínica	44
5.4.2	Avaliação neuropsicológica	45
5.4.3	Exame de ressonância magnética	49
5.4.4	Sequências e parâmetros das imagens de RM	49
5.4.5	Paradigma de codificação associativa de pares de faces e nomes não familiares	50

5.4.6 Tarefa de memória de reconhecimento para pares de face e nomes.....	51
5.4.7 Métodos de processamento das imagens.....	52
5.4.7.1 Poder do estudo.....	52
5.4.7.2 Pré-processamento dos dados da ressonância magnética funcional	53
5.4.7.3 Máscaras de lesão	53
5.4.8 Análise dos dados	55
5.4.8.1 Análise estatística da ressonância magnética funcional	55
5.4.8.2 Análise estatística das variáveis sociodemográficas, clínicas e cognitivas.....	56
6 RESULTADOS.....	58
6.1 Casuística	58
6.2 Características sociodemográficas e clínicas	61
6.3 Avaliação neuropsicológica	63
6.4 Resultados da tarefa comportamental de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN).....	66
6.5 Correlações da Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes com as variáveis neuropsicológicas	67
6.6 Resultados da ressonância magnética funcional	71
6.6.1 Média dos grupos	71
6.6.2 Comparações das diferenças de ativação entre grupos codificação para o contraste FN novos > fixação	75
6.6.3 Média de ativações nos grupos para o contraste ajustadas pelo desempenho na MRFN	78
6.6.4 Comparações das diferenças de ativação entre grupos codificação para o contraste FN novos > fixação ajustadas pela média de desempenho na MRFN.....	83
6.6.5 Correlações da resposta <i>BOLD</i> e o desempenho na MRFN.....	85
7 DISCUSSÃO.....	90
7.1 Caracterização da amostra	90
7.2 Perfil neuropsicológico dos pacientes AVCIs	92
7.3 Perfil de desempenho em medidas de memória episódica para itens e a Memória para reconhecimento de pares de faces e nomes não familiares	94
7.4 Ativação cerebral na codificação associativa de faces e nomes.....	96
7.5 Comparação das diferenças de ativação cerebral na codificação associativa de faces e nomes entre os grupos	98
7.6 Correlações entre ativação cerebral na codificação associativa de faces e o desempenho na tarefa de memória de reconhecimento de pares de faces e nomes.....	99
7.7 Limitações do estudo.....	102

8 CONCLUSÕES	104
REFERÊNCIAS	107
ANEXOS	127
ANEXO A - Aprovação do comitê de ética e pesquisa – CAPPesq.....	127
ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	128
ANEXO C - Instrumentos de Triagem e Avaliação Neuropsicológica	130
ANEXO D - Cálculo do poder amostral do Paradigma para o Giro Frontal Inferior esquerdo.....	138
ANEXO E - Linhas de comando <i>fslmaths</i>	139

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A retenção e a recordação das experiências pessoais e das informações transmitidas pelo ambiente possuem um papel fundamental na vida de qualquer ser humano. É por meio da memória que o homem tem a percepção do tempo e forma a sua identidade, pois lhe é permitido o registro de sua história pessoal e dos acontecimentos em seu meio social. A memória para eventos que são situados no tempo e no espaço, e que são recordados de forma consciente é denominada memória episódica (Tulving, 1972). Diferentes aspectos da memória episódica podem ser mensurados por meio de paradigmas comportamentais, desenvolvidos para medir a capacidade de registrar, armazenar e recordar a informação (Blumenfeld & Ranganath, 2007). Dentre estes, medidas de memória associativa para pares de faces e nomes não familiares são as mais próximas das de situações cotidianas em que o indivíduo precisa associar um rosto desconhecido a um nome. A tendência é olhar para o rosto do interlocutor e perceber, por meio de suas expressões faciais, indícios sobre seus estados afetivos para modular a interação social em curso. Por isso, é mais fácil recordar uma fisionomia de um desconhecido (Gazzaniga, Ivry & Mangun 2006) do que o seu nome. É muito comum esquecer do nome de uma pessoa que acabou de ser apresentada ou de uma pessoa que não faz parte do seu cotidiano, enquanto outras informações como profissão ou hobbies são mais fáceis de serem lembradas (Cohen, 1990). A dificuldade de recordar um nome de um desconhecido reside na necessidade de unir uma informação verbal (i.e. nome) a uma informação visual (rosto) que não mantêm qualquer vínculo associativo (Rentz et al., 2011). A integração destas informações não relacionadas durante a etapa de registro e/ou codificação é o que distingue as medidas de codificação associativa de pares de faces e nomes (FN) não familiares de outros instrumentos de memória episódica, como a recordação de listas ou pares de palavras, em que é possível estabelecer conexões com um conhecimento semântico previamente adquirido (Cohen, 1990). Por ser uma tarefa que exige o vínculo de duas informações únicas e abstratas, a memória associativa para FN demanda o maior emprego de associações e estratégias de organização (Shing et al., 2008) na etapa de codificação.

O advento das técnicas de neuroimagem funcional nas últimas décadas forneceu evidências de quais regiões são relevantes para processos mnésticos; bem como, a compreensão de como a memória funciona (Greve & Henson, 2015). No que se refere ao processo de codificação associativa de FN, estudos utilizando ressonância magnética funcional (RMf) demonstraram aumento da ativação cerebral em uma rede cortical envolvendo ambos os hemisférios cerebrais, que incluiu: áreas de processamento visual no córtex occipital; regiões

temporais inferiores, incluindo o giro fusiforme, o córtex medial temporal com predomínio do hipocampo, e, no córtex pré-frontal, com ativação mais pronunciada no giro frontal inferior esquerdo (Sperling et al., 2001; Kirwan & Stark, 2004). Deste então, o hipocampo foi a região de interesse de boa parte dos estudos (Small et al., 2001; Sperling et al., 2003b; Kirwan & Stark, 2004; Simó et al., 2015) a despeito das evidências do papel do GFIE na codificação eficiente da memória episódica (Blumenfeld et al.; Kim, 2011; 2015; Morris Moscovitch et al., 2016).

Alguns dos motivos para este interesse estão relacionados à associação de déficit de memória à lesão ou degeneração do hipocampo documentada pela literatura. Um exemplo disso é a clássica síndrome amnésica provocada pela ressecção do hipocampo, documentada por Scoville e Milner (1957), e os déficits episódicos apresentados por portadores de epilepsia do lobo temporal (Elger et al., 2004; Klamer et al., 2017). Ademais, o comprometimento da memória episódica, relacionado à redução do volume hipocampal, também é observado em processos neurodegenerativos, como a Doença de Alzheimer (Moodley & Chan, 2014).

Apesar do maior enfoque dado ao papel do hipocampo, as evidências dos estudos de neuroimagem apontam para a relação entre a ativação no GFIE e o melhor desempenho em tarefas de memória associativa (Achim & Lepage, 2005; Addis & McAndrews; Blumenfeld & Ranganath, 2006; Murray & Ranganath, 2007; Wong et al., 2013). Estes trabalhos demonstram que tanto o hipocampo quanto o GFIE são regiões importantes para a etapa de codificação da memória associativa, porém podem desempenhar papéis distintos durante a etapa de codificação. Essa dissociação já foi evidenciada por diferença na expressão dos déficits mnésticos observada em estudos com pacientes com lesão cerebral adquirida em que a lesão no hipocampo provoca uma perda de memória mais profunda do que a lesão no córtex pré-frontal. Os pacientes com lesão pré-frontal podem ter dificuldades no registro e recordação espontânea da informação, mas conseguem reconhecer a informação que foi previamente aprendida quando confrontado com ela, enquanto pacientes com lesão no hipocampo têm déficits persistentes na memória de evocação e reconhecimento (Eslinger & Grattan, 1994; Gershberg & Shimamura, 1995; Szczepanski & Knight, 2014). Nos pacientes com lesão pré-frontal, os déficits mnésticos se manifestam quando é exigido o registro e a recordação de informações mais complexas que demandam a organização temporal de eventos, a associação entre estímulos e a recordação de uma informação associada a um contexto (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 2006).

A relação entre a lesão cerebral e seus desfechos cognitivos foi, e ainda é, objeto de interesse de neuropsicólogos, neurologistas e neurocientistas que buscam elucidar os mecanismos de reorganização cerebral relacionados à função cognitiva. Neste contexto, lesão causada pelo AVC fornece um modelo único para o estudo da forma em que uma lesão cerebral

pode resultar em alterações nas diferentes redes neuronais e, conseqüentemente, provocar um déficit cognitivo (Rossini et al. 2003).

1.1 Acidente vascular cerebral

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o Acidente Vascular Cerebral (AVC) consiste no desenvolvimento rápido de sinais clínicos de distúrbios focais e/ou globais da função cerebral, sem causa aparente outra que a de origem vascular, que persistem por mais de 24 horas ou levam a óbito (Aho et al., 1980). A perda súbita da função cerebral no AVC é provocada pela ruptura ou obstrução (total ou parcial) de um vaso sanguíneo cerebral. O rompimento do vaso, e o conseqüente extravasamento de sangue para o parênquima cerebral e espaços extravasculares no crânio, ocorre em quadros de AVC hemorrágico (Caplan & Liebeskind, 2009). Já a oclusão vascular ocorre no AVC Isquêmico (AVCI), no qual há a interferência do fluxo sanguíneo que limita o suprimento de oxigênio e glicose para uma determinada região provocando um infarto (Martins & Brondani, 2008).

AVC é considerado um problema de saúde pública mundial, pois é a segunda maior causa de morte e a terceira maior razão de perda de anos de vida por incapacidade tanto Brasil quanto no mundo (*World Health Organization*, 2020; Feigin et al., 2021). Sua incidência, em 2019, foi de 12,22 milhões de casos e sua prevalência foi de 101 milhões de casos no mundo. No Brasil, sua incidência foi de 295.510 casos e a prevalência foi de 2.985.012 casos no mesmo período (Feigin et al., 2021).

Atualmente, o AVCI é o subtipo mais frequente, representando 87% dos casos de AVC no mundo (Benjamin et al., 2018). Sua incidência mundial foi de 7,63 milhões de casos com prevalência de 77,19 milhões de casos no ano 2019. Já no Brasil, sua incidência foi de 179,197 casos com prevalência de 2.040.377 casos no mesmo período (Feigin et al., 2021). Apesar de afetar mais a população idosa e ser relativamente rara em adultos jovens (cerca de 10 a 15% dos casos), a incidência do AVCI em pessoas com idade entre 18 a 50 tem aumentado nos últimos anos (Ji et al.; Singhal et al., 2013; Maaijwee et al., 2014; Putaala, 2016; 2020; Yahya et al., 2020). O aumento de casos nesta população foi atribuído à maior prevalência de fatores de risco modificáveis, como hipertensão, hiperlipidemia, obesidade e tabagismo (Yahya et al., 2020). Além disso, tal tendência representa um crescente problema econômico e de saúde pública (Yahya et al., 2020); visto que o impacto socioeconômico do AVCI em jovens e adultos é desproporcionalmente maior do que nos idosos quando são considerados os custos com os cuidados de saúde e a perda anos de trabalho (Ekker et al., 2018).

1.2 Acidente vascular cerebral isquêmico

A oclusão vascular é o evento central no AVCI (Martins & Brondani, 2008). A obstrução ou redução brusca do fluxo sanguíneo e consequente falta de oxigênio e glicose para uma região encefálica interrompem ou diminuem a atividade neural desta região (Rohkamm, 2004) e provocam a necrose do tecido nervoso (Gahn, 2006; Machado & Haertel, 2014). A lesão cerebral permanente (núcleo central do tecido infartado) é formada nos primeiros minutos em que a circulação cerebral é ocluída (Martins & Brondani, 2008) e é margeada pela área de penumbra isquêmica que corresponde à parte do parênquima hipoperfundido que ainda é viável (Ramos-Cabrer et al., 2011). O grau do infarto isquêmico irá depender, entre outros fatores, da duração e gravidade de redução do fluxo sanguíneo, bem como, da presença da circulação contralateral (Martins & Brondani, 2008). A circulação contralateral é derivada das artérias do polígono de Willis e seu desenvolvimento depende da forma com que o vaso é obstruído. Oclusões graduais de um vaso permitem o desenvolvimento da circulação contralateral, enquanto obstruções vasculares completas abruptas, provocadas por um êmbolo, demandam, em poucos minutos, o desenvolvimento da circulação contralateral (Gahn, 2006).

A manifestação dos sinais e sintomas clínicos do AVCI dependem do território vascular acometido (Vukovic et al., 2008), ou seja, da área do cérebro irrigada pelo vaso ocluído. O cérebro é vascularizado pelo sistema vértebro-basilar e pelo sistema carotídeo interno, que são responsáveis, respectivamente, pela irrigação das regiões posteriores e anteriores cerebrais (Rohkamm, 2004).

O sistema vertebro-basilar (i.e. circulação posterior) tem origem nas artérias vertebrais (AV) direita e esquerda que se ramificam nas artérias espinhais posteriores, na artéria espinhal anterior e nas artérias cerebelares inferiores posteriores que vascularizam, respectivamente, a medula e a porção inferior do cerebelo (Machado & Haertel, 2014). Ainda, as AVs se fundem, no nível do sulco bulbo-pontino, formando a artéria basilar que dá origem à artéria cerebelar superior, à artéria cerebelar inferior anterior, à artéria do labirinto, aos ramos pontinhos responsáveis pela irrigação do tronco encefálico, ao cerebelo e à parte da orelha interna (Rohkamm, 2004; Machado & Haertel, 2014;). As artérias cerebrais posteriores (ACP) direita e esquerda, também oriundas da artéria basilar, são responsáveis pela irrigação do lobo temporal inferior e do lobo occipital (Machado & Haertel, 2014).

Já o sistema carotídeo interno (i.e. circulação anterior) é oriundo das artérias carótidas internas (ACI). Após penetrar na dura-máter, a ACI dá origem a artéria oftálmica e a artéria coriídea anterior que irrigam, respectivamente, a região ocular e as regiões subcorticais

envolvendo os plexos coróides e parte da cápsula interna, os núcleos da base e diencéfalo (Rohkamm, 2004; Machado & Haertel, 2014). Na parede posterior da ACI, surge a artéria comunicante posterior (ACoP) que se une à ACP (Rohkamm, 2004) contribuindo para a formação do polígono de Willis (Machado & Haertel, 2014). Em seguida, a ACI bifurca-se em dois ramos terminais principais: artéria cerebral anterior (ACA) e na artéria cerebral média (ACM) (Rohkamm, 2004). A ACA ramifica-se na parte medial e dorsolateral alta de cada hemisfério, desde o lobo frontal até o sulco parietoccipital (Machado & Haertel, 2014). Dentre as artérias cerebrais, a ACM é a maior e a mais comumente afetada pelo AVCI (Rennert et al., 2019). A ACM percorre o sulco lateral em toda sua extensão (Machado & Haertel, 2014), projetando ramificações que fornecem o suprimento sanguíneo da face lateral do córtex frontal, temporal e parietal, de estruturas corticais profundas, como a ínsula, e de subcorticais, incluindo o núcleo caudado, a cápsula interna e o tálamo (Rohkamm, 2004; Osborn et al., 2017).

Quanto à etiologia do AVCI, o sistema de classificação mais frequentemente utilizado é o do *Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST) (Adams et al., 1993; Martins & Brondani, 2008; Simonsen et al., 2022). O TOAST elenca cinco subtipos de AVCI na fase aguda: (1) AVCI aterotrombótico de grandes vasos em que ocorre a oclusão ou estenose (> 50%) das maiores artérias cerebrais ou seus ramos corticais, presumivelmente devido à aterosclerose. (2) AVCI cardioembólico em que um embolo cardíaco foi a causa provável da oclusão do vaso. (3) Oclusão de pequenas artérias (lacunar) que inclui infartos lacunares sem evidência de disfunção cortical. A presença de diabetes ou hipertensão suportam o diagnóstico clínico. (4) Outras etiologias que incluem causas raras de AVCI que podem ser diagnosticadas por exames. (5) Etiologia indeterminada quando não é possível identificar a causa do AVCI ou quando a identificação de mais de uma causa impossibilita o diagnóstico etiológico do AVCI (Adams et al., 1993).

1.3 Recuperação e reorganização cerebral após o AVC

O processo de recuperação após AVCI depende do seu tempo de acometimento, que, geralmente, é dividido em fases (Grefkes & Fink, 2020). A classificação proposta pelo “*Stroke Roundtable Consortium*” (Bernhardt et al., 2017a) considerou como fase hiperaguda as 24 horas iniciais após o infarto, como fase aguda os sete primeiros dias; como fase subaguda os três meses iniciais e como fase crônica os 6 meses seguintes ao AVC. A razão lógica para esta classificação baseou-se nos processos neurobiológicos de reorganização cerebral que ocorrem ao longo deste período e afetam a expressão dos sintomas clínicos relativos ao AVC. Nas

primeiras horas após o surgimento do infarto isquêmico, mecanismos de neuroplasticidade promovem o crescimento de dendritos, o brotamento axonal e a formação de novas sinapses (Carmichael et al., 2001; Kitagawa, 2007). A morte das células neurais provoca a perda de vias corticais associadas à lesão, e isso culmina no recrutamento de vias neurais secundárias para manter a função sensorial, cognitiva e motora (Su et al., 2016). É nas primeiras semanas após o AVC que ocorre a recuperação mais expressiva das funções cerebrais, atingindo um relativo platô após três meses, com ganhos menos significativos nos meses subsequentes. A recuperação espontânea cerebral geralmente atinge o seu limite após seis meses de lesão resultando em sequelas crônicas relativamente estáveis (Grefkes & Fink, 2020).

Essas mudanças neurobiológicas comumente ocorrem em regiões cerebrais com uma relação sistemática com a área do infarto cerebral (Turkeltaub, 2019). A lesão provoca o rompimento das conexões entre as áreas preservadas anatomicamente distantes e a região do infarto cerebral, em um fenômeno chamado diáskise (Carrera & Tononi, 2014). A diáskise refere-se ao processo de enfraquecimento de conexões sinápticas entre o local da lesão e áreas a ela conectadas, precipitado pela redução da atividade na área danificada (Robertson & Murre, 1999). Um exemplo é a diáskise ipsilateral talâmica (DIT) que é bastante frequente em AVCIs de sistema carotídeo (De Reuck et al., 1995; Duering & Schmidt, 2017; Reidler et al., 2018, 2020a), a despeito do tálamo ser suprido pelo sistema verterobasilar (Schmahmann, 2003). A DIT se refere ao fenômeno de hipoperfusão, hipometabolismo, hipofunção e perda de volume ipsilateral do tálamo relacionado a uma lesão cerebral distante (Carrera & Tononi, 2014) e pode estar presente na fase aguda (Reidler et al., 2018), subaguda (Hendrik Bas van Niftrik et al., 2020) e crônica (De Reuck et al., 1995) do AVCI.

O conceito da diáskise foi ampliado ao longo do tempo com o advento dos exames de neuroimagem em uma tentativa de explicar alterações da conectividade funcional relacionadas à lesão cerebral. Um destes conceitos é a diáskise funcional dinâmica que postula que áreas remotas à lesão são ativadas dependendo da tarefa e de sua rede neuronal envolvida (Carrera & Tononi, 2014). Ou seja, a capacidade de ativação de áreas distantes à lesão durante uma determinada tarefa depende se o *input* é originado em uma área lesionada ou por outra região preservada do cérebro (Price et al., 2001). A resolução da diáskise está relacionada à melhora do comportamento pela restituição da atividade neural nas regiões cerebrais não afetadas que estão conectadas à área do infarto (Carmichael et al., 2004). Originalmente, acreditava-se que a resolução da diáskise ocorria relativamente cedo após o AVC, porém estudos de neuroimagem metabólica demonstraram hipometabolismo de longa duração em regiões funcionalmente conectadas à lesão (Turkeltaub, 2019).

Outro mecanismo de neuroplasticidade neuronal que ocorre é o brotamento colateral axonal (Carmichael, 2003) devido à competição sináptica, ou seja, a área inativa devido à morte neuronal recebe novas projeções dos neurônios preservados ligados a ela, que assumem as sinapses desnervadas no hemisfério contralesional (Edds, 1953). As mudanças cerebrais provocadas pelo brotamento colateral axonal são mais susceptíveis de ocorrer em um período maior de tempo, visto que envolvem um remodelamento anatômico das redes neuronais (Marin & Carmichael, 2019). A rede neuronal afetada, provavelmente, não terá a mesma eficiência de antes da lesão, pois os neurônios pós-sinápticos da região desnervada são controlados por um número menor de neurônios, o que resulta na coordenação irregular da ativação desta rede (Turkeltaub, 2019). Qualquer mecanismo de plasticidade que resulta na modificação sináptica (Abbott & Nelson, 2000), incluindo o brotamento axonal, pode resultar no aumento da atividade nas redes preservadas perilesionais ou contralesionais envolvidas em um determinado comportamento (Turkeltaub, 2019). O aumento do sinal *BOLD* nestas regiões, frequentemente, está associada com a recuperação da função cognitiva ou comportamental via mecanismos de recuperação espontânea (Fischer-Baum et al., 2017; Yi et al., 2019) ou intervenção cognitiva (Miotto et al., 2013; 2014).

1.4 Sequelas cognitivas no acidente vascular cerebral

O AVC, frequentemente, evolui com alterações cognitivas que acometem cerca de 45% a 83% de seus sobreviventes (Jokinen et al., 2015; Delavaran et al., 2017; Turunen et al., 2018). O comprometimento cognitivo no AVC restringe-se aos déficits cognitivos que surgem ao longo dos três primeiros meses após AVC, persistindo por mais de seis meses e não são explicados por qualquer outra condição ou doença (Bernhardt et al., 2017b).

Nos primeiros dias após o AVC, seus sobreviventes apresentam uma síndrome cognitiva hiperaguda que está relacionada a uma disfunção generalizada das redes neurais responsáveis pelo processamento cognitivo. Esta pode ter duração aproximada de quatro a sete dias em que são frequentes quadros de desorientação (cerca de 40% dos casos), *delirium* (cerca de 25% dos casos), afasia fluente ou não fluente (AVC esquerdo), negligência visual (AVC Direito), alexia pura, agnosia da cor e amnésia (AVC de ACP) (Ferro, 2001). Este quadro evolui com melhora gradual dos déficits cognitivos e recuperação de uma parte substancial das funções cognitivas ocorre no primeiro semestre. Após este período, os ganhos cognitivos são mais escassos (Turunen et al., 2018). As sequelas cognitivas que persistem nos meses seguintes envolvem afasia nominal, o alentecimento da velocidade de processamento de informações, déficits nas

funções executivas e atencionais, e o comprometimento da memória episódica (Crinion & Leff; Snaphaan & De Leeuw, 2007; Knopman et al., 2009; Andersen et al., 2010; Miotto et al., 2017;). A presença destes déficits cognitivos foi observada em uma coorte de 153 sobreviventes adultos com AVCI supratentorial único (Turunen et al., 2018). Após dois anos, o alentecimento da velocidade de processamento psicomotora foi observado em 23% dos sobreviventes, a disfunção executiva persistiu em 17% dos casos, e déficits de memória verbal e visual foram observados, respectivamente, em 14% e 4% dos casos. Já comprometimento de habilidades de linguagem (nomeação e compreensão) persistiu em 5% dos sobreviventes após seis meses (Turunen et al., 2018).

Déficits na velocidade de processamento de informações e nas funções executivas são as sequelas cognitivas mais persistentes no AVCI (Barker-Collo et al., 2012). A prevalência da disfunção executiva entre 18,5% a 39%, dependendo dos instrumentos utilizados e etiologia do AVC (Nys et al., 2007; Leśniak et al., 2008; Poulin et al., 2012). Além disso, a gravidade dos déficits nas funções executivas é mais pronunciada em pacientes com AVC de hemisfério esquerdo comparado ao AVC de hemisfério direito nas três primeiras semanas após o AVC (Nys et al., 2007). A presença de disfunção executiva tem impacto negativo na funcionalidade e no retorno ao trabalho dos sobreviventes ao AVC (Ownsworth & Shum, 2008). Também está associada a quadros depressivos após o AVC com prevalência de 18,3% (Cramer & Riley, 2008; Melkas et al., 2010; Terroni et al., 2012; Sibolt et al., 2013).

Já os déficits atencionais têm prevalência entre 46% a 92% dos casos (Hyndman et al., 2008; Barker-Collo et al., 2010; Spaccavento et al., 2019) e sua expressão varia conforme o hemisfério lesionado. O hemisfério direito é responsável pela atenção espacial e pode estar envolvido no processamento da atenção sustentada (Sturm & Willmes, 2001); visto que quadros de negligência visual é observada em 36% a 80% dos casos de AVC direito (Azouvi et al., 2002). Já o hemisfério esquerdo pode estar envolvido em processos atencionais mais complexos, como o controle executivo das funções atencionais (Vanderhasselt et al., 2009; Hirose et al., 2012).

Quanto à linguagem, as afasias estão presentes em cerca de 21% a 38% dos sobreviventes ao AVC na fase aguda (Berthier, 2005). O quadro é mais comum no AVC esquerdo (Fridriksson et al., 2018) devido à dominância hemisférica esquerda para linguagem na maioria dos indivíduos destros (cerca de 95% a 99% dos casos) e canhotos (cerca de 70% dos casos) (Corballis, 2014). A anomia é a sequela mais comum e persistente dos quadros de afasia (Crinion & Leff, 2007; Johansson et al., 2012) e a recuperação do quadro é influenciada pela idade, e pela extensão e localização da lesão cerebral (Kiran & Thompson, 2019). A

recuperação de um quadro afásico tende a ser melhor em indivíduos mais jovens do que em idosos (Watila & Balarabe, 2015). Já o volume e localização da lesão tem valor prognóstico semelhante (Payabvash et al., 2010). Infartos extensos no hemisfério esquerdo (Plowman et al., 2012; Hope et al., 2013;) e lesões localizadas no giro temporal superior e nos Fascículos Longitudinal Superior e Arqueado influenciam negativamente o grau de recuperação de um quadro de anomia em sobreviventes do AVC em fase aguda ou crônica (Hillis et al., 2018). Ademais, o tecido preservado em regiões temporoparietais tem sido associado com a melhora na nomeação relacionada à intervenção terapêutica (Fridriksson et al., 2012; Bonilha et al., 2016).

No que diz respeito às funções mnésicas, a prevalência de déficits de memória varia entre 23% a 55 % dos casos no primeiro trimestre e perdura em cerca de 11% a 31% dos sobreviventes após um ano (Snaphaan & De Leeuw, 2007). A gravidade da alteração de memória varia conforme a etiologia do AVC e território vascular envolvido. Déficits mnésicos mais profundos estão associados ao AVCI de ACP, ao AVCI cardioembólico e à presença de múltiplos infartos (Michel et al., 2017). Além disso, lesões em regiões mesiais temporais (i.e. hipocampo, córtex entorrinal, córtex perirrinal e giro para-hipocampal) e em estruturas subcorticais (i.e. tálamo, fórnix e corpos mamilares) estão associadas a quadros transitórios ou permanentes de amnésia anterógrada (Grewal, 2003; Adamovich et al.; Koutsouraki et al., 2009; Amuluru et al.; Kostić et al., 2015;). Já o infarto na face lateral do cérebro está relacionado com o maior prejuízo em processos de codificação e recuperação espontânea da memória episódica enquanto a retenção e o reconhecimento são menos afetados (Hochstenbach et al., 1998; Looi & Sachdev, 1999; Sachdev et al., 2004).

1.5 Memória episódica associativa

A memória para eventos que são situados no tempo e no espaço, e que são recordados de forma consciente é denominada memória episódica (Tulving, 1972), que é uma modalidade da memória declarativa de longo prazo. Esta modalidade de memória desempenha papel importante na percepção da continuidade do presente e na capacidade de relacionar o conhecimento previamente aprendido a novas informações do ambiente (Sperling et al., 2001).

A memória episódica envolve processos hierárquicos complexos em que o indivíduo codifica, armazena e recupera a informação do ambiente. A codificação ou o registro é a etapa inicial de aquisição da informação que, possivelmente, será recordada (Strauss et al., 2006). A complexidade da informação (i.e. se associativo ou não associativo) e o nível de processamento

(i.e. se é atribuído um significado à informação) da codificação tem impacto na retenção e recordação da informação (Zimmer, Mecklinger & Berger, 2006; Shing et al., 2008). A etapa de retenção da informação (chamada também de armazenamento ou conservação) envolve processos de consolidação da informação enquanto ela está sendo registrada (Strauss et al., 2006). Por fim, a etapa de evocação ou recuperação envolve recordar a informação previamente aprendida. A evocação da informação pode ser acessada via processos de recuperação espontânea (também chamado de resgate), que consiste na busca ativa das informações armazenadas (Abreu et al., 2018), ou seja, recordar espontaneamente a informação sem o auxílio de lembretes. Outra forma de recuperar a informação é via o reconhecimento que envolve a discriminação da informação que foi aprendida com informações novas (Abreu et al., 2018). O reconhecimento da informação pode demandar processos de relembração ou familiaridade. A relembração consiste em recordar a informação associada a seu contexto e situá-la no tempo e no espaço. Já a familiaridade se refere ao reconhecimento de que um evento ocorreu no passado desprovido de sua informação contextual – consiste em simplesmente “saber” que aconteceu (Strauss et al., 2006). O uso desses processos na etapa de codificação e evocação é influenciado pela estrutura do paradigma comportamental utilizado para avaliar a memória episódica.

Os paradigmas comportamentais usados em pesquisa bem como os testes neuropsicológicos, frequentemente, mensuram a memória episódica por meio de lista de itens como palavras ou imagens (Blumenfeld & Ranganath, 2007). Os paradigmas de memória para lista de itens, geralmente, envolvem a apresentação da informação seguida da evocação imediata da informação apresentada em ensaios de aprendizagem. A informação treinada é recordada novamente após um período (geralmente 20 a 30 minutos depois do último ensaio) em que a recuperação espontânea tardia da informação é realizada. Em seguida, é realizado o de reconhecimento da informação treinada que busca medir o quanto da informação foi aprendida apesar da eficiência da recuperação espontânea (Lezak et al., 2004). Outro paradigma utilizado nos estudos de memória episódica é o da “aprendizagem de pares associados”, em que pares de itens são estudados em conjunto e a memória para estas associações é testada. Ou seja, é feita a apresentação de pares de estímulos (A-B) e a memória para estes pares é testada por meio de evocação com pistas (A -?) ou pelo reconhecimento associativo (A-B? ou A-C?) (Blumenfeld & Ranganath, 2007). Este paradigma busca mensurar componentes associativos da memória episódica, também denominados memória associativa.

Na memória associativa, duas informações são integradas na etapa de codificação e evocação (Zimmer, Mecklinger & Berger, 2006). Paradigmas de memória episódica associativa são mais desafiadores e difíceis do que a memorização da informação isolada. Geralmente, adultos e idosos saudáveis tem melhor desempenho nestes últimos do que em testes de memória associativa (Naveh-Benjamin, 2000; Kamp & Zimmer, 2015), independente da modalidade do estímulo (i.e. palavras, figuras ou faces) (Old & Naveh-Benjamin, 2008). A aprendizagem associativa de pares de faces e nomes (FN) não familiares é uma das tarefas mais desafiadoras e mais próximas das demandas do cotidiano do indivíduo (Werheid & Clare, 2007). Tanto adultos quanto idosos têm maior dificuldade em associar uma face não familiar a seu respectivo nome do que outras informações biográficas como a ocupação, hobbies, etc. (Cohen, 1990; Rentz et al., 2011). Esta dificuldade está relacionada com a inerente falta de conexão entre estas duas informações (Werheid & Clare, 2007), visto que não há propriedades contextuais evidentes para formar um *link* associativo entre uma face não familiar e um nome qualquer. Isto demanda um maior esforço cognitivo do que em outras tarefas de memória em que é possível a associação da informação a um conhecimento semântico previamente armazenado (Cohen, 1990), como, por exemplo, na codificação associativa de pares de palavras.

Shing e colaboradores (2008) postularam a existência de dois componentes que interferem na etapa de codificação da memória episódica. Um deles é o componente associativo que se refere a mecanismos de integração durante a etapa de codificação da memória, responsável pela associação de diferentes aspectos de um evento em um traço mnemônico coeso. O outro é o componente de estratégia que consiste na organização e manipulação de informações na memória episódica por meio da memória semântica, bem como, no estabelecimento da elaboração relacional das características contextuais da informação durante sua codificação. Considerando o nível de complexidade de ambos os tipos de memória episódica, é possível inferir que estas recrutam processos cognitivos distintos. Um desempenho eficiente em uma tarefa de memória episódica para itens requer um grau menor de integração e menor controle cognitivo, enquanto o desempenho na memória associativa tem uma exigência maior de ambos os componentes associativo e estratégico (Kirchhoff et al., 2014).

1.6 Ressonância magnética funcional

A memória associativa para pares de FN não familiares tradicionalmente foi estudada por meio do desempenho em paradigmas comportamentais e, posteriormente, via estudos de neuroimagem cerebral em que estes paradigmas foram implementados (Small et al.; Sperling

et al., 2001; Sperling et al., 2003b; Kirwan & Stark, 2004; Vannini et al., 2011; Westerberg et al., 2012; Simó et al., 2015). A RMf é um método não invasivo utilizado para medir indiretamente a atividade neural baseada nos níveis de oxigenação sanguínea do cérebro. Esta técnica de imagem é sensível a mudanças regionais de oxigenação do sangue que acompanham a atividade neuronal e permitem, como resultado de pós-processamento, uma imagem com resolução espacial de poucos milímetros e resolução temporal de poucos segundos (Amaro & Baker, 2006). Uma maior atividade neuronal demanda um maior consumo de oxigênio para o tecido, o que resulta no aumento do fluxo sanguíneo, do diâmetro do calibre dos vasos e do oxigênio na região, fenômeno conhecido como acoplamento neurovascular. O consumo de oxigênio nesta região leva ao aumento da proporção de oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina no sangue, as quais possuem diferentes propriedades magnéticas. A oxi-hemoglobina é diamagnética, enquanto a desoxi-hemoglobina é levemente paramagnética comparada ao tecido cerebral (Matthews & Jezzard, 2004). A diminuição da concentração relativa de desoxi-hemoglobina comparada à oxi-hemoglobina pode ser detectada como um discreto aumento no sinal da ressonância em imagens ecoplanares (EPI) ponderadas em T2* (Huettel et al., 2009), que também é conhecido como efeito *BOLD* (*Blood Oxigenation Level Dependent*).

Os experimentos com RMf objetivam medir as mudanças relativas de intensidade de sinal *BOLD* associadas a diferentes estados cognitivos por meio de um paradigma experimental. O paradigma é baseado na hipótese neuroanatômica do estudo, na matriz cognitiva e nos parâmetros de aquisição da imagem (Amaro & Barker, 2006). O paradigmas de RMf se enquadram prioritariamente em duas categorias de desenho experimental: o desenho em bloco e o desenho evento relacionado (James et al., 2014). No desenho em bloco, os estímulos das condições “controle” e “experimental” são agrupados em blocos que são apresentados ao sujeito de forma sequencial e alternada (Amaro & Baker, 2006). Já no paradigma evento-relacionado, eventos discretos e de curta duração são apresentados em ordem e intervalos randomizados com o fim de detectar as variações da resposta hemodinâmica e análise da resposta individual ao estímulo (Tie et al., 2009). Cada um destes desenhos experimentais apresenta vantagens e limitações. O desenho em bloco, que foi utilizado para este estudo, tem as vantagens de ser mais robusto, de eliciar mudanças do sinal *BOLD* relativamente maiores quando comparado ao nível de base e poder estatístico relativamente maior (Tie et al., 2009). Boa parte dos paradigmas dos estudos de RMf são baseados em desenhos experimentais comportamentais e/ou em testes neuropsicológicos desenvolvidos para mensurar o padrão de desempenho e suas alterações em grupos clínicos e não clínicos. O mesmo ocorre com esta pesquisa que utilizou um paradigma comportamental bem estabelecido na literatura não clínica (Cohen, 1990) e

clínica (Kormas et al., 2020) para verificar o padrão de respostas *BOLD* de pacientes com AVCI crônico durante a codificação associativa de pares de FN não familiares. É importante salientar que o método da RMf permite apenas a análise das ativações em estruturas cerebrais preservadas (Turkeltaub, 2019), além de ser uma medida indireta de ativação neuronal via acoplamento neurovascular (Amaro & Baker, 2006). A seguir, são descritos os principais achados dos estudos de memória associativa na população adulta não clínica.

1.7 Ressonância magnética funcional da memória associativa para pares de faces e nomes não familiares

Estudos de neuroimagem funcional demonstraram que a memória associativa para FN não familiares depende de uma rede neural distribuída que inclui o córtex de associação visual, o córtex mesial temporal e o córtex pré-frontal. Estes estudos verificaram um aumento das respostas *BOLD* no giro frontal inferior, giro frontal médio, giro pré-central, hipocampo, no núcleo pulvinar do tálamo, no córtex pré-frontal, no giro fusiforme, no giro lingual e no córtex de associação visual de ambos os hemisférios durante a codificação associativa de FN não familiares (Small et al., 2001; Sperling et al., 2003a; Kirwan & Stark, 2004; Westerberg et al., 2012; Simó et al., 2015).

Entre as áreas relacionadas à codificação associativa de FN não familiares reportadas pela maioria destes estudos, as regiões do giro fusiforme, do hipocampo e do GFI foram frequentemente referidas (Sperling et al., 2001, Westerberg et al., 2012, Simó et al., 2015). O giro fusiforme, particularmente o direito, está relacionado à área de processamento e codificação de faces (Haxby et al.; Hoffman & Haxby, 2000). Já o hipocampo é responsável pela integração automática dos diferentes componentes da informação em traços de memória. Ele recebe aferências de áreas para-hipocampais e peririnais que também estão envolvidas na memória episódica para itens (Davachi, 2006). Já o córtex pré-frontal ventrolateral, que compreende o giro frontal inferior, é importante para organizar informações, bem como, para gerar e selecionar processos estratégicos (Moscovitch, 1992; Eichenbaum et al., 2007) que podem ser requeridos na codificação associativa de estímulos.

Estudos de RMf com outros paradigmas de memória associativa demonstraram uma correlação positiva entre o desempenho comportamental, e o aumento da ativação no GFIE e hipocampo. O aumento do sinal *BOLD* no hipocampo foi associado ao melhor desempenho na associação entre dois itens durante apenas na etapa de codificação (Davachi & Wagner, 2002; Sperling et al., 2003a; Westerberg et al., 2012). Já o aumento da ativação no GFIE foi

relacionado tanto à melhor codificação quanto à recuperação da memória associativa (Achim & Lepage, 2005; Addis & McAndrews; Blumenfeld & Ranganath, 2006; Murray & Ranganath, 2007; Wong et al., 2013).

Os modelos atuais de compreensão das relações entre cérebro e comportamento sugerem que as funções cognitivas não estão localizadas em uma região específica do cérebro. Ao invés disso, o comportamento é o resultado do processamento integrado de regiões corticais e subcorticais que integram redes neurais distintas. Estas redes neurais incluem regiões com alta densidade de conexões chamadas de “*hubs*”, que mantêm conexões de longa distância com outras regiões cerebrais, e suportam o processamento adaptativo e integrativo do comportamento. A lesão em um *hub* de uma determinada região cerebral pode produzir déficits cognitivos mais severos e generalizados do que a lesão em áreas com menor densidade de conexões (Warren et al., 2014). A potencial atuação do GFIE como um *hub* da rede de controle cognitivo envolvida na memória tem sido apontada por alguns estudos (Badre & Wagner, 2007; Dickerson & Eichenbaum, 2010; Nicolai Franzmeier et al., 2018a) em que sua relevância não se restringe apenas à eficiência da codificação de memória episódica e ao aprendizado associativo, mas, também, como potencial marcador de reserva cognitiva no envelhecimento normal e patológico (Franzmeier et al., 2017; 2018a; 2018b; Neitzel et al., 2019).

2 JUSTIFICATIVA

2 JUSTIFICATIVA

O tema é relevante devido à heterogeneidade anatômica e clínica do AVCI, que se reflete nos estudos neuropsicológicos e de neuroimagem, e pela necessidade de identificação de biomarcadores de recuperação clínica (Dimyan & Cohen, 2011). São escassos os estudos desenhados para avaliar um perfil específico do AVCI relacionado a um desfecho cognitivo que não seja a linguagem. Geralmente, os ensaios clínicos contam com uma amostra de pacientes heterogênea, o que torna difícil a generalização dos desfechos clínicos e cognitivos (Boyd et al., 2017). O estudo da anatomia e da localização precisa das lesões decorrentes do AVCI é uma via potencial de fazer inferências sobre os processos de recuperação cognitiva (Ito et al., 2018). O presente estudo busca contribuir para o melhor entendimento desta questão por meio da análise da relação entre a lesão cerebral isquêmica crônica no GFle e as alterações do padrão de ativação cerebral durante a codificação associativa de FN e seus respectivos desfechos comportamentais.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

O principal objetivo do presente estudo é investigar alterações do sinal *BOLD* em áreas cerebrais relacionadas à codificação associativa de faces e nomes na presença, ou não, da lesão vascular isquêmica no GFle e seus respectivos desfechos comportamentais.

3.2 Objetivos secundários

1. Verificar diferenças no padrão de atividade cerebral durante a codificação associativa de faces e nomes entre controles saudáveis e pacientes com AVCI, com e sem lesão no GFle;
2. Verificar a relação entre o padrão de ativação cerebral e o desempenho comportamental na tarefa de memória de reconhecimento para pares de faces e nomes nos pacientes e controles;
3. Determinar diferenças de desempenho comportamental na tarefa de memória de reconhecimento para pares de faces e nomes não familiares entre pacientes e controles;
4. Comparar diferenças de desempenho em testes neuropsicológicos entre controles saudáveis e pacientes AVCI, com e sem LGFle.

4 HIPÓTESES

4 HIPÓTESES

- (I) Considerando o padrão distribuído do sinal *BOLD* resultante da codificação associativa de FN e a alteração de redes neuronais provocada pela lesão cerebral isquêmica, espera-se que adultos saudáveis apresentem um padrão de ativação cerebral semelhante ao reportado em estudos prévios de RMf e que pacientes AVCIs apresentem uma redução de ativação em regiões pré-frontais e mesiais temporais. Espera-se que a redução do sinal seja mais pronunciada em pacientes com lesão no GFle dada sua relevância para a codificação associativa de FN;
- (II) Considerando as alterações da rede neural provocadas pelo infarto cortical e por mecanismos de reorganização espontânea e seu impacto na tarefa comportamental de memória de reconhecimento para FN comportamento, espera-se a lesão no GFle tenha um impacto negativo maior na expressão do comportamento e no padrão de ativação cerebral dada a sua maior densidade de conexões funcionais desta região. Ou seja, é esperado que pacientes AVCIs com lesão no GFle apresentem menor ativação em regiões pré-frontais e mesiais temporais associada ao pior desempenho do que adultos saudáveis. Já pacientes AVCIs sem lesão no GFle apresentem maior ativação em regiões perilesionais e áreas homólogas do hemisfério contralateral associada ao desempenho equiparado aos adultos saudáveis na medida comportamental;
- (III) Considerando a relevância do GFle para codificação associativa de FN em estudos de neuroimagem funcional em adultos saudáveis e seu envolvimento em processos estratégicos e associativos durante a etapa de codificação, espera-se que a lesão nesta região comprometa a capacidade de vincular duas informações não relacionadas em uma informação coesa na etapa de codificação dificultando o seu reconhecimento na tarefa comportamental posterior à aquisição por RMf. Espera-se que pacientes AVCIs com lesão no GFle apresentem pior desempenho na tarefa de memória de reconhecimento de faces e nomes do que adultos saudáveis e pacientes AVCIs sem lesão no GFle;
- (IV) Considerando a prevalência de déficits atencionais e de funções executivas em sobreviventes do AVCI e que os pacientes do presente estudo apresentam lesões em diferentes áreas corticais que fazem parte das redes de controle executivo e da rede dorsal de atenção, espera-se um pior desempenho dos pacientes AVCIs comparados

a adultos saudáveis. Exceto para a medida de fluência fonêmico-ortográfica, em que é esperado que pacientes AVCIs com lesão no GFle irão apresentar pior desempenho dado o recrutamento do GFle para a tarefa. No que diz respeito à memória, existem evidências de que pacientes com AVCIs com infarto isquêmico dorsolateral apresentem um prejuízo nas etapas de codificação e evocação espontânea de informações associado ao reconhecimento preservado delas. Portanto, espera-se que ambos os grupos de pacientes AVCIs não difiram de adultos saudáveis nos escores de aprendizagem imediata, devido à reapresentação do estímulo, e reconhecimento de memória para itens (i.e. faces, listas de palavras e estímulos visuoespaciais).

5 MÉTODOS

5 MÉTODOS

5.1 Considerações éticas

O presente estudo é parte integrante do projeto de pesquisa intitulado “Reabilitação das funções executivas e mnésticas em pacientes com lesões cerebrais adquiridas e avaliação por ressonância magnética funcional”. Este projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq), registrado sob protocolo número 8839 (Anexo A), e está de acordo com a Declaração de Helsinque. Antes de serem submetidos ao exame neuropsicológico e exame de Ressonância Magnética do encéfalo (RM), todos os participantes receberam as informações referentes aos objetivos e procedimentos do estudo, e também forneceram o seu consentimento por escrito para a participação nesse. Os participantes que não foram selecionados devido a um quadro neurológico ou psiquiátrico foram orientados a procurar assistência clínica.

5.2 Desenho experimental e casuística

Este é um estudo transversal com grupo-controle de comparação e de natureza observacional analítica. A seleção dos participantes se deu por amostragem de conveniência. A coleta dos dados foi iniciada no ano de 2017 e finalizada em janeiro de 2020 devido a restrições de locomoção impostas pela pandemia de COVID. As entrevistas clínicas e avaliações neuropsicológicas foram realizadas nas salas do ambulatório de Neurologia, no sexto andar do Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP). Os exames de RM foram conduzidos no Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP.

A amostra foi composta por 24 pacientes AVCIs com lesão em território da artéria cerebral média esquerda, recrutados da Clínica de Neurologia Vascular do Departamento de Neurologia do Hospital das Clínicas, da Universidade de São Paulo (USP). Foram recrutados, também, 25 controles com idade e nível de escolaridade aproximadamente similar aos pacientes selecionados.

5.3 Seleção dos participantes

5.3.1 Seleção dos pacientes com AVCI

O processo de seleção destes pacientes envolveu etapas de busca, análise de exames e imagens, e entrevistas por telefone. Inicialmente, foi solicitada, periodicamente, a cada seis meses, uma lista dos pacientes com diagnóstico de AVC atendidos na enfermaria e nos ambulatórios de Neurologia Vascular no setor de prontuários do Instituto Central do HC-FMUSP e aos médicos neurologistas parceiros deste estudo. Os exames de imagem e dados clínicos dos pacientes listados foram acessados e tabulados pela doutoranda por meio do sistema HCMed. Uma lista de seleção preliminar foi encaminhada para a neurorradiologista colaboradora do estudo para análise dos últimos exames de neuroimagem gerados no sistema. Nesta análise, foram considerados os exames de Angiotomografia e Tomografia Computadorizada do encéfalo, e Angiorressonância e RM do encéfalo após seis meses após AVCI. Com base nesses exames, foram julgados quais pacientes eram elegíveis para o exame de RM considerando o perfil da lesão e alterações vasculares relacionadas à redução do fluxo sanguíneo. Após esta seleção, foi realizada uma entrevista ao telefone em que eram investigados, inicialmente, a elegibilidade para o exame de RM, preferência manual, alterações na fala espontânea e dificuldades de leitura. Foram selecionados para este estudo os pacientes que preencheram os seguintes critérios de exclusão e inclusão.

5.3.1.1 Critérios de inclusão para pacientes com AVCI

- História clínica do primeiro AVC isquêmico há mais de seis meses;
- AVCI do sistema vascular carotídeo. Mais especificamente, AVCI em território vascular da Artéria Cerebral Média (ACM) e a parte superolateral do território vascular da Artéria Cerebral Anterior (ACA). Ou seja, presença de lesões em regiões corticais frontoparietais laterais documentada por exames de imagem por Tomografia Computadorizada ou Ressonância Magnética;
- Referência a queixas sintomáticas de memória e/ou funções executivas no momento da entrevista inicial;
- Idade entre 18 e 59 anos;
- Escolaridade maior do que 6 anos;

- Lateralidade destra, avaliada pelo Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971). Os escores maiores ou iguais a 0,2 foram caracterizados como destros;
- Funcionalidade do AVC foi avaliada pela Escala Modificada de Rankin que considerou escores ≤ 2 (Rankin, 1957);
- Coeficiente Intelectual igual ou superior a 80;
- Português como língua nativa;
- Capacidade de fornecer consentimento livre e esclarecido.

5.3.1.2 Critérios de exclusão para pacientes com AVCI

- História clínica de AVCI lacunar, AVCI vértebro-basilar, mais de um AVCI e outras patologias vasculares, como AVCH, Aneurismas, Moya-Moya, CADASIL, entre outras;
- Exames de Tomografia Computadorizada ou RM do encéfalo com lesões em qualquer região do hemisfério direito, lesões no hipocampo, em regiões anteriores do córtex temporal inferior, no córtex occipital, ponte e bulbo. Também foram descartados pacientes com esclerose hipocampal secundária ao AVCI;
- Presença de estenose crítica (maior que 70%), em qualquer artéria da circulação anterior ou posterior do cérebro, evidenciada por exames de angiotomografia ou angiorressonância. Foram aceitos pacientes com grau de estenose moderada (50%-60%) devido a sua baixa influência no acoplamento neurovascular na fase crônica (Derdeyn et al., 1998). Nestes casos, a elegibilidade do paciente foi julgada pela neurorradiologista colaboradora do estudo;
- Presença de déficits sensoriais (auditivos e visuais), cognitivos (afasias, alexias e agnosias visuais) e motores incompatíveis com a realização das tarefas;
- Presença de agramatismos, parafasias fonêmicas ou semânticas, circunlóquios e dificuldades de encontrar palavras na fala espontânea;
- Queixas de dificuldades de leitura;
- Diagnóstico atual ou prévio de outras doenças neurológicas, neurodegenerativas ou psiquiátricas;

- Presença atual de sintomas depressivos moderados e não associados a tratamento farmacoterápico, avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck (Beck et al., 1988; Cunha, 2001), com nota de corte ≥ 30 ;
- Estar medicado com antipsicóticos, estabilizadores do humor, anticonvulsivantes e estimulantes, anticolinesterásicos, tais como: clorpromazina, haloperidol, clozapina, risperidona, paliperidona, lítio, topiramato, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, metilfenidato, anfetamina, dextroanfetamina, rivastigmina, donepezila, carbamazepina, memantina, entre outros. O uso de antidepressivos tricíclicos ou inibidores de recaptção de serotonina e/ou noradrenalina não foram considerados como critério de exclusão quando em uso estabilizado por, no mínimo, dois meses;
- Histórico atual ou prévio de abuso de álcool ou substâncias psicotrópicas;
- Indivíduos claustrofóbicos ou que exibam comportamentos nos quais não consigam ficar imóveis no *scanner* durante a realização dos exames;
- Presença de contraindicações no exame, tais como: gravidez, cliques metálicos, aparelhos ortodônticos, marca-passo, implante coclear ou qualquer outro artefato que cause distúrbio no campo magnético.

5.3.2 Seleção dos controles saudáveis

Os 25 controles foram recrutados com idade e escolaridade próxima e sexo similar aos pacientes AVCIs. Os controles foram recrutados por meio de anúncios em redes sociais, por indicação de colegas, conhecidos e dos próprios participantes do estudo. Os critérios de inclusão e exclusão são descritos a seguir.

5.3.2.1 Critérios de inclusão para controles saudáveis

- Idade entre 18 e 59 anos;
- Escolaridade maior do que 6 anos;
- Lateralidade destra, avaliada pelo Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971), com resultados maiores do que 0,2 caracterizando os destros;
- Ausência de comprometimento cognitivo global, avaliado por meio do MEEM, obedecendo às notas de corte estabelecidas considerando a idade e escolaridade de nossa população (Bertolucci et al., 1994);

- Coeficiente Intelectual igual ou superior a 80;
- Português como língua nativa;
- Capacidade de fornecer consentimento livre e esclarecido.

5.3.2.2 Critérios de exclusão para controles saudáveis

- Presença de déficits sensoriais (auditivos e visuais) não corrigidos que impossibilitem a realização das tarefas;
- Queixas subjetivas de atenção, memória e funções executivas;
- Presença atual de sintomas depressivos, avaliados pelo Inventário de Depressão de Beck (Beck et al., 1988; Cunha, 2001) com nota de corte ≥ 30 ;
- História atual ou prévia de dificuldades de aprendizagem;
- Diagnóstico atual ou prévio de doenças neurológicas, neurodegenerativas ou psiquiátricas;
- Condições de saúde instáveis que afetem a capacidade cognitiva do paciente e que possam dificultar ou invalidar a interpretação dos resultados, como a presença de neoplasias, cardiopatias, diabetes tipo I ou tipo II, além de hipotireoidismo e hipertensão não controladas nos últimos 6 meses;
- Achados incidentais nos exames de ressonância magnética, como microangiopatias, meningiomas, lipomas, aneurismas, cistos, entre outros;
- Histórico atual ou prévio de abuso de álcool ou substâncias psicotrópicas;
- Estar medicado com antipsicóticos, estabilizadores do humor, anticonvulsivantes e estimulantes, anticolinesterásicos, tais como: clorpromazina, haloperidol, clozapina, risperidona, paliperidona, lítio, topiramato, ácido valproico, lamotrigina, gabapentina, metilfenidato, anfetamina, dextroanfetamina, rivastigmina, donepezila, carbamazepina, memantina; entre outros. O uso de antidepressivos tricíclicos ou inibidores de recaptção de serotonina e/ou noradrenalina não foram considerados como critério de exclusão quando em uso estabilizado por, no mínimo, dois meses;
- Indivíduos claustrofóbicos ou que exibam comportamentos nos quais não consigam ficar imóveis no *scanner* durante a realização dos exames;
- Presença de contraindicações no exame, tais como: gravidez, cliques metálicos, marca-passos, implante coclear ou qualquer outro artefato que cause distúrbio no campo magnético;

- Presença de próteses fixas e/ou implantes ortodônticos que possam ocasionar artefatos nas imagens de ressonância magnética.

5.4 Procedimentos

Todos os participantes recrutados para este estudo leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B) antes de participar de qualquer exame. Após a assinatura do termo, os participantes foram submetidos a uma triagem clínica breve e avaliação neuropsicológica, realizada por um neuropsicólogo colaborador do estudo. Os resultados dos testes neuropsicológicos só foram considerados se os resultados da triagem clínica preenchessem os critérios de inclusão. Após a avaliação neuropsicológica, o participante foi encaminhado para o exame de ressonância magnética funcional, realizado pela doutoranda com o auxílio do biomédico responsável. Antes do exame de RM, foi realizado o treinamento do paradigma com uma tarefa similar para assegurar a compreensão da tarefa e verificar se os participantes conseguiam ler adequadamente os estímulos. Durante o exame de RM, foram extraídas sequências de imagens estruturais e funcionais para o paradigma de memória associativa para faces e nomes. Uma tarefa de memória de reconhecimento dos pares de faces e nomes (MRFN) expostos no paradigma foi aplicada vinte minutos após o término do exame de RM.

5.4.1 Triagem clínica

Todos os participantes responderam a uma anamnese breve que incluiu um questionário sobre história pessoal e clínica, aplicado pela neuropsicóloga colaboradora do estudo. Foram registrados o sexo, a idade em anos e a escolaridade em anos de estudo como variáveis sociodemográficas. Também foram aplicados instrumentos breves (Anexo C) de rastreio clínico descritos a seguir:

Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971): mensura a preferência manual do sujeito por meio de tarefas cotidianas como escrever, varrer etc. O escore de dominância manual é calculado usando a fórmula $(\Sigma_{\text{direita}} - \Sigma_{\text{esquerda}}) / (\Sigma_{\text{direita}} + \Sigma_{\text{esquerda}})$. A dominância manual é categorizada como direita; se o escore for ≥ 0.20 ; bilateral, se o escore estiver entre -0.20 e 0.20 ; ou esquerda, se o escore for ≤ -0.20 . O índice de lateralidade, calculado pela fórmula supracitada, foi utilizado na análise estatística.

Escala de Rankin de Evolução Funcional após o AVC (Rankin, 1957): é uma escala para avaliação do grau de incapacidade e dependência nas atividades de vida diária nos indivíduos acometidos pelo AVC. A escala é dividida em sete níveis de gravidade e a pontuação zero corresponde aos indivíduos sem sintomas residuais ou incapacidade, o grau cinco classifica os indivíduos com capacidade grave e restrito ao leito ou à cadeira e, geralmente, incontinente, e o grau seis corresponde ao óbito. Esta escala foi aplicada apenas nos pacientes AVCIs para fins de seleção e seu escore não foi considerado na análise estatística.

Inventário Beck de Depressão – BDI (Beck et al., 1988; Cunha, 2001): inventário para autoavaliação de sintomas depressivos. Foi considerado o ponto de corte 30 para a identificação de sintomas depressivos de gravidade moderada a severa. O escore total da escala foi considerado na análise estatística.

Miniexame do Estado Mental – MEEM (Folstein et al., 1975; Bertolucci et al., 1994): teste breve de rastreio cognitivo constituído por tarefas de orientação temporal e espacial, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem (nomeação, repetição, compreensão, escrita) e cópia de desenho. Possui uma pontuação máxima de 30 pontos, e seu ponto de corte varia de acordo com a escolaridade do paciente. Para fins de seleção, foram consideradas as notas de corte do estudo de Bertolucci e colaboradores (1994). Os pontos de corte sugeridos por nível de escolaridade são: analfabetos = 18 pontos, de 1 a 4 anos de estudo = 26 pontos, de 5 a 8 anos de estudo = 28 pontos e entre 9 e 11 anos = 29 pontos. Para fins de análise estatística, foram utilizados os escores totais do MEEM.

5.4.2 Avaliação neuropsicológica

A fim de caracterizar o perfil cognitivo dos participantes por meio de medidas de inteligência, das funções mnésticas e do controle atencional e executivo o protocolo de avaliação neuropsicológica (Anexo C) incluiu as medidas descritas a seguir:

Quociente Intelectual (QI) estimado: O nível intelectual foi estimado por meio da soma das notas ponderadas dos subtestes vocabulário e Raciocínio Matricial da Escala de Inteligência Wechsler 3ª edição – WAIS III (Wechsler, 1997; Wechsler, 2004). O subteste vocabulário requer a definição do significado formal de palavras, enquanto o subteste Raciocínio Matricial demanda o raciocínio lógico e abstrato para deduzir qual estímulo pertence a uma matriz de elementos. Ambos os subtestes estão altamente relacionados, respectivamente, com a inteligência cristalizada e fluida, e melhor predizem o nível intelectual (Ringe et al., 2002).

Foram considerados na análise estatística o valor total do QI estimado proposto por Ringe et al. (2002), e os escores Z dos subtestes Vocabulário e Raciocínio Matricial, conforme as normas brasileiras, ajustados pela idade (Wechsler, 2004).

Teste de Trilhas (Reitan, 2016): consiste em uma tarefa de lápis e papel composta por duas partes, A e B, em que é preciso conectar números ou letras sequencialmente. Na parte A, os números são conectados em ordem sequencial e, na parte B, números e letras são conectados alternada e sequencialmente. Os escores no teste são expressos pelo tempo em segundos requeridos para execução de cada parte do teste. Os escores Z, ajustados pela idade e escolaridade, do tempo de execução da parte A e B do teste foram considerados na análise estatística conforme a base normativa para nossa população (Campanholo et al., 2014).

Teste Stroop-Versão Victoria (Troyer et al., 2006): esta versão do teste Stroop é composta por três cartões com fundo branco e 24 estímulos. No cartão 1, estão impressos retângulos nas cores verde, rosa, azul e marrom. Já no cartão 2, as palavras “cada”, “nunca”, “hoje” e “tudo” estão impressas nas mesmas cores do primeiro cartão. Por fim, no cartão 3, o nome das cores e a cor de impressão destes nomes são incongruentes (i.e. nome “verde” impresso em cor rosa). A tarefa requer a nomeação rápida das cores dos estímulos e a supressão da resposta automática de leitura. São registrados o tempo de execução em segundos para cada cartão. Para análise estatística, foram considerados os Z-escores do tempo de execução no cartão 1 e 3, ajustados pela idade e escolaridade, conforme as normas de um estudo brasileiro (Campanholo et al., 2014).

Fluência Verbal Fonêmica (Strauss et al., 2006): requer a produção oral espontânea de palavras iniciadas com uma determinada letra num intervalo de 60 segundos. O indivíduo é instruído a falar palavras diferentes e não falar nomes próprios, palavras com sufixo ou conjugar verbos. O escore de desempenho é computado por meio da soma do total de palavras produzidas para cada letra (“F”, “A” e “S”). O escore resultante consiste na soma de palavras produzidas para as três letras. Para a análise estatística, foi considerado o escore Z, ajustado pela idade e escolaridade, com base no estudo de Campanholo e colaboradores (2017).

Fluência Verbal Semântica – Animais (Strauss et al., 2006): requer a geração espontânea de nomes de diferentes animais num intervalo de 60 segundos. Flexões gênero são permitidas quando são heterônimas (i.e. “boi”; “vaca”) e não biformes (i.e. “gato”, “gata”). São considerados o total de palavras geradas neste período como escore de desempenho. O escore Z, derivado de um estudo normativo (Campanholo et al., 2017) e ajustado pela idade e escolaridade, foi considerado na análise estatística.

Teste Modificado de Classificação de Cartas de Wisconsin (Nelson, 1976): O teste é composto de cartões principais e de respostas contendo estímulos apresentados em quatro formas (triângulo, estrela, cruz e círculo), cores (vermelho, amarelo, verde e azul) e números (uma, duas, três ou quatro figuras). Quatro cartões são apresentados como principais. O primeiro contém um triângulo vermelho, o segundo, duas estrelas verdes, o terceiro, três cruces amarelas e o quarto, quatro círculos azuis. Ao longo da tarefa, são fornecidos cartões-respostas e é requerida a combinação destes com os cartões principais. As combinações devem ser realizadas de acordo com as seguintes categorias: a cor, a forma ou o número. Não são fornecidas instruções a respeito do critério de combinação. O indivíduo deve deduzir por meio do padrão de respostas do examinador qual é a combinação correta. A cada seis combinações corretas, pede-se que o indivíduo mude o critério de combinação. O teste é interrompido após a apresentação de todas as cartas ou após o indivíduo completar 6 categorias. Foram considerados como medida de desempenho o total de categorias completadas. O escore Z, ajustado pela idade e escolaridade de um estudo normativo para nossa população (Campanholo et al., 2017), foi utilizado na análise estatística.

Dígitos (Wechsler, 1997; 2004): é um subteste do WAIS III que avalia a memória imediata e operacional auditivo-verbal por meio da repetição de sequências numéricas. As sequências de dígitos aumentam gradualmente após a repetição de 2 sequências corretas de mesmo tamanho. O teste é interrompido após erros na reprodução das duas sequências de tamanho similar. O subteste é composto por duas partes que podem ser analisadas independentemente. A primeira parte, “Dígitos de Ordem Direta”, requer a repetição imediata da mesma sequência de dígitos. Já na segunda parte, “Dígitos de Ordem Inversa”, é necessária a repetição reversa da sequência apresentada. Considerou-se, como escore de desempenho, o total de acertos em cada parte do teste. Seus respectivos escores Z foram computados conforme a idade e escolaridade de um estudo normativo para a nossa população (Zimmermann et al., 2015).

Teste de aprendizado verbal de Hopkins Revisado – HVLT-R (Brandt & Benedict, 2001): avalia os processos de aquisição e recuperação da memória episódica auditivo-verbal por meio de uma lista de 12 palavras semanticamente relacionadas. Este teste é constituído por três etapas distintas. Primeiramente, a lista de palavras é apresentada verbalmente e é solicitada a evocação das palavras imediatamente após a sua apresentação. A lista é apresentada em três ensaios consecutivos e a soma das palavras evocadas nos três ensaios é considerada como escore de aprendizagem. A segunda etapa é realizada 20 minutos após a apresentação do terceiro ensaio em que é requerido a recordação das palavras da lista. O total de palavras

recordadas consiste no escore de evocação tardia. Em seguida, a lista de 12 palavras treinadas é apresentada juntamente com 12 palavras distratoras e é requerido o reconhecimento das palavras previamente treinadas. O total de palavras corretamente reconhecidas é considerado como escore de reconhecimento. Os escores de aprendizagem, evocação tardia e reconhecimento foram utilizados como medidas de desempenho de memória episódica verbal. Os escores Z foram computados com base no estudo de Miotto et al. (2012), e foram ajustados pela idade e escolaridade dos participantes.

Teste de Memória Visuoespacial Revisado- BVMT-R (Benedict, 1997): apresenta uma estrutura similar ao HVLRT e avalia o processo de aquisição da informação visual e visuoespacial por meio da reprodução grafomotora e 6 figuras geométricas dispostas em 6 posições diferentes no papel. O teste também é constituído por três etapas diferentes. Na primeira etapa, um cartão estímulo contendo seis figuras em seis posições diferentes é apresentado por 10 segundos. Após este intervalo de tempo, o cartão de estímulos é retirado. Uma folha de papel branco é entregue e é requerida a reprodução das mesmas figuras em sua posição original. Um ponto é atribuído para cada figura desenhada corretamente e outro ponto é atribuído para posição correta de cada figura. O cartão estímulo, com sua respectiva reprodução, é apresentado em três ensaios e a soma do total de acertos nestes ensaios é considerado como escore de aprendizagem. Vinte minutos após o terceiro ensaio, uma nova folha de papel branco é entregue e, novamente, é solicitada a reprodução de memória das figuras em seus respectivos espaços. O total de acertos nesta etapa é considerado como escore de evocação tardia. Logo após a reprodução tardia dos estímulos, é requerida a identificação das 6 figuras previamente treinadas juntamente com 6 figuras distratoras. O total das figuras treinadas corretamente identificadas consiste no escore de reconhecimento. Os escores de aprendizagem, evocação tardia e reconhecimento do BVMT-R foram considerados como medidas de desempenho de memória visuoespacial. Os escores Z, ajustados pela idade e escolaridade de normas brasileiras (Miotto et al., 2012), foram utilizados na análise estatística.

Teste de Warrington de memória de reconhecimento para faces (RMT) (Warrington, 1984). Inicialmente, são apresentadas 50 faces durante um intervalo de 3 segundos. Cada face é classificada como agradável ou desagradável pelo sujeito durante a sua apresentação. Após a apresentação inicial, as 50 faces são apresentadas pareadas com faces novas e o sujeito deve reconhecer as faces previamente expostas. Devido à falta de estudos normativos em nosso meio, a nota bruta do total de faces corretamente identificadas foi utilizada na análise estatística.

5.4.3 Exame de ressonância magnética

Todos os exames de RM foram realizados no InRad do HC-FMUSP utilizando o aparelho Philips Achieva, campo de 3 Tesla (*Philips Medical Systems*, Bothell, WA) e uma bobina de crânio de 32 canais. Um espelho duplo foi acoplado à bobina, a fim de permitir a visualização dos estímulos projetados em uma tela projeção. A tela foi posicionada a, aproximadamente, 2,6 metros de distância do aparelho de RM. A exibição dos estímulos foi feita por meio de um projetor multimídia situado na sala de comando. Este projetor foi conectado a um computador, também conectado ao aparelho de RM por meio de um *trigger* programável (Zurc & Zurc, São Paulo, SP). Este *trigger* teve a função de sincronizar o pulso da RM a cada aquisição com os estímulos do paradigma rodados pelo computador. O *trigger* recebeu o sinal do console controlador do aparelho de RM e o transmitiu para o computador em que eram apresentados os estímulos do paradigma. O paradigma foi programado por meio do *software* E-Prime 2.0 *professional* e com tempo de apresentação de estímulos compatível com o Tempo de Repetição (TR) das imagens funcionais.

5.4.4 Sequências e parâmetros das imagens de RM

O protocolo de aquisição teve duração aproximada de 80 minutos e incluiu as seguintes sequências:

1. Sequência localizatória nos 3 planos (X, Y e Z) ponderada em T2 para localização das comissuras anterior e posterior que foram utilizadas para angulação das demais imagens adquiridas;
2. Duas sequências de imagens EPI ponderadas em T2* que foram adquiridas durante cada apresentação do paradigma de codificação associativa para faces e nomes. Cada sequência teve duração de 6 minutos e 46 segundos e foram adquiridas 40 fatias com espessura de 3 mm³ com TR=3000ms, TE=30, flip angle 90°, FOV= 240x240 e matriz de aquisição 96x96;
3. Sequência de imagens volumétricas de alta resolução anatômica (Volumetria Baseada em Voxel-VBM) com 180 fatias com de 1mm³ de espessura (TR=7ms, TE=3.2ms, flip angle 8°, FOV= 240x240 e matriz de aquisição 240x240) a fim de permitir o corregristo das imagens funcionais de cada indivíduo e da máscara da lesão;

4. Sequência FLAIR (TR=1100, TE=130ms, FOV=240x240, matriz de aquisição 240x240 e tamanho do voxel 1 mm³) para delimitação e orientação dos mapas de lesão.

5.4.5 Paradigma de codificação associativa de pares de faces e nomes não familiares

O paradigma de codificação associativa de pares faces e nomes utilizado neste estudo é uma versão de um paradigma utilizado em estudos prévios (Kirwan & Stark, 2004; Hampstead et al., 2011) que, posteriormente, foi traduzido e adaptado para nossa população por Simon e colaboradores (2018). A autora forneceu o material e nos auxiliou na adaptação do paradigma e para este estudo. O paradigma foi programado e apresentado pelo *software* de experimentos em psicologia E-Prime 2.0 *professional*.

Os estímulos foram compostos por 50 fotografias pareadas com nomes apresentadas em um fundo preto. As fotos das faces em preto e branco estavam localizadas ao centro da tela com os nomes dispostos na região central inferior. As selecionadas foram balanceadas quanto ao gênero, à raça, à idade (jovem ou idoso) e à valência emocional (positiva, negativa e neutra). Já os nomes foram selecionados com base na frequência de uso na população brasileira (Simon et al., 2018).

O paradigma codificação associativa de pares de faces e nomes foi desenhado em bloco do tipo ABC compreendendo três condições: A) 48 pares de faces e nomes novos (FN novos) apresentados apenas uma vez; B) 2 pares de faces e nomes repetidos (FN repetidos) apresentados mais de uma vez no bloco; e C) cruz de fixação.

Os estímulos foram divididos em 2 *runs* com duração de 6 minutos e 36 segundos cada. Em cada *run* foram apresentados três blocos diferentes com pares de faces e nomes para o participante memorizar (1 de FN repetidos e 2 de FN novos durante 24 segundos cada), alternados com um bloco de fixação visual em uma cruz (repouso de 21 segundos). A sequência de blocos de pares de faces e nomes, blocos de fixação, foi apresentada por três vezes consecutivas dentro de cada *run*. A estrutura do bloco de FN foi composta por quatro pares de FN, apresentados por quatro segundos cada e com um segundo de intervalo interestímulo.

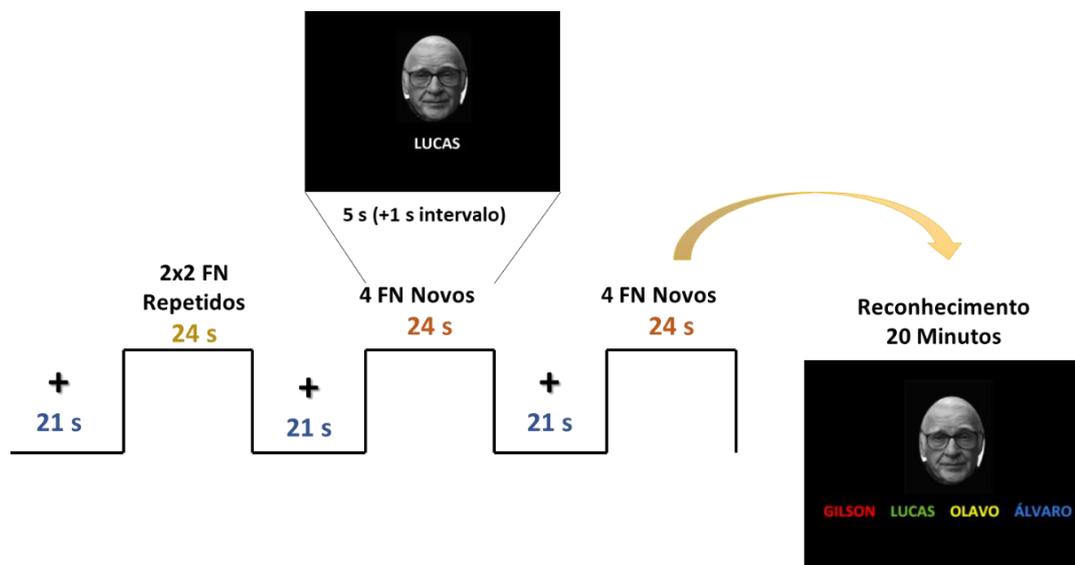
É importante salientar que, antes do exame de RM, foi realizado o treino do paradigma em uma sala anexa à sala do exame. Um *notebook* foi utilizado para apresentação do paradigma via *software* de experimentos em psicologia E-Prime 2.0 *professional*. O paradigma de treino foi programado com uma estrutura semelhante ao paradigma RMf e, ainda, utilizou os mesmos pares de faces e nomes que se repetiam. Nos blocos FN novos, foram utilizados pares de faces

e nomes diferentes dos pares de faces e nomes da ressonância. Este procedimento foi adotado para garantir a familiarização e compreensão da tarefa, verificar se os participantes conseguiam ler os nomes adequadamente, e, principalmente, a memorização dos pares de FN repetidos.

5.4.6 Tarefa de memória de reconhecimento para pares de face e nomes

A tarefa MRFN foi aplicada vinte minutos após o exame de RMf em uma sala anexa à sala do exame. As respostas dos pacientes foram coletadas em um *notebook* via *software* de experimentos em Psicologia E-Prime 2.0 *professionel* em que a tarefa foi programada. Em uma tela de fundo preto, com configuração semelhante ao paradigma da RMf, foram apresentados, inicialmente, os dois pares de FN repetidos, seguidos pelos pares de FN novos que foram apresentados em ordem aleatória. A face apareceu no centro da tela e, na parte inferior, foram dispostas quatro alternativas de nomes que incluíram o nome alvo, um nome novo e dois nomes previamente vistos no paradigma (Figura 1). O participante teve que escolher, dentre estas quatro opções (25% de chance de acerto), o nome correspondente à face previamente vista durante o paradigma. Após o reconhecimento de cada par de FN, o participante estimou seu grau de certeza a respeito da precisão de sua resposta em uma escala de 1 a 4, em que sua confiança correspondia a: (1) não confiante, (2) pouco confiante, (3) confiante, e (4) muito confiante. As respostas foram computadas pelo *software* e foram analisados três aspectos: tempo de reação, acurácia de resposta (acertos) e o nível de confiança de cada resposta. Foram consideradas apenas as respostas referentes à codificação de pares de FN novos para o efeito da análise do desempenho entre os grupos.

Figura 1 - Ilustração do paradigma de memória associativa para faces e nomes, e da tarefa de memória de reconhecimento para faces e nomes



Fonte: De autoria própria

5.4.7 Métodos de processamento das imagens

5.4.7.1 Poder do estudo

Para a estimativa do número de participantes em cada grupo experimental, foram considerados os trabalhos prévios com o paradigma experimental utilizado neste estudo (Sperling et al., 2001; Hampstead et al., 2011), em conjunto com as recomendações estatísticas e metodológicas para a análise de imagens de ressonância magnética funcional em estudos de coorte (Thirion et al., 2007). A análise de poder foi realizada em uma amostra de 6 sujeitos do estudo-piloto por meio do *software* FmriPower (fmripower.org). Este método, desenvolvido por Mumford e Nichols (2008), fornece uma estimativa de poder para detectar ativações significativas em regiões específicas de interesse (ROI), supondo que estudos planejados terão o mesmo número de *runs* por sujeito, *runs* de mesmo tamanho, características de ruído de aquisição similares e uma análise de dados de modelo comparativo. O tamanho do efeito foi expresso em unidades de desvio padrão, que são análogas à medida D de Cohen. Todos os cálculos de poder foram baseados em uma ROI no GFle com p-valor do limiar de 0,0005 para uma hipótese unicaudal. Com base nesse achado, seria necessário o número total de 12 sujeitos em cada grupo para se alcançar 80% do poder para detectar um tamanho de efeito de 0,757957 na ROI do presente estudo (Anexo D).

5.4.7.2 Pré-processamento dos dados da ressonância magnética funcional

O processamento das imagens funcionais relativas ao paradigma de memória associativa de pares de faces e nomes foi realizado por meio da ferramenta FEAT (*FMRI Expert Analysis Tool*) versão 6.0.0, que é parte integrante do *software* FSL (*FMRI B's Software Library*) (Jenkinson et al., 2012). As imagens EPI foram pré-processadas conforme as seguintes etapas: realinhamento da imagem, remoção de voxels em estruturas extraencefálicas, correção de movimento, correção de tempo de aquisição entre as fatias, suavização espacial com o filtro de núcleo Gaussiano de 5mm, para aumento da relação sinal ruído e filtro temporal passa-alta para filtrar períodos de oscilações maiores que 150s. Quanto ao registro, as imagens funcionais dos controles saudáveis foram registradas na imagem padrão MNI 152 6ª geração 2mm e imagem estrutural em duas etapas subsequentes. Primeiramente, o registro linear pelo FLIRT (Jenkinson & Smith, 2001; Jenkinson et al., 2002) e, em seguida, o registro não linear pelo FNIRT (Jenkinson et al., 2012). Nos pacientes AVCIs, as etapas de registro incluíram uma máscara de lesão. Os procedimentos referentes à máscara estão descritos na seção seguinte.

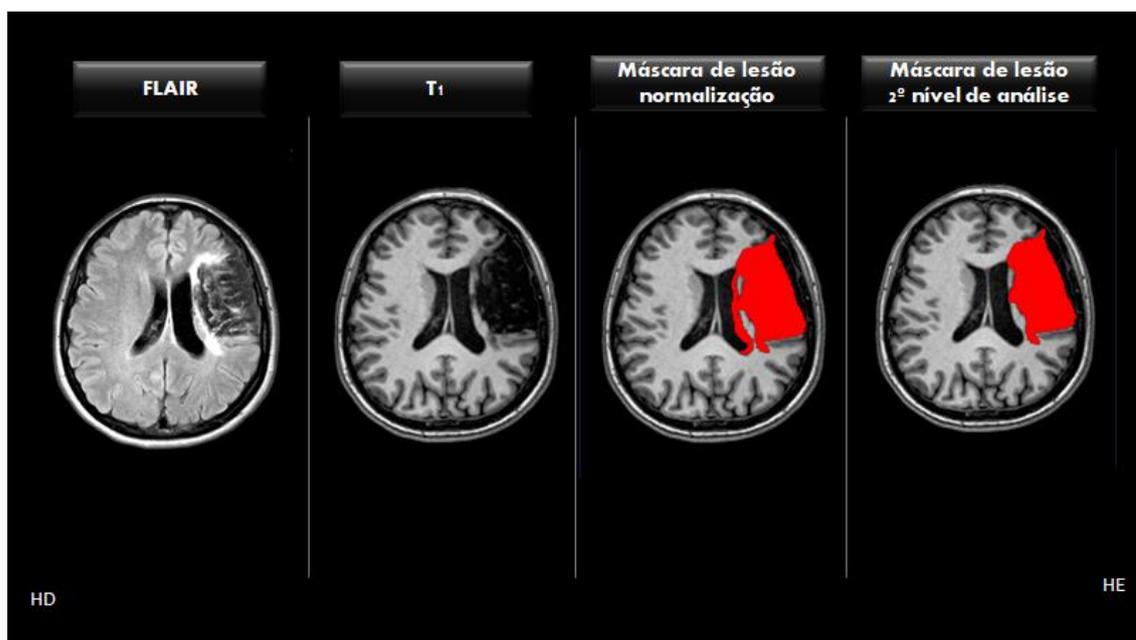
5.4.7.3 Máscaras de lesão

As máscaras de lesão de cada paciente foram desenhadas manualmente nas imagens T1 nativas por meio do *software* FSLeys (6.0.0). As imagens FLAIR foram utilizadas como referência para o delineamento da área do infarto cerebral, pois esta sequência é mais sensível à presença de lesões cerebrais e alterações patológicas. A máscara foi desenhada nas fatias em que eram observadas o infarto cerebral. Algumas alterações nos exames de imagem consideradas no delineamento da lesão foram: o aumento da intensidade do sinal em uma região circunscrita na sequência FLAIR; assimetria hemisférica, padrão anormal da delimitação de giros, espessura cortical anormal, e indefinição da borda entre o córtex e a substância branca. As máscaras de lesão geradas foram revisadas e corrigidas posteriormente pela neurorradiologista colaboradora do estudo antes de serem incluídas na análise. O volume de lesão foi calculado por linhas de comando do *fsstats* (Anexo E), tendo como base a quantidade de voxels da máscara da lesão.

Em relação à análise, as máscaras de lesão foram incluídas em dois momentos: na etapa de normalização e na análise de segundo nível em que foi gerado o mapa probabilístico médio da junção dos dois *runs* do paradigma. A Figura 2 mostra a fatia das imagens FLAIR e T1 de

um dos pacientes da amostra e suas respectivas máscaras de lesão com e sem a correção dos ventrículos.

Figura 2 - Sequências FLAIR e T1 de um paciente do estudo que foram utilizadas para a construção das máscaras de lesão. Na etapa de pré-processamento, foi incluída a máscara com a correção do alargamento dos ventrículos e, na análise de segundo nível, foi incluída a máscara sem a correção dos ventrículos.



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: hemisfério direito (HD); hemisfério esquerdo (HE).

A etapa de normalização procura ajustar as imagens nativas do sujeito a uma imagem padrão que é considerada um mapa “médio” do cérebro como a imagem MNI 152. As imagens nativas de cada sujeito sofrem deformações para se ajustar ao tamanho, à orientação e à forma do cérebro padrão. Após o registro, é possível determinar quais áreas cerebrais são tipicamente ativadas durante a apresentação de um paradigma. Entretanto, os processos de normalização disponíveis nos *softwares* de neuroimagem foram desenvolvidos para o pré-processamento de imagens de indivíduos saudáveis. A normalização de imagens clínicas (i.e. lesão devido ao AVCI) por esses *softwares* é muito susceptível a erro, pela ausência de estruturas anatômicas e pela assimetria dos hemisférios e ventrículos cerebrais (Brett et al., 2001; Crinion et al., 2007). Para contornar este problema, uma máscara de lesão binária (i.e. com o valor 0 na área de lesão e valor 1 nas demais regiões) é incluída nesta etapa com o fim de excluir as áreas lesionadas do processamento. As áreas com o valor zero não terão efeito nos algoritmos de normalização e não terão influência no corregristo da imagem. É importante salientar que assimetria ventricular

também afeta o corregristo da imagem. A máscara de lesão, nesta etapa, incluiu a correção do alargamento dos ventrículos.

Para este estudo, os valores das máscaras de lesão, corrigidas para a assimetria ventricular, foram invertidos por meio da linha de comando `fslmaths` (Anexo E) do pacote FSL (Jenkinson et al., 2012). Após a etapa de pré-processamento das imagens funcionais, foi realizado o corregristo linear da máscara de lesão invertida na imagem nativa (T1 e EPI) e no cérebro MNI. O registro linear, com 12 graus de liberdade, foi realizado pelo programa FLIRT do FSL. As matrizes de transformação geradas nesta etapa foram utilizadas para o corregristo não linear destas imagens que foi computado por linhas de comando da ferramenta FNIRT do FSL (Anexo E). A pasta “*feat*” com o processamento de cada *run* foi atualizada após cada etapa de corregristo por meio de linhas de comando do FSL.

Após o corregristo e atualização da pasta “*feat*” de cada *run*, foi computada a média dos *runs* por meio do modelo de análise de efeitos fixos. A máscara de lesão invertida, transformada para a imagem padrão, foi incluída nesta análise de forma a excluir *clusters* de ativação no espaço da lesão. Estas máscaras foram previamente transformadas para o espaço padrão pelo programa FLIRT e invertidas com o uso da linha de comando do FSL.

5.4.8 Análise dos dados

5.4.8.1 Análise estatística da ressonância magnética funcional

Nas análises de primeiro nível, os mapas de ativação individuais de cada sujeito foram calculados por meio do modelo linear geral (GLM). As respostas geradas por ambas as condições (FN novos e FN repetidos) foram modeladas por meio da convolução da função do estímulo com a função dupla-gamma e os contrastes FN novos > FN repetidos e FN > fixação foram estimados para cada sujeito. O peso dos dois blocos de FN novos foi contrabalanceado (0,05; 0,05) com o peso do Bloco FN repetidos no modelo de regressão [i.e. FN novos (0,05 ; 0,05) > FN repetidos (-1)].

Nas análises de segundo nível, mapas probabilísticos relativos à média de ativação dos dois *runs* do paradigma foram gerados separadamente para cada sujeito, excluindo-se a área do infarto por meio da máscara de lesão individual. Estes mapas médios foram analisados por meio de um modelo de análise de efeito fixo considerando *clusters* sobreviventes ao limiar de ativação $Z \geq 2,3$, corrigido para comparações múltiplas com limiar de significância de $P < 0,05$.

Nas análises de terceiro nível, os mapas probabilísticos foram processados pelo modelo de efeitos mistos FLAME 12, que permite a generalização dos resultados da amostra para a população. Foram considerados os *clusters* compostos por voxels sobreviventes ao limiar estatístico de $Z=3,1$ e correção FWE (*Family-wise error*) para comparações múltiplas no nível de significância de 0,05 (Eklund et al., 2016). As diferenças de ativação entre os grupos nos contrastes “FN novos > FN repetidos” e “FN > fixação” foram mensuradas por Análise de Variância, Análise de covariância ANCOVA, e testes t de *student* para amostras independentes. O escore do total de acertos na tarefa de MRFN foi incluído nas comparações das diferenças entre os grupos como covariável. Para inserir este escore como regressor na análise, foi preciso ortogonalizar os escores. Foram inseridos no modelo os resultados da diferença do escore bruto individual pela média do grupo (Mumford et al., 2015).

5.4.8.2 Análise estatística das variáveis sociodemográficas, clínicas e cognitivas

As análises das variáveis sociodemográficas, clínicas e neuropsicológicas foram realizadas com o uso do *software* IBM-SPSS for Windows versão 20.0. A variável sexo foi descrita por meio de frequências absolutas e relativas, e foi verificada a associação do sexo com os grupos pelo teste da razão de verossimilhanças. As variáveis quantitativas foram descritas por meio de medidas de resumo (média, desvio padrão, mediana, mínimo e máximo) e submetidas ao teste Kolmogorov-Smirnov para verificação de normalidade (Kirkwood & Sterne, 2006). A homocedasticidade foi avaliada por testes de Levene e a correção de Brow-Forsythe foi aplicada nas variáveis que apresentaram heterocedasticidade. Os grupos foram comparados por meio de análise de variâncias (ANOVA) ou por testes Kruskal-Wallis seguidos, respectivamente, por testes *post-hoc* de comparações múltiplas de Bonferroni ou Dunn (Neter et al., 1996). As ANOVAs das variáveis com correção Brow-Forsythe foram seguidas por *post-hoc* de Dunnett (Kirkwood & Sterne, 2006). Os tempos de lesão e volume de lesão foram comparados entre os 2 grupos de pacientes com uso do teste t-Student e Mann-Whitney, respectivamente (Kirkwood & Sterne, 2006). Por fim, correlações de Spearman foram calculadas entre os resultados do FNRT e escores neuropsicológicos de cada grupo para verificar a existência de relações entre eles. O nível de significância estatística considerado foi o de $p < 0,05$, ajustado para múltiplas comparações pelo método Benjamini-Hochberg de Razão de Falsas Descobertas (FDR) (Benjamini & Hochberg, 1995).

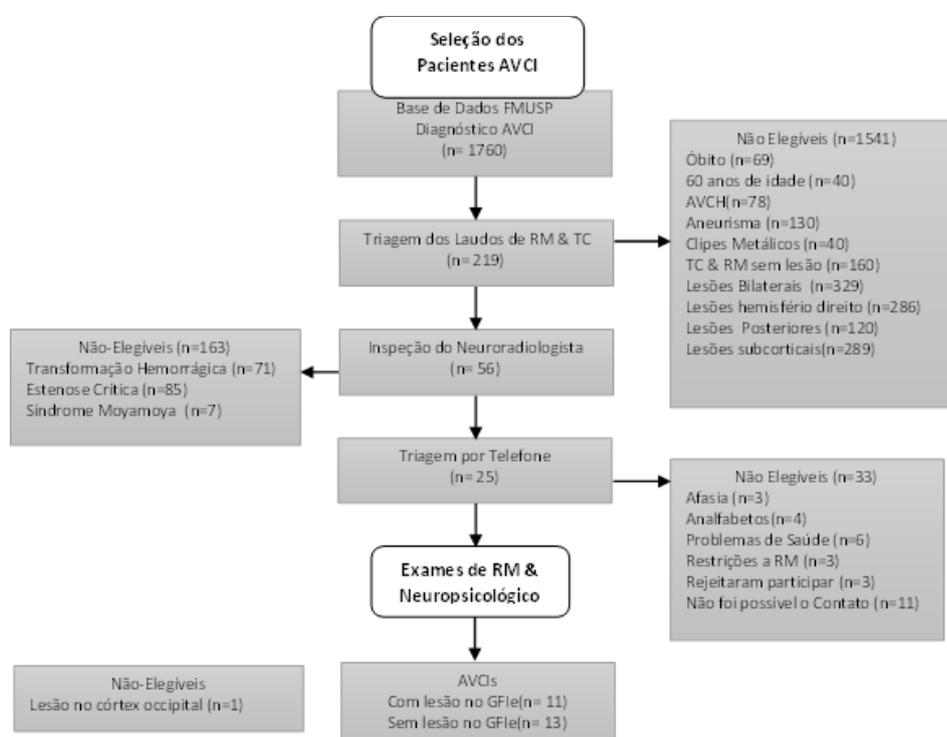
6 RESULTADOS

6 RESULTADOS

6.1 Casuística

Os 24 pacientes selecionados para o presente estudo foram recrutados de uma amostra de 1760 pacientes, no período de 2009 a 2019, do ambulatório de neurologia vascular e da enfermaria do Hospital das Clínicas da FMUSP. Os detalhes específicos de cada etapa da seleção destes participantes são ilustrados no fluxograma da Figura 3.

Figura 3 - Fluxograma da seleção dos pacientes AVCIs no estudo



Fonte: De autoria própria

Inicialmente, duzentos e dezenove pacientes com lesões isquêmicas em regiões anteriores do hemisfério esquerdo foram triados após a leitura dos laudos dos exames de TC e RM do HCMed. Deste total, 56 pacientes foram selecionados pela neurorradiologista responsável e apenas 25 preencheram todos os critérios do estudo após a triagem pelo telefone. Após o exame de ressonância magnética funcional e análise das imagens estruturais e FLAIR, foi confirmada a presença de lesão no GFIE em 11 dos pacientes (grupo LGFIE), a ausência de lesão em 13 destes pacientes (grupo n-LGFIE) e a presença de lesão em área occipital em um paciente que foi excluído do estudo. Um dos pacientes do grupo n-LGFIE teve dificuldades em manter-se imóvel e realizar o paradigma devido a ansiedade durante o exame de RMf, o que impossibilitou

a utilização de seus dados de neuroimagem na análise. Apenas seus dados comportamentais foram considerados.

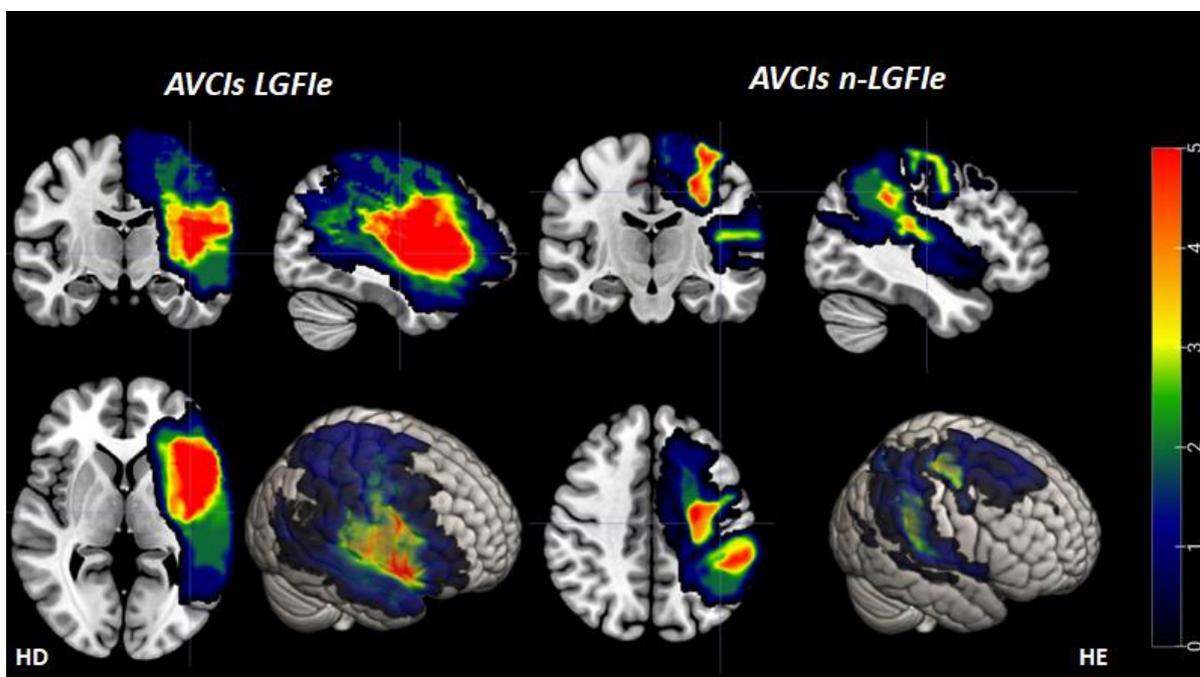
As principais características clínicas dos pacientes com AVCI estão descritas na Tabela 1, na qual os pacientes estão ordenados cronologicamente conforme sua idade e subdivididos nos grupos LGFie (P1 a P11) e n-LGFie (P12 a P24). As informações da etiologia do AVCI destes pacientes e do grau de estenose foram extraídas dos dados do prontuário e do último exame de Angiorressonância ou Angiotomografia do encéfalo disponível no sistema HCMed. Quanto ao grau de estenose, três dos pacientes da amostra apresentaram grau de estenose de leve a moderado 6 meses após a ocorrência do AVC. O perfil clínico destes pacientes foi julgado como elegíveis pela neurorradiologista colaboradora do estudo. Posteriormente, foi realizada uma inspeção visual nos mapas probabilísticos da média de ativação da junção dos dois *runs* destes pacientes. Os mapas de ativação destes pacientes mostraram *clusters* nas mesmas regiões descritas pela literatura com uma leve redução da ativação de regiões cerebrais anteriores esquerdas. Por apresentarem um perfil de ativação compatível com o esperado no paradigma, estes pacientes foram mantidos no estudo. Já as principais características da lesão, como localização de descrição das áreas cerebrais lesionadas, foram descritas pela radiologista colaboradora do estudo. O volume de lesão foi calculado com base nas máscaras de lesão e o tempo de lesão foi estimado considerando o período entre a ocorrência do AVCI e a realização do exame de RM deste estudo. Como mencionado anteriormente, a Escala Rankin Modificada foi aplicada na entrevista inicial para medir a funcionalidade dos pacientes AVCI. Nenhum dos pacientes apresentou pontuação ≥ 3 , classificada como prejuízo funcional moderado a grave. Apesar das queixas cognitivas, a maior parte dos pacientes foi capaz de conduzir todas as suas atividades habituais com alguma dificuldade, mas sem necessitar de assistência. Estes ainda exerciam as mesmas atividades laborativas formais ou informais anteriores ao AVCI. Apenas quatro pacientes (2 LGFie e 2 n-LGFie) não conseguiram retomar as atividades que desempenhavam anteriormente, porém, tinham autonomia para cuidar dos próprios interesses e se deslocar pela comunidade sem assistência. O mapa de lesão dos 24 pacientes do estudo está ilustrado na Figura 4, na qual é possível observar quantos pacientes tiveram lesão nas regiões cerebrais anteriores do hemisfério esquerdo.

Tabela 1 - Descrição da etiologia e principais características da lesão isquêmica em cada paciente AVCI

Nº	S	Id	Esc (anos)	MRS	Tempo Lesão (anos)	Volume Lesão (cm3)	Etiol	GEst	Regiões Cerebrais
P1	M	20	12	1	2	10368	OE	-	Giro frontal inferior, polo frontal, giros pré e pós-central, ínsula, putâmen
P2	M	23	11	1	1	36233	ArT	50%	Giro frontal inferior, giros pré e pós-central, ínsula
P3	M	29	13	1	4	8083	ArT	-	Giro frontal inferior, giro pré-central e ínsula
P4	F	36	15	1	5	19768	OE	-	Giros frontal inferior e médio, giro pré-central e ínsula
P5	F	37	11	1	1	10368	Ind	-	Giro frontal inferior, giros pré e pós-central, insula e giro temporal superior
P6	F	38	13	1	1	61657	ArT	-	Giro frontal Inferior, área motora suplementar, giros temporais superior e médio, ínsula
P7	F	39	15	1	16	91307	Ind	-	Giros pré e pós-central, insula, giro temporal superior e médio
P8	F	40	10	1	6	13575	Ind	-	Giro frontal inferior e ínsula
P9	F	43	11	2	3	67087	Ind	-	Giro frontal inferior, giros pré e pós-central e putâmen
P10	F	44	11	1	12	89606	Ind	-	Giros frontais inferior, médio e superior, giros pré e pós-central, ínsula e córtex parietal superior
P11	M	51	11	2	2	25802	CaE	-	Giros frontais inferior e médio, giros pré e pós-central, ínsula e córtex parietal inferior
P12	F	21	11	1	1	12677	Ind	-	Giros pré e pós-central e cúneo
P13	F	30	11	1	1	20487	OE	-	Giros pré e pós-central
P14	F	35	11	1	2	46630	ArT	-	Giro pré-central e giros frontais superior e médio
P15	F	35	11	1	3	13911	Ind	-	Córtex Parietal superior
P16	F	35	11	1	2	14723	Ind	-	Córtex parietal inferior e ínsula posterior
P17	M	38	11	2	5	13763	OE	50%	Giro pré-central e centro semioval
P18	F	39	11	1	4	11378	Ind	-	Giro pré e pós-central e giro frontal médio
P19	M	40	17	1	4	13;080	CaE	-	Giro pré e pós-central
P20	F	45	11	1	3	17284	CaE	-	Giro pré e pós central e ínsula
P21	F	48	15	1	4	11210	ArT	-	Giro frontal superior, giro pré-central e cíngulo
P22	F	54	11	2	3	17650	Ind	-	Giros pós-central e córtex parietal inferior
P23	F	55	11	1	10	12732	CaE	-	Giros pré e pós-central
P24	M	57	11	1	3	13198	Ind	50%	Giros pré e pós-central

Abreviaturas: Número do paciente (Nº); Sexo (S); Masculino (M); Feminino (F); Idade (Id), Escolaridade em anos (ESC), Escala Modificada de Rankin (MRS); Tempo de lesão em anos (TLes); Volume de lesão (VLes); Etiologia (Etiol); Arterotrombótico (ArT); Cardioembólico (CaE); Outra Etiologia (OE); Etiologia Indefinida (Ind); Grau de Estenose (GEst).

Figura 4 - Mapas somatórios das máscaras de lesão de ambos os grupos de pacientes AVCIs, indicando as regiões cerebrais lesionadas sob o cérebro padrão MNI 152. A barra no lado direito indica, por meio de cores, a sobreposição dos voxels da máscara de lesão em uma mesma região cerebral



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIe); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIe); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

6.2 Características sociodemográficas e clínicas

As características sociodemográficas e clínicas dos participantes do estudo e resultados dos testes estatísticos estão descritos na Tabela 2. Os resultados dos testes significativos com seus respectivos ajustes pelo método FDR estão realçados em negrito.

A amostra final foi constituída por 25 controles e 24 pacientes AVCIs, todos destros, sendo 11 pacientes classificados com lesão no GFIE e 13 pacientes classificados sem lesão no GFIE. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas para sexo [$\chi^2(2) = 0,517$; $p = 0,772$], idade [$F(2,46) = 0,508$ $p = 0,605$] e anos de estudo [$\chi^2(2) = 2,422$; $p = 0,298$] nas análises comparativas entre os grupos.

Tabela 2 - Descrição das características sociodemográficas e clínicas segundo os grupos, e resultado dos testes comparativos

Variável	Grupo			p	p _{FDR}
	Controles (N = 25)	LGFIE (N = 11)	nLGFIE (N = 13)		
Sexo, n (%)				0,772#	0,872
Feminino	18 (72)	7 (63,6)	10 (76,9)		
Masculino	7 (28)	4 (36,4)	3 (23,1)		
Idade (anos)				0,605	0,726
média ± DP	39,6 ± 12,6	36,4 ± 9,2	40,9 ± 10,5		
mediana (mín.; máx.)	38 (21; 57)	38 (20; 51)	39 (21; 57)		
Escolaridade (anos)				0,298£	0,447
média ± DP	12,6 ± 3,5	12,2 ± 1,7	11,5 ± 2,2		
mediana (mín.; máx.)	12 (6; 18)	11 (10; 15)	11 (8; 17)		
Índice de Lateralidade				0,010£	0,039
média ± DP	0,88 ± 0,22	0,65 ± 0,31	0,74 ± 0,28		
Mediana (mín.; máx.)	1 (0,3; 1)	0,85 (0,2; 1)	0,85 (0,2; 1)		
Tempo de lesão				0,385**	0,525
média ± DP		5,27 ± 5,16	3,77 ± 2,2		
Mediana (mín.; máx.)		3 (1; 16)	3 (1; 10)		
Volume da lesão				0,228¢	0,380
média ± DP		39477,9 ± 32258,2	16824,9 ± 9341,9		
mediana (mín.; máx.)		25802 (8083; 91307)	13763 (11210; 46630)		
BDI				0,601£	0,726
média ± DP	7,5 ± 8,3	9,2 ± 8,6	5,9 ± 6		
Mediana (mín.; máx.)	5 (0; 26)	6 (0; 25)	4 (0; 20)		
MEEM				0,065£	0,139
média ± DP	28,1 ± 1,6	26,1 ± 2,7	26,9 ± 2,1		
mediana (mín.; máx.)	29 (25; 30)	26 (20; 29)	27 (23; 30)		

ANOVA; # Razão de Verossimilhança;

* ANOVA com correção de Brown-Forsythe;

** Teste t-Student;

¢ Teste Mann-Whitney;

£ Teste Kruskal-Wallis.

Abreviaturas: p ajustado pela Razão de Falsas Descobertas (p_{FDR}); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIE); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIE); Inventário Beck de Depressão (BDI); Minixame do Estado Mental (MEEM).

Em relação às variáveis clínicas, foi observada diferença significativa no Índice de lateralização [$\chi^2(2) = 9,117$; $p = 0,010$] após o ajuste de significância para múltiplas comparações (p_{FDR} = 0,039). Entretanto, não foram identificadas diferenças entre os grupos após o teste *post-hoc* de Dunn [Controles vs. LGFIE ($p = 0,055$); Controles vs. n-LGFIE ($p = 0,152$) e

LGFle vs. n-LGFle ($p=0,618$) devido à perda de poder nos testes dois a dois. Ademais, os grupos não diferiram estatisticamente na escala de humor deprimido [BDI $\chi^2(2)= 1,020$; $p=0,601$] e no MEEM [$\chi^2(2)= 5,460$; $p=0,065$].

Quanto aos dados de lesão, os pacientes AVCI não apresentaram diferenças estatisticamente significativas quanto ao volume ($w= -1,246$; $p=0,228$) e ao tempo de lesão ($t=0,90$; $p=0,385$).

6.3 Avaliação neuropsicológica

As médias e os desvios padrões do desempenho dos grupos nos testes neuropsicológicos estão descritas na Tabela 3. Estão realçadas em negrito as diferenças estatisticamente significativas entre os grupos com seus respectivos ajustes de comparações múltiplas pelo método FDR. A comparação entre os grupos revelou uma diferença significativa na estimativa de QI [$F(2,46)= 3,368$ $p=0,045$; $p_{FDR}= 0,104$] que não sobreviveu ao ajuste FDR de múltiplas comparações. Uma análise adicional dos subtestes do QI estimado foi realizada com o fim de verificar se a influência e um possível rebaixamento de componentes de linguagem nesta medida. Conforme o esperado, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas apenas para o subteste Vocabulário [$\chi^2(2)= 10,203$; $p=0,006$; $p_{FDR}=0,034$] que se manteve significativa após o ajuste de múltiplas comparações. Testes *post-hoc* de Dunn demonstraram que a média de desempenho do grupo LGFle foi significativamente menor do que a média de desempenho do grupo-controle ($p=0,034$). Quanto ao subteste Raciocínio Matricial, não foi identificada diferença estatisticamente significativa entre os grupos [$F(2,46)= 0,244$ $p=0,785$].

Tabela 3 - Descrição do desempenho em medidas neuropsicológicas segundo os grupos e resultado dos testes comparativos

Variável	Grupo			p	p _{FDR}
	Controles (N = 25)	LGFle (N = 11)	n-LGFle (N = 13)		
QI				0,045	0,104
média ± DP	100,2 ± 10,9	91,3 ± 6,2	97,4 ± 8,1		
Mediana (mín.; máx.)	100 (81; 119)	92 (81; 99)	97 (86; 112)		
Vocabulário				0,006£	0,034
média ± DP	0,24 ± 0,93	-0,69 ± 0,48	0,25 ± 0,79		
Mediana (mín.; máx.)	0 (-1,32; 2)	-0,61 (-1,32; 0)	0 (-0,73; 1,6)		
RM				0,785	0,872
média ± DP	0,45 ± 0,75	0,37 ± 0,75	0,23 ± 0,78		
mediana (mín.; máx.)	0,49 (-0,73; 1,6)	0,66 (-0,98; 1,32)	0,32 (-0,73; 1,32)		
TMT A				0,011£	0,037
média ± DP	-0,13 ± 1,06	-2,6 ± 3,51	-2,66 ± 4,11		
Mediana (mín.; máx.)	-0,14 (-2,21; 1,76)	-1,36 (-10,7; 1,38)	-1,93 (-13,52; 1,04)		
TMT B				0,007£	0,034
média ± DP	-0,7 ± 1,5	-3,9 ± 3,72	-1,64 ± 2,71		
Mediana (mín.; máx.)	-0,57 (-4,48; 1,06)	-2,72 (-12,78; -0,25)	-1,54 (-7,96; 1,98)		
Stroop I				<0,001£	0,010
média ± DP	-0,36 ± 0,94	-4,99 ± 5,28	-2,73 ± 5,74		
mediana (mín.; máx.)	-0,39 (-1,95; 1,5)	-2,92 (-16,08; -0,91)	-1,08 (-18,83; 0,64)		
Stroop III				<0,001£	0,010
média ± DP	0,17 ± 0,85	-5,77 ± 6,19	-1,8 ± 3,52		
mediana (mín.; máx.)	0,38 (-1,23; 1,43)	-3,29 (-17,95; 0,17)	-1,28 (-11,42; 0,65)		
FVF				<0,001£	0,010
média ± DP	-0,16 ± 1,14	-2,59 ± 1,05	-0,86 ± 1,03		
mediana (mín.; máx.)	-0,31 (-1,39; 3,37)	-2,72 (-3,99; -0,84)	-0,74 (-2,65; 1,25)		
FVS				0,021£	0,063
média ± DP	-0,26 ± 1,26	-1,43 ± 0,98	-0,46 ± 1,02		
mediana (mín.; máx.)	-0,75 (-1,9; 2,52)	-1,61 (-2,48; 1,01)	-0,35 (-2,57; 0,55)		
MCST				0,827*	0,874
média ± DP	-0,48 ± 0,98	-0,78 ± 1,43	-0,65 ± 1,44		
mediana (mín.; máx.)	-0,5 (-2,76; 1,02)	-1,32 (-2,83; 1,68)	-0,31 (-2,82; 1,42)		
BVMT – Aprendizagem				0,530£	0,691
média ± DP	0,23 ± 0,97	-0,33 ± 1,28	0,1 ± 1,24		
mediana (mín.; máx.)	0 (-1,68; 2,67)	-0,6 (-2,66; 1,32)	0,56 (-3; 0,92)		
BVMT- Memória Tardia				0,168£	0,315
média ± DP	0,21 ± 1,04	-0,91 ± 1,83	-0,04 ± 1,66		
mediana (mín.; máx.)	0,57 (-2,38; 2,19)	-1,05 (-5,34; 1,31)	0,68 (-3,95; 1,32)		
BVMT- Reconhecimento				0,324£	0,463
média ± DP	-0,12 ± 0,78	0,28 ± 0,2	0,15 ± 0,8		
mediana (mín.; máx.)	0,13 (-1,98; 0,68)	0,35 (0; 0,54)	0,37 (-1,92; 0,54)		

continua

Tabela 3 Descrição do desempenho em medidas neuropsicológicas segundo os grupos e resultado dos testes comparativos conclusão

Variável	Grupo			p	p _{FDR}
	Controles (N = 25)	LGFIE (N = 11)	n-LGFIE (N = 13)		
HVLT- Aprendizagem				0,249*	0,393
média ± DP	-0,07 ± 0,72	-0,84 ± 1,35	-0,33 ± 1,32		
mediana (mín.; máx.)	-0,1 (-1,4; 1,4)	-0,88 (-3,04; 1,29)	-0,31 (-2,58; 1,34)		
HVLT - Memória Tardia				0,038	0,095
média ± DP	0,11 ± 1,02	-1,1 ± 1,58	-0,35 ± 1,24		
mediana (mín.; máx.)	0,06 (-1,67; 2,52)	-0,73 (-4,47; 0,51)	-0,03 (-2,6; 1,29)		
HVLT- Reconhecimento				0,210£	0,371
média ± DP	0,63 ± 1,46	-0,56 ± 1,84	-0,09 ± 1,05		
mediana (mín.; máx.)	0,51 (-1,96; 4,46)	0,12 (-4,72; 0,94)	0,18 (-2,88; 0,79)		
Dígitos Direto				0,038£	0,095
média ± DP	-0,24 ± 2,19	-1,64 ± 1,17	-1,11 ± 1,33		
mediana (mín.; máx.)	-0,7 (-3,86; 3,91)	-1,8 (-3,32; 1,28)	-0,93 (-3,99; 0,72)		
Dígitos Inverso				0,003*	0,023
média ± DP	0,77 ± 1,81	-0,83 ± 0,73	-0,5 ± 1,04		
mediana (mín.; máx.)	0,53 (-3,21; 3,34)	-0,52 (-1,76; 0,34)	-0,83 (-1,76; 1,03)		
RMT-Faces				0,845£	0,874
média ± DP	22,4 ± 2,2	22,5 ± 1,3	22,7 ± 1,8		
mediana (mín ; máx.)	22 (19; 25)	22 (21; 25)	23 (19; 25)		

ANOVA; * ANOVA com correção de Brown-Forsythe;

¢ Teste Mann-Whitney;

£ Teste Kruskal-Wallis;

Abreviaturas: p ajustado pela Razão de Falsas Descobertas (p_{FDR}); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIE); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIE); Quociente Intelectual (QI); Raciocínio Matricial (RM); Teste de Trilhas (TMT); Fluência Verbal Fonêmica (FVF); Fluência Verbal Semântica (FVS); Teste Modificado de Classificação de Cartas de Wisconsin (MCST); Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado (BVM-T-R); Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R); Teste Warrington de Memória de Reconhecimento (RMT).

Em relação às medidas de atenção, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, após o ajuste de múltiplas comparações, em todos os escores analisados. No cartão 1 do Teste Stroop versão Victoria [$x^2(2) = 17,388$; $p < 0,001$; $p_{FDR} = 0,010$], os testes *post-hoc* de Dunn demonstraram que os escores médios do grupo LGFIE foram significativamente menores que os escores médios do grupo-controle ($p = 0,003$). Similarmente, no cartão 3 do teste Stroop [$x^2(2) = 22,633$; $p < 0,001$; $p_{FDR} = 0,010$], o grupo LGFIE apresentou escores médios significativamente inferiores ao grupo-controle ($p = 0,001$) nos testes *post-hoc*. Já no Teste de Trilhas parte A [$x^2(2) = 8,935$; $p = 0,011$; $p_{FDR} = 0,037$], verificou-se desempenho significativamente superior do grupo-controle comparado com ambos os grupos LGFIE ($p = 0,022$) e n-LGFIE ($p = 0,023$). Na parte B do Teste de Trilhas [$x^2(2) = 9,870$; $p = 0,007$; $p_{FDR} =$

0,034], verificou-se desempenho significativamente superior do grupo-controle quando comparado ao grupo LGFie ($p=0,023$).

Nas medidas das funções executivas, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas apenas para a medida de fluência verbal fonêmica [$\chi^2(2)=21,198$; $p<0,001$] após ajuste do nível de significância para comparações múltiplas ($p_{FDR}=0,010$). Na medida de fluência fonêmica, em que os controles tiveram melhor desempenho do que os pacientes LGFie ($p=0,002$); não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na medida de fluência verbal semântica após o ajuste FDR [$\chi^2(2)=7,768$; $p=0,021$; $p_{FDR}=0,063$] e, no Teste Modificado de Classificação de Cartas de Wisconsin [$F(2,46)=0,229$ $p=0,746$], não foram verificadas diferenças significativas entre os grupos.

No que diz respeito aos instrumentos de memória, diferenças estatisticamente significativas entre os grupos foram verificadas apenas no subteste Dígitos Inverso, após o ajuste FDR [$F(2,46)=5,083$; $p=0,012$; $p_{FDR}=0,023$]. Os testes *post-hoc* de bonferroni revelaram que o escore médio dos controles foi significativamente maior do que os pacientes LGFie ($p=0,006$). Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas nas demais medidas de memória imediata e tardia para informações verbais e visuais incluindo: o subteste Dígitos Direto [$\chi^2(2)=6,549$; $p=0,038$; $p_{FDR}=0,095$]; os escores de aprendizagem do BVMT-R [$\chi^2(2)=1,269$; $p=0,053$] e do HVLt-R [$F(2,46)=1,944$ $p=0,156$], os escores de memória tardia do BVMT-R [$\chi^2(2)=3,566$; $p=0,168$] e do HVLt-R [$F(2,46)=3,549$ $p=0,038$; $p_{FDR}=0,095$] e, por fim, nos escores de memória de reconhecimento do BVMT-R [$\chi^2(2)=2,253$; $p=0,324$], do HVLt-R [$\chi^2(2)=3,122$; $p=0,210$] e do subteste faces do RMT [$\chi^2(2)=0,336$; $p=0,845$].

6.4 Resultados da tarefa comportamental de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN)

Na análise dos escores da tarefa de MRFN, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas apenas para o escore de acertos [$F(2,46)=5,365$ $p=0,008$; $p_{FDR}=0,034$] em que o grupo-controle obteve um desempenho superior ao grupo LGFie ($p=0,015$). Não foram observadas diferenças entre grupos para o Tempo de Reação em segundos [$\chi^2(2)=4,433$; $p=0,109$] e Nível de Confiança [$\chi^2(2)=0,016$; $p=0,922$]. As médias e desvios padrões dos escores de desempenho, assim como, os resultados dos testes estatísticos estão descritos na Tabela 4. As diferenças estatisticamente significativas e seus respectivos ajustes de comparações múltiplas estão realçados em negrito.

Tabela 4 - Descrição dos escores da tarefa de memória de reconhecimento de faces e nomes segundo os grupos, e resultado dos testes comparativos

Variável	Grupo			p	p _{FDR}
	Controles (N = 25)	LGFIE (N = 11)	n-LGFIE (N = 13)		
MRFN – Acertos				0,008	0,034
média ± DP	23,5 ± 6,2	16,8 ± 4,5	18,6 ± 7,4		
mediana (mín.; máx.)	23 (15; 35)	18 (7; 22)	16 (10; 32)		
MRFN-TR				0,109£	0,218
média ± DP	7636 ± 2487,9	8464,2 ± 6110,9	9433,1 ± 2625,6		
mediana (mín.; máx.)	6991,5 (4159; 13194)	6658,5 (1293; 24644,5)	9039 (5328,5; 14577,5)		
MRFN – Confiança				0,992£	0,992
média ± DP	2,4 ± 0,61	286,19 ± 941,53	2,38 ± 0,56		
Mediana (mín.; máx.)	2,38 (1,32; 3,46)	2,19 (1,1; 3125)	2,42 (1,48; 3,19)		

ANOVA; £ Teste Kruskal-Wallis; Abreviaturas: p ajustado pela Razão de Falsas Descobertas (p_{FDR}); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIE); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIE); Tarefa de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN).

6.5 Correlações da Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes com as variáveis neuropsicológicas

A análise das correlações de Spearman revelou que os grupos apresentam perfis distintos na relação entre o desempenho na MRFN e escores cognitivos. Nos controles e pacientes n-LGFIE, foram mais frequentes correlações negativas dos escores neuropsicológicos com o tempo de reação e não foi observada relação entre o escore cognitivo e a quantidade de acertos na MRFN; o que significa que, quanto melhor o desempenho cognitivo, menor o tempo de reação da resposta na MRFN (i.e. mais rápida é a resposta). Já os pacientes LGFIE apresentaram correlações positivas de alguns testes cognitivos apenas com a quantidade de acertos; ou seja, quanto maior o escore cognitivo, melhor o desempenho na tarefa MRFN. No entanto, a maioria destas correlações não sobreviveu ao ajuste de comparações múltiplas pelo método de razão de falsas descobertas. A Tabela 5 mostra os resultados das correlações de Spearman entre escores da MRFN e os escores cognitivos. É possível observar que, no grupo-controle, apenas uma correlação forte negativa envolvendo o tempo de reação e o escore de raciocínio matricial sobreviveu ao ajuste por FDR ($\rho = -0,726$; $p < 0,001$; $p_{FDR} = 0,001$). Nos grupos de pacientes, nenhuma correlação sobreviveu ao ajuste do nível de significância para comparações múltiplas.

Tabela 5 - Resultado das correlações dos escores da MRFN com os testes neuropsicológicos nos três grupos com ajuste do nível de significância por FDR

Correlação de Spearman		Controles			LGFIE			n-LGFIE		
		MRFN	TR	Confiança	MRFN	TR	Confiança	MRFN	TR	Confiança
Vocabulário	rho	0,379	-0,474	0,332	0,400	0,268	0,08	0,103	-0,672	0,323
	p	0,099	0,035	0,152	0,223	0,426	0,815	0,793	0,047	0,396
	p_{FDR}	0,341	0,216	0,432	0,885	0,885	0,989	0,983	0,756	0,943
Raciocínio Matricial	rho	0,389	-0,726	0,377	0,590	-0,027	0,105	0,250	-0,076	0,051
	p	0,090	<0,001	0,101	0,056	0,936	0,758	0,516	0,846	0,897
	p_{FDR}	0,341	0,001	0,341	0,765	0,989	0,989	0,943	0,983	0,983
Teste de Trilhas A	rho	0,316	-0,605	0,490	0,549	-0,100	0,045	0,249	-0,418	0,139
	p	0,152	0,003	0,021	0,080	0,776	0,903	0,487	0,232	0,707
	p_{FDR}	0,432	0,081	0,189	0,765	0,989	0,989	0,943	0,943	0,983
Teste de Trilhas B	rho	0,270	-0,549	0,346	0,645	-0,118	0,327	0,628	-0,70	0,617
	p	0,224	0,008	0,114	0,032	0,734	0,327	0,070	0,043	0,086
	p_{FDR}	0,526	0,144	0,362	0,765	0,989	0,885	0,756	0,756	0,756
Teste Stroop I	rho	0,081	-0,092	0,036	0,366	-0,491	-0,027	0,134	-0,394	-0,200
	p	0,721	0,683	0,873	0,268	0,129	0,946	0,713	0,263	0,584
	p_{FDR}	0,950	0,946	0,950	0,885	0,885	0,989	0,983	0,943	0,956
Teste Stroop III	rho	0,137	-0,493	0,186	0,316	0,055	-0,027	0,304	-0,333	-0,006
	p	0,543	0,020	0,407	0,344	0,881	0,946	0,393	0,349	1,000
	p_{FDR}	0,862	0,189	0,758	0,885	0,989	0,989	0,943	0,943	1,000
Fluência Verbal Fonêmica	rho	0,272	-0,272	0,248	0,541	0,077	0,351	0,188	-0,358	0,564
	p	0,222	0,221	0,267	0,085	0,821	0,290	0,602	0,313	0,096
	p_{FDR}	0,526	0,526	0,559	0,765	0,989	0,885	0,956	0,943	0,756

continua

continuação

Tabela 5 Resultado das correlações dos escores da MRFN com os testes neuropsicológicos nos três grupos com ajuste do nível de significância por FDR

Correlação de Spearman		Controles			LGFie			n-LGFie		
		MRFN	TR	Confiança	MRFN	TR	Confiança	MRFN	TR	Confiança
Fluência Verbal Semântica	rho	0,045	-0,259	-0,001	0,672	0,068	-0,355	0,226	-0,517	0,347
	p	0,841	0,245	0,996	0,024	0,842	0,284	0,531	0,126	0,327
	p_{FDR}	0,950	0,551	0,996	0,765	0,989	0,885	0,943	0,756	0,943
MCST	rho	0,121	0,047	-0,040	0,079	-0,296	0,296	0,232	-0,024	-0,018
	p	0,600	0,840	0,864	0,817	0,376	0,376	0,519	0,947	0,960
	p_{FDR}	0,908	0,950	0,950	0,989	0,885	0,885	0,943	0,997	0,997
BVMT – Aprend.	rho	0,017	-0,288	-0,155	0,018	-0,027	-0,400	0,226	-0,500	0,383
	p	0,939	0,193	0,490	0,957	0,946	0,225	0,559	0,178	0,313
	p_{FDR}	0,957	0,521	0,802	0,989	0,989	0,885	0,943	0,943	0,943
BVMT-Memória Tarcia	rho	-0,247	0,079	-0,382	0,215	0,118	-0,282	-0,269	-0,050	-0,586
	p	0,269	0,728	0,079	0,525	0,734	0,402	0,484	0,898	0,097
	p_{FDR}	0,559	0,95	0,341	0,945	0,989	0,885	0,943	0,983	0,756
BVMT-Rec.	rho	-0,075	-0,055	-0,060	-0,141	-0,230	-0,087	-0,228	-0,008	-0,067
	p	0,740	0,807	0,790	0,679	0,496	0,798	0,555	0,983	0,864
	p_{FDR}	0,950	0,950	0,950	0,989	0,945	0,989	0,943	1,00	0,983
HVLТ-Aprend.	rho	0,100	-0,208	-0,019	0,193	0,232	-0,287	0,261	-0,236	-0,127
	p	0,658	0,353	0,933	0,570	0,492	0,392	0,466	0,514	0,733
	p_{FDR}	0,935	0,681	0,957	0,989	0,945	0,885	0,943	0,943	0,983
HVLТ –Memória Tardia	rho	0,165	-0,158	0,044	0,403	-0,009	-0,355	0,39	-0,541	0,103
	p	0,462	0,483	0,845	0,219	0,989	0,286	0,265	0,106	0,776
	p_{FDR}	0,802	0,802	0,950	0,885	0,989	0,885	0,943	0,756	0,983

continua

Tabela 5 Resultado das correlações dos escores da MRFN com os testes neuropsicológicos nos três grupos com ajuste do nível de significância por FDR conclusão

Correlação de Spearman		Controles			LGFIE			n-LGFIE		
		MRFN	TR	Confiança	MRFN	TR	Confiança	MRFN	TR	Confiança
HVLT-Rec.	rho	-0,371	0,449	-0,374	0,156	0,068	-0,296	-0,043	0,043	-0,249
	p	0,089	0,036	0,086	0,647	0,842	0,377	0,907	0,907	0,487
	p_{FDR}	0,341	0,216	0,341	0,989	0,989	0,885	0,983	0,983	0,943
Dígitos Direto	rho	-0,037	-0,239	-0,026	0,391	0,009	-0,280	-0,176	0,108	-0,048
	p	0,880	0,325	0,916	0,234	0,979	0,403	0,677	0,798	0,91
	p_{FDR}	0,950	0,65	0,957	0,885	0,989	0,885	0,983	0,983	0,983
Dígitos Inverso	rho	0,40	-0,547	0,488	0,218	-0,037	-0,042	0,315	-0,11	-0,196
	p	0,089	0,015	0,034	0,519	0,913	0,902	0,447	0,795	0,641
	p_{FDR}	0,341	0,189	0,216	0,945	0,989	0,989	0,943	0,983	0,983
RMT-Faces	rho	0,168	-0,120	0,117	0,505	-0,598	0,29	0,43	-0,531	0,228
	p	0,479	0,615	0,622	0,137	0,068	0,417	0,214	0,114	0,526
	p_{FDR}	0,802	0,908	0,908	0,885	0,765	0,885	0,943	0,756	0,943

Abreviaturas: p ajustado pela Razão de Falsas Descobertas (p_{FDR}); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIE); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIE); Tarefa de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN); Quociente Intelectual (QI); Raciocínio Matricial (RM); Teste de Trilhas (TMT); Fluência Verbal Fonêmica (FVF); Fluência Verbal Semântica (FVS); Teste Modificado de Classificação de Cartas de Wisconsin (MCST); Teste Breve de Memória Visuoespacial Revisado (BVM-T-R); Teste de Aprendizado Verbal de Hopkins Revisado (HVLT-R); Teste Warrington de Memória de Reconhecimento (RMT).

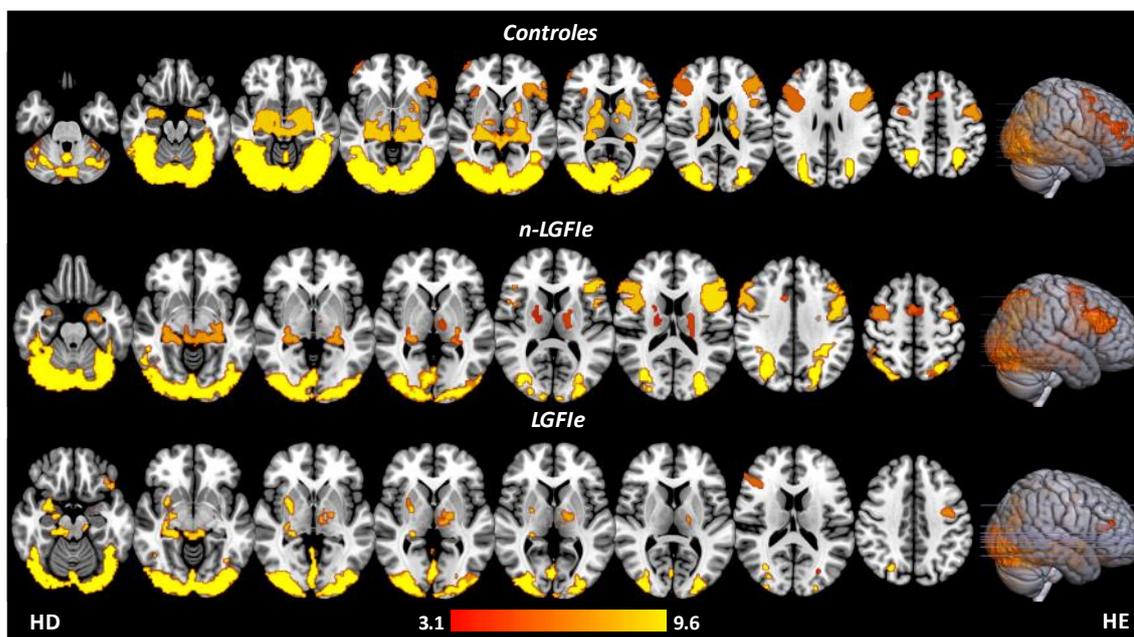
6.6 Resultados da ressonância magnética funcional

As ANOVAs não foram estatisticamente significativas para o contraste FN novos > FN repetidos. Por isso, nas seções seguintes serão relatadas apenas as comparações dos grupos para o contraste FN novas > fixação. A média de sinal *BOLD* e as correlações dos escores da MRFN com mapas probabilísticos específicos de cada grupo foram significativas para ambos os contrastes FN novos > FN repetidos e FN novas > fixação e seus resultados serão descritos em suas sessões específicas.

6.6.1 Média dos grupos

O mapa probabilístico das médias das respostas *BOLD* relativas ao contraste FN nova > fixação estão ilustrados na Figura 5 e as suas coordenadas de ativação estão descritas na Tabela 6. O grupo-controle mostrou *clusters* de ativações bilaterais no córtex frontal envolvendo o giro pré-central, o giro frontal inferior, o giro frontal médio, córtex orbitofrontal, polo frontal e na área motora suplementar. Já na região temporal, foram observadas ativações bilaterais no hipocampo, amígdala. Na região posterior, foram observadas ativações bilaterais no córtex occipital, sulco intraparietal, giro fusiforme e cerebelo. Também foram verificadas ativações em áreas subcorticais envolvendo o putâmen, no tálamo e núcleo caudado. Já no mapa probabilístico médio dos grupos de pacientes AVCIs, alguns *clusters* de ativação, envolvendo áreas pré-frontais laterais, mediais temporais e subcorticais, não sobreviveram ao limiar estatístico. Nas demais regiões corticais, ambos os grupos mostraram *clusters* de ativação similares. No grupo n-LGFle, não foram observados *clusters* de ativação no polo frontal e giro pré-central esquerdos e no córtex orbitofrontal, no giro para-hipocampal, no putâmen e núcleo caudado de ambos os hemisférios. Já no grupo LGFle, foi verificado um cluster no polo temporal esquerdo, mas não foram observadas ativações à esquerda no giro frontal inferior e putâmen, à direita no córtex orbitofrontal, no giro pré-central e tálamo e, bilateralmente, no giro frontal médio e no núcleo caudado.

Figura 5 - Mapas médios probabilísticos das respostas *BOLD* para o contraste FN novos > FN fixação de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE)

Tabela 6 - Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > fixação

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI			Z-MAX	p-valor
			(mm)				
			X	Y	Z		
Controles							
Córtex occipital, giro fusiforme, sulco intraparietal, cerebelo	E/D	21721	-38	-60	-16	9,67	<0,001
putâmen, núcleo caudado, tálamo, hipocampo, giro para-hipocampal	E/D	6165	-24	-30	0	9,7	<0,001
giros frontais inferior e médio, córtex orbitofrontal, giro pré-central e polo frontal	E	2983	-40	12	30	6,58	<0,001
Giros frontais inferior e médio, córtex orbitofrontal, giro pré-central e polo frontal	D	2265	38	10	32	7,05	<0,001
Área motora suplementar	D/E	425	-4	22	44	4,78	<0,001
n-LGFle							
Cortex occipital, giro fusiforme, sulco intraparietal, cerebelo	E/D	14565	20	-94	-8	8,86	<0,001
Giros frontais inferior e médio	E	3104	-38	26	16	7,17	<0,001
Giros frontais inferior e médio, giro pré-central, polo frontal	D	1980	42	8	16	6,06	<0,001
Hipocampo, amígdala	D/E	1680	8	-30	-12	6,13	<0,001

continua

conclusão

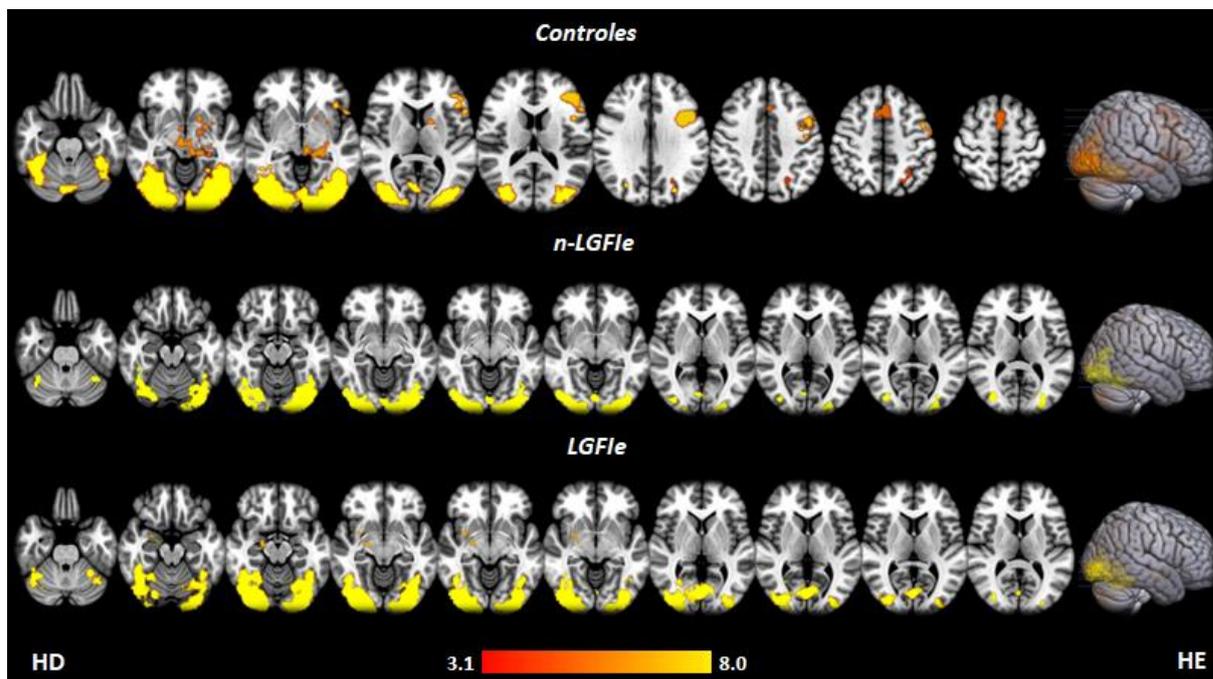
Tabela 6 - Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > fixação

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI (mm)			Z-MAX	p-valor
			X	Y	Z		
			Giro pré-central e giro frontal médio	D	797		
Área motora suplementar	D/E	744	-6	-2	62	5,01	<0,001
Tálamo	E	320	-20	-10	18	4,85	<0,001
Tálamo	D	195	18	-10	10	4,91	0,004
LGFIe							
Córtex occipital, giro fusiforme, sulco intraparietal, cerebelo,	D/E	8345	-34	-86	-16	7,26	<0,001
hipocampo, giro para-hipocampal, amígdala, putâmen	D	1193	18	-28	-20	4,68	<0,001
Córtex orbitofrontal e polo temporal	E	180	-40	30	-24	5,13	0,007
Tálamo	E	164	-16	-16	2	3,99	0,011
Giro pré-central	E	163	-36	-6	40	4,50	0,011
Giro frontal inferior	D	161	40	26	12	4,25	0,012
Giro para-hipocampal, amígdala e hipocampo e polo temporal	E	156	-12	2	-26	5,08	0,014
Córtex occipital, sulco intraparietal	E	141	-26	-74	20	4,37	0,022

Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIe); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIe);

Já no contraste FN novas > FN repetidas, em que reposta *BOLD* para FN novos é modelada pela subtração da ativação das FN repetidas, os mapas médios probabilísticos do sinal *BOLD* mostraram ativações em regiões circunscritas à codificação associativa de FN não familiares. O grupo de controles saudáveis apresentou ativações no giro frontal inferior, giro frontal médio, giro pré-central, amígdala, hipocampo e putâmen esquerdos e ativações na área motora suplementar, no giro fusiforme, no córtex occipital lateral e cerebelo de ambos os hemisférios cerebrais. A maioria destes *clusters* de ativação não sobreviveu ao limiar estatístico nos mapas médios probabilísticos do sinal *BOLD* dos pacientes AVCIs. No grupo n-LGFIe, foi observado um *cluster* de ativação envolvendo o córtex occipital, giro fusiforme e cerebelo de ambos os hemisférios cerebrais. O mesmo *cluster* de ativação foi observado no grupo LGFIe que também apresentou ativações na amígdala, hipocampo e putâmen direitos. Os mapas probabilísticos das médias de sinal *BOLD* relativas ao contraste ‘FN nova > FN repetidas’ estão ilustrados na Figura 6 e as suas coordenadas de ativação estão descritas na Tabela 7.

Figura 6 - Mapas médios probabilísticos das respostas *BOLD* para o contraste FN novos > FN repetidos de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

Tabela 7 - Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > FN repetidas

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI (mm)			Z-MAX	p-valor
			X	Y	Z		
Controles							
Córtex occipital lateral, giro fusiforme e cerebelo	E/D	11991	-38	-46	-16	9,4	<0,001
Giro frontal inferior e médio, giro pré-central	E	1687	-36	10	28	6,15	<0,001
Hipocampo, amígdala e putâmen	E	870	-20	-6	-12	5,33	<0,001
Área motora suplementar	E/D	514	-2	24	36	5,54	<0,001
Sulco intraparietal	E	186	-24	-68	40	5,31	0,005
n-LGFle							
Córtex occipital e giro fusiforme, cerebelo	D/E	5161	22	-94	-4	6,16	<0,001
LGFle							
Córtex occipital lateral, giro fusiforme, cerebelo	D/E	3770	30	-80	2	6,28	<0,001
Córtex occipital lateral, giro fusiforme, cerebelo	E	2473	-26	-82	-14	5,75	<0,001
Putâmen, amígdala e hipocampo	D	137	32	2	-8	4,13	0,022

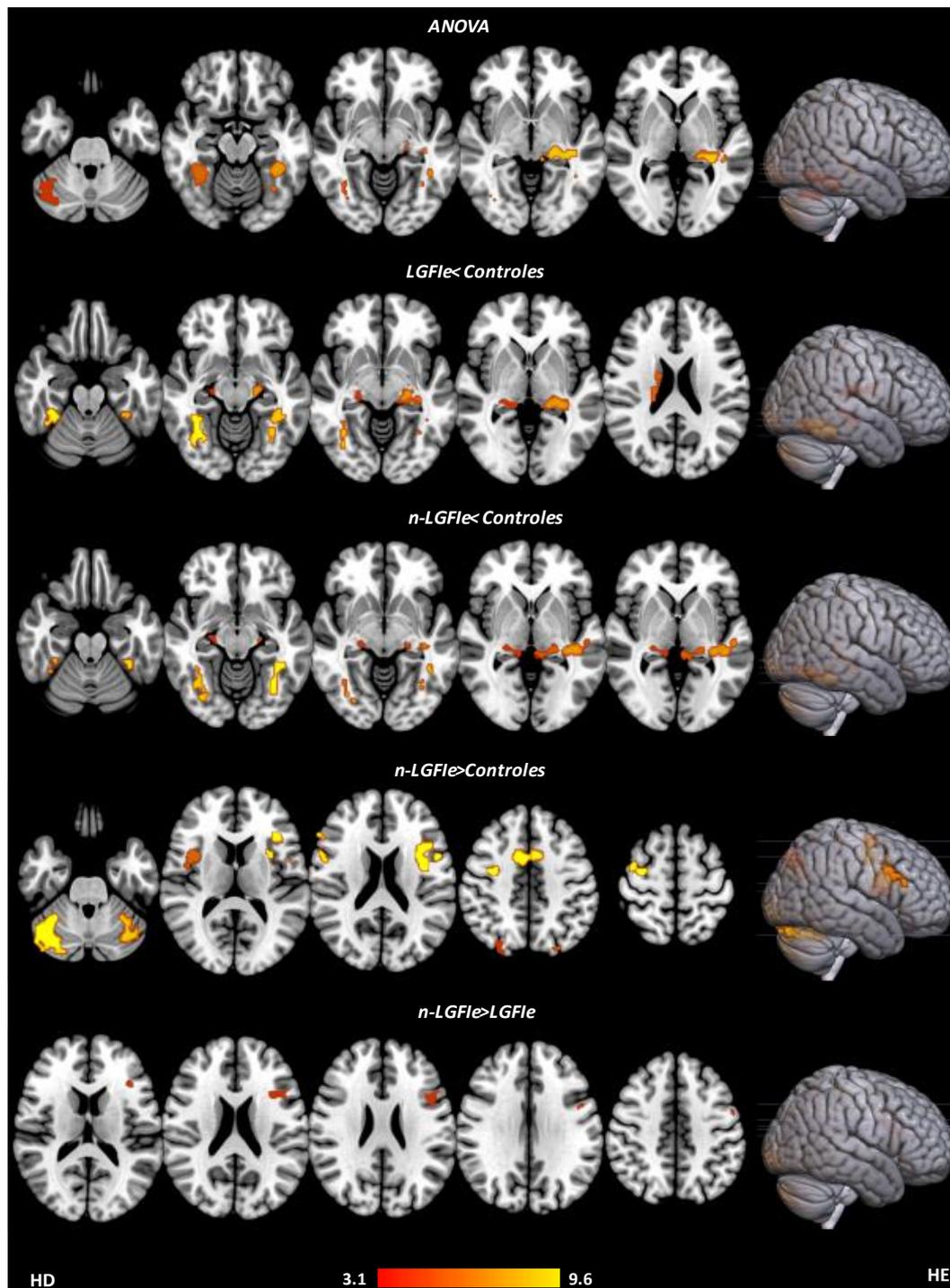
Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle);

6.6.2 Comparações das diferenças de ativação entre grupos codificação para o contraste FN novos > fixação

A ANOVA para o contraste FN novas > fixação revelou *clusters* de ativação no cerebelo direito e no giro fusiforme de ambos os hemisférios, e um *cluster* de ativação envolvendo o tálamo, cápsula interna, giro temporal superior do hemisfério esquerdo. Nos testes dois a dois, foram verificadas diferenças estatisticamente significativas na maioria das comparações entre grupos. Na comparação ‘LGFle < Controles’, foram observadas ativações no núcleo caudado direito e no giro fusiforme, radiação óptica, tálamo, de ambos os hemisférios. Já a comparação ‘LGFle > Controles’ não revelou *clusters* estatisticamente significativos. Os mapas probabilísticos das respostas *BOLD* para a comparação dos grupos estão ilustrados na Figura 7 e suas respectivas coordenadas estão descritas na Tabela 8.

Na comparação ‘n-LGFle < Controles’, foram verificados *clusters* de ativação na região posterior do giro temporal superior e no *planum temporale* esquerdos, radiação óptica, no tálamo e no giro fusiforme de ambos os hemisférios cerebrais. Já na comparação ‘n-LGFle > Controles’, foram observadas ativações no giro frontal médio direito e ativações bilaterais no giro pré-central, giro frontal inferior, área motora suplementar, opérculo central, córtex occipital lateral e cerebelo. Quanto à comparação entre pacientes, nenhum *cluster* sobreviveu ao limiar estatístico na comparação ‘LGFle > n-LGFle’. Já na comparação ‘LGFle < n-LGFle’, foi observado apenas um *cluster* de ativação no giro frontal inferior e no giro frontal médio e esquerdo.

Figura 7 - Mapas probabilísticos das respostas *BOLD* para a comparação dos grupos do contraste FN novos > FN fixação com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p -valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

Tabela 8 - Clusters das ativações das comparações entre os grupos para o contraste FN novas > fixação

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI			Z-MAX	p-valor
			(mm)				
			X	Y	Z		
ANOVA							
Tálamo, cápsula interna, radiação óptica	E	284	-36	-28	-2	5,49	<0,001
Giro Fusiforme	E	247	-38	-42	-16	6,31	0,001
Giro Fusiforme	D	242	32	-44	-18	4,93	0,001
Cerebelo	D	177	40	-66	-28	4,93	0,007
LGFle < Controles							
Giro Fusiforme	D	445	32	-44	-18	4,95	<0,001
Giro Fusiforme	E	282	-38	-42	-16	6,02	<0,001
Tálamo, radiação óptica	E	271	-32	-34	0	5,82	0,001
Tálamo e núcleo caudado	D	164	18	-6	24	4,48	0,011
Tálamo	D	132	20	-20	-10	4,03	0,045
n-LGFle < Controles							
Giro Fusiforme	E	285	-38	-42	-18	5,77	<0,001
Giro Fusiforme	D	263	38	-46	-16	4,13	<0,001
Giro Temporal Superior, <i>planum temporale</i> , radiação óptica	D/E	235	-36	-28	-2	5,90	0,001
Tálamo	E	146	-22	-26	-4	4,49	0,019
Tálamo	D	122	22	-24	-6	4,23	0,040
n-LGFle > Controles							
Cerebelo	D	466	40	-62	-30	5,74	<0,001
Giro frontal inferior, giro pré-central, opérculo central	E	436	-38	24	14	5,56	<0,001
Giro pré-central, giro frontal médio	D	240	32	-8	60	4,46	0,001
Área motora suplementar	D/E	233	8	2	42	5,25	0,002
Giro pré-central, giro frontal inferior	D	197	54	4	26	4,20	0,004
Cerebelo	E	196	-36	-70	-30	5,15	0,004
Córtex occipital	E	168	-26	-80	40	4,39	0,013
Opérculo central	D	159	36	6	14	5,21	0,012
Córtex occipital	D	138	22	-76	48	4,08	0,024
n-LGFle > LGFle							
Giro frontal inferior, giro frontal médio	E	248	-36	16	20	4,51	0,001

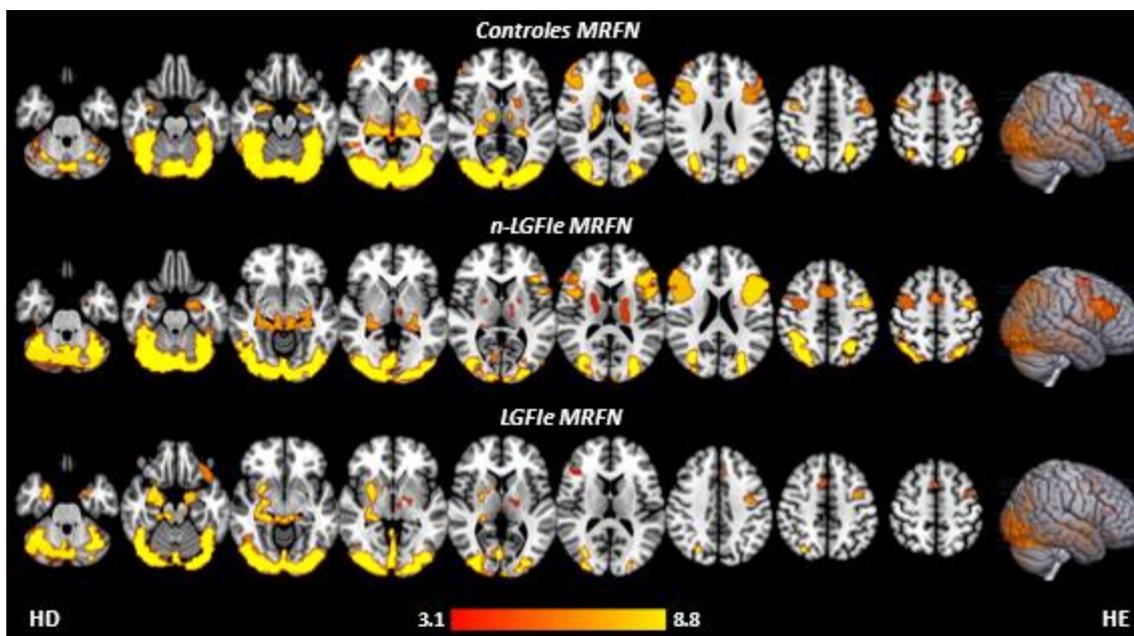
Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle).

6.6.3 Média de ativações nos grupos para o contraste ajustadas pelo desempenho na MRFN

Com o objetivo de avaliar o efeito do desempenho da MRFN na codificação dos pares de faces e nomes novos, o escore da tarefa entrou como covariável na análise entre os grupos. Os mapas probabilísticos da média das ativações para os pares FN novos > fixação e FN novos > FN repetidos, ajustados pela média do desempenho na tarefa são descritos nesta seção. As sessões seguintes serão descritos os resultados das diferenças entre os grupos e correlações com a tarefa.

Brevemente, os três grupos apresentaram mapas probabilísticos similares aos mapas anteriores para o contraste FN > fixação com algumas exceções. O grupo-controle continuou a apresentar ativações bilaterais nas mesmas regiões cerebrais com exceção do córtex do orbitofrontal direito e adição do opérculo frontal esquerdo. Já os pacientes n-LGFie apresentaram os mesmos *clusters* de ativação e, ainda, ativações bilaterais no giro parahipocampal. Os pacientes LGFie continuaram a apresentar *clusters* de ativação nas mesmas áreas, com exceção do sulco intraparietal bilateral e adição do globo pálido esquerdos. Os mapas probabilísticos das médias do sinal *BOLD* ajustado pela média de desempenho na tarefa MRFN estão ilustrados na Figura 8 e suas respectivas coordenadas estão descritas na Tabela 9.

Figura 8 - Mapas médios probabilísticos das respostas *BOLD* ajustada pelo desempenho do MRFN para o contraste FN novos > FN fixação de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); Tarefa de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

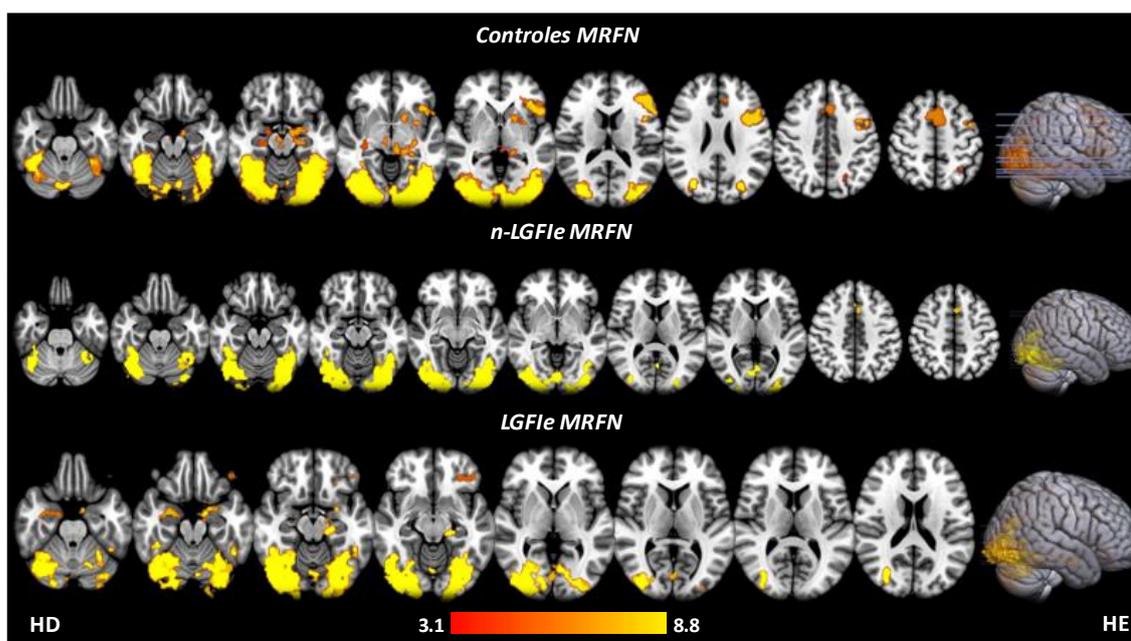
Tabela 9 - Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > fixação ajustado pela média desempenho na MRFN

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI			Z-MAX	p-valor
			(mm)				
			X	Y	Z		
Controles							
Córtex occipital, giro fusiforme, sulco intraparietal, cerebelo	E/D	19078	-38	-42	-18	8,51	<0,001
Putâmen, tálamo, hipocampo, giro para-hipocampal, amígdala, núcleo caudado(D)	E/D	4154	-24	-28	-6	8,56	<0,001
Giro frontal inferior e médio, córtex orbitofrontal, giro pré-central e polo frontal	D	1812	36	10	32	6,69	<0,001
Giro frontal inferior e médio, córtex orbitofrontal, giro pré-central, polo frontal	E	1690	-40	10	28	6,38	<0,001
Núcleo Caudado e putâmen	D/E	288	-18	-4	18	5,22	<0,001
Giro frontal inferior e opérculo frontal		164	-32	32	0	4,39	0,011
Área motora suplementar	D/E	121	-2	10	56	4,19	0,041
n-LGFle							
Córtex occipital, giro fusiforme, sulco intraparietal, cerebelo	E/D	15285	-14	-98	-14	8,87	<0,001
Giro frontal inferior e médio	E	3246	-38	22	16	7,78	<0,001
Giro frontal inferior e médio, polo frontal	D	2002	42	8	16	6,24	<0,001
Hipocampo, amígdala, giro para-hipocampal	D/E	1874	22	-32	-6	6,4	<0,001
Área motora suplementar	D/E	864	8	16	42	5,17	<0,001
Giro pré-central e giro frontal médio	D	786	38	2	58	6,23	<0,001
Tálamo	E	342	-20	-8	16	4,62	<0,001
Tálamo	D	231	20	0	12	5,23	0,002
LGFle							
Córtex occipital, giro fusiforme, cerebelo	D/E	8800	-34	-86	-16	6,93	<0,001
giro para-hipocampal, putâmen, hipocampo, amígdala	D	1970	22	-12	-16	5,8	<0,001
Giro para-hipocampal, amígdala, hipocampo	E	271	-18	-2	-26	6,92	<0,001
Giro pré-central	E	215	-38	-6	42	4,79	0,002
Córtex orbitofrontal e polo temporal	E	211	-40	30	-24	5,51	0,028
Área suplementar motora	D/E	190	-2	14	44	3,93	0,005
Tálamo, globo pálido	E	139	-22	-12	0	4,00	0,023
Giro frontal inferior	D	134	38	26	16	4,11	0,027

Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle)

Já no contraste FN novas > FN repetidas, o ajuste da resposta *BOLD* pela média de desempenho mostrou novos *clusters* de ativação, além dos observados na da média dos grupos. O grupo-controle apresentou *clusters* de ativação no hipocampo, na amígdala e no giro para-hipocampal direitos, e no tálamo de ambos os hemisférios cerebrais. Já o grupo n-LGFIE mostrou ativação na área motora suplementar esquerda e o grupo LGFIE apresentou ativações no polo frontal e córtex orbitofrontal esquerdos, e ativações no hipocampo, amígdala e giro para-hipocampal direitos. Os mapas probabilísticos do sinal *BOLD* ajustado pela média de desempenho na MRFN de cada grupo está ilustrado na Figura 9 e suas respectivas coordenadas estão descritas na Tabela 10.

Figura 9 – Mapas médios probabilísticos das respostas *BOLD* ajustada pelo desempenho do MRFN para o contraste FN novos > FN fixação de cada grupo com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFIE); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFIE); Tarefa de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

Tabela 10- Média das ativações nos grupos para o contraste FN novas > FN repetidas ajustadas pela média de desempenho na MRFN

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI			Z-MAX	p-valor
			(mm)				
			X	Y	Z		
Controles							
Córtex occipital lateral e giro fusiforme	E/D	11774	36	-84	12	8,09	<0,001
Giro frontal inferior e médio, giro pré-central	E	1971	-44	14	30	6,83	<0,001
Putâmen, tálamo, hipocampo, amígdala e giro para-hipocampal	E	904	-18	8	0	4,87	<0,001
Área motora suplementar	D/E	817	-6	10	54	6,10	<0,001
Tálamo, hipocampo, amígdala, giro para-hipocampal	D	198	18	-14	-10	4,35	0,004
Sulco Intraparietal	E	130	-30	-52	50	4,81	0,031
n-LGFle							
Córtex occipital (inferior) e giro fusiforme, cerebelo	D	3215	30	-82	-14	6,17	<0,001
Córtex occipital (inferior) e giro fusiforme, cerebelo	E	2790	-22	-88	-22	5,89	<0,001
Área motora suplementar	E	100	-6	12	48	4,57	0,027
LGFle							
Córtex occipital, giro fusiforme	D	4201	36	-88	-10	8,59	<0,001
Córtex occipital, giro fusiforme	E	2189	-36	-84	-8	7,65	<0,001
Hipocampo, amígdala e giro para-hipocampal	E	182	-20	-28	-12	5,87	0,026
Hipocampo, amígdala e giro para-hipocampal e giro fusiforme	D	124	26	-4	-20	4,69	0,020
Polo frontal e córtex orbitofrontal	E	119	-42	40	-22	4,66	0,024

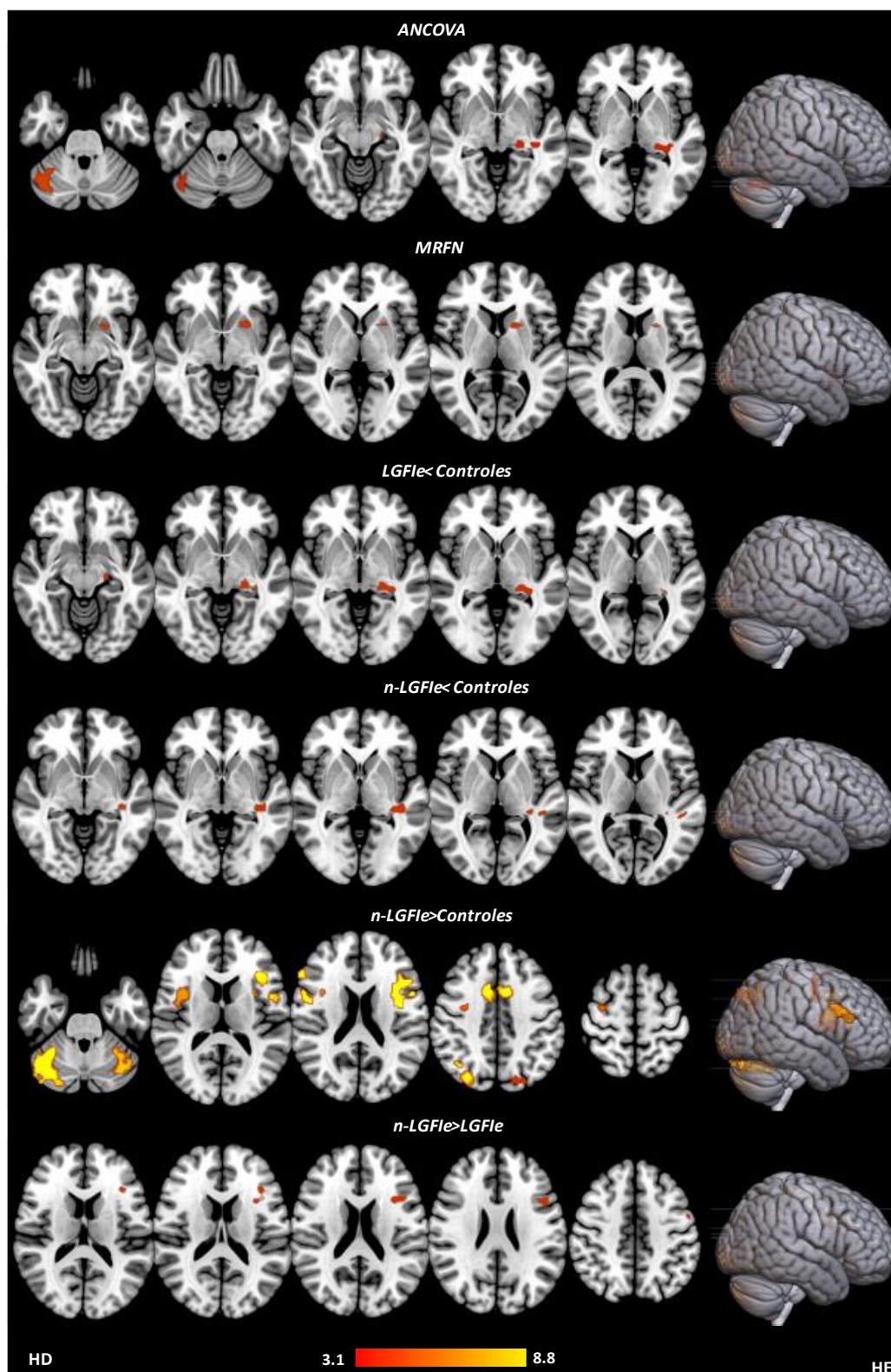
Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle).

6.6.4 Comparações das diferenças de ativação entre grupos codificação para o contraste FN novos > fixação ajustadas pela média de desempenho na MRFN

A ANOVA, ajustada pelo desempenho na MRFN, mostrou *clusters* de ativação nas mesmas regiões da ANOVA anterior, com exceção do giro fusiforme. Os mapas probabilísticos do sinal *BOLD* para a comparação dos grupos ajustado pela média do desempenho na MRFN estão ilustrados na Figura 10 e suas respectivas coordenadas estão descritas na Tabela 11.

Os testes dois a dois mantiveram-se significativos após o ajuste pela covariável do desempenho. Entretanto, parte dos *clusters* de ativação não sobreviveram ao limiar estatístico. Isto ocorreu, principalmente, nas comparações das ativações em que os pacientes obtiveram menor ativação que os controles. Pacientes LGFle apresentaram menor ativação que os controles apenas em regiões subcorticais envolvendo a radiação óptica e o tálamo esquerdos. Já os pacientes n-LGFle mostraram menor ativação que os controles em regiões corticais esquerdas englobando a radiação óptica, o *planum temporale* e parte posterior do giro temporal superior. Na comparação n-LGFle > Controles, foram verificados os mesmos *clusters* de ativação do teste anterior com a adição do cúneo esquerdo e exceção do giro frontal médio direito. Ainda, os pacientes n-LGFle continuaram a apresentar maior ativação que os pacientes LGFle nas porções par opercular e par triangular do giro frontal inferior e giro pré-central esquerdos após o ajuste pelo desempenho na MRFN.

Figura 10 - Mapas probabilísticos das respostas *BOLD* ajustada pelo desempenho do MRFN para a comparação dos grupos do contraste FN novos > FN fixação com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); Tarefa de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

Tabela 11- *Clusters* das ativações das comparações entre os grupos para o contraste FN novas > fixação relacionadas ao desempenho na MRFN

<i>Clusters</i>	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI			Z-MAX	p-valor
			(mm)				
			X	Y	Z		
ANCOVA							
Cerebelo	D	147	40	-62	-30	4,93	0,018
Tálamo, cápsula interna, radiação óptica	E	146	-36	-30	-2	4,62	0,019
MRFN	E	149	-22	10	-8	4,10	0,017
Putâmen							
LGFle < Controles							
Tálamo, radiação radiação óptica, fórnix	E	134	-34	-32	-2	4,55	0,027
n-LGFle < Controles							
<i>Planum temporale</i> , giro temporal superior, radiação óptica	E	158	-36	-28	-2	5,59	0,012
n-LGFle > Controles							
Cerebelo	D	485	40	-62	-28	5,51	<0,001
Giro frontal inferior, opérculo central	E	454	-38	24	14	5,94	<0,001
Área motora suplementar	E/D	281	-12	8	40	5,15	<0,001
Giro pré-central, giro frontal inferior	D	259	52	4	26	4,43	0,001
Córtex occipital lateral	D	241	30	-78	42	4,31	0,001
Cerebelo	E	190	-36	-70	-30	5,01	0,005
Opérculo central	D	195	36	6	14	5,01	0,011
Giro pré-central	D	151	32	-8	60	4,15	0,016
Córtex occipital lateral, cúneus	E	134	-26	-80	40	4,20	0,027
n-LGFle > LGFle							
Giro frontal inferior	E	197	-34	14	18	4,47	0,004

Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); Tarefa de Memória de Reconhecimento para pares de Faces e Nomes (MRFN)

6.6.5 Correlações da resposta *BOLD* e o desempenho na MRFN

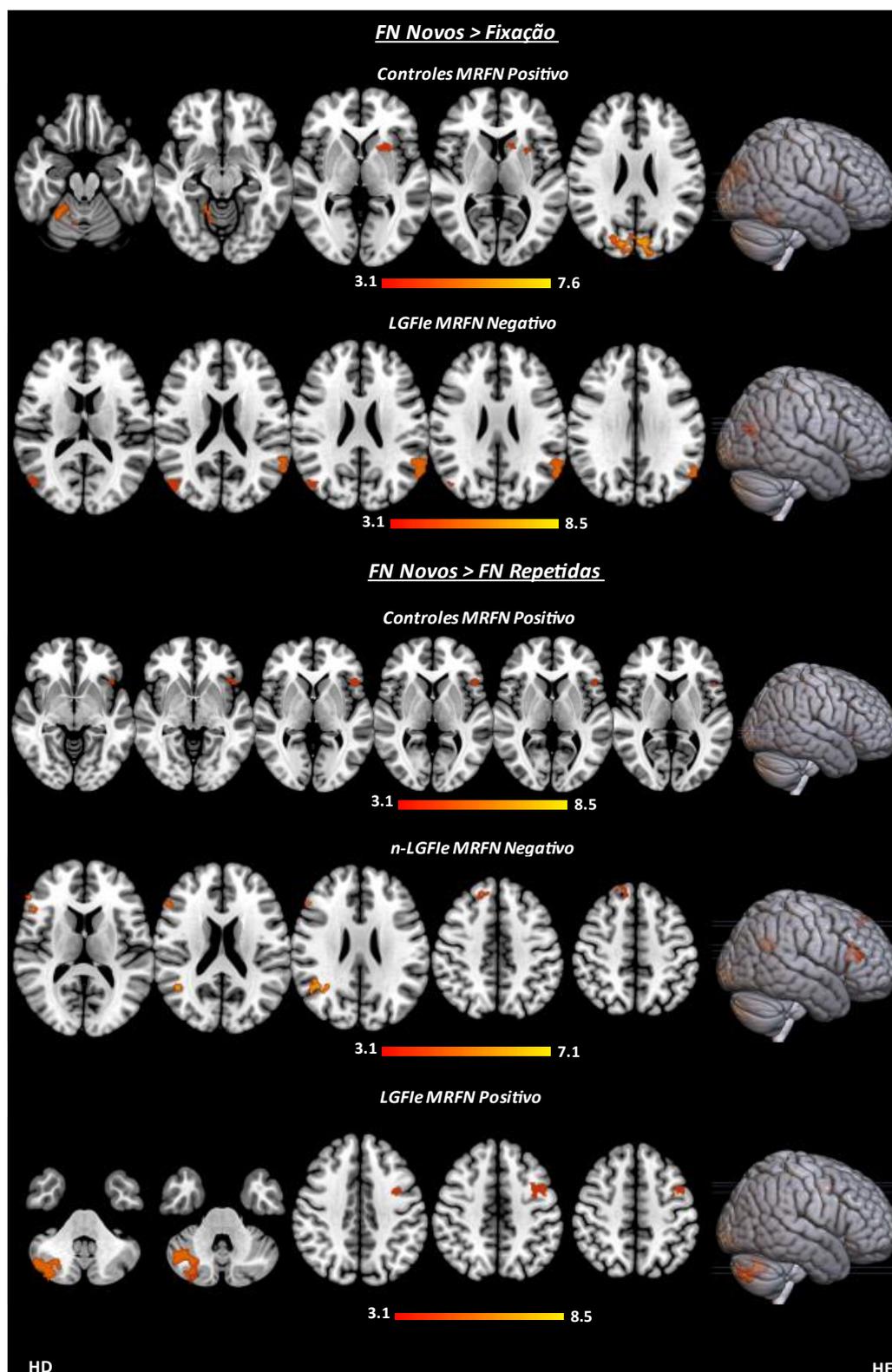
A correlação das respostas *BOLD* com o desempenho na MRFN foi estimada no nível de comparação de grupos e no nível individual do grupo. Os mapas probabilísticos da correlação mostram em quais regiões apresentam uma relação linear entre o sinal *BOLD* e o escore de desempenho (Jenkinson et al., 2012). O mapa probabilístico da correlação entre o desempenho na MRFN e o sinal *BOLD* no nível do grupo está ilustrado na Figura 11 e suas coordenadas estão descritas na Tabela 11 da sessão anterior. Já os mapas probabilísticos das correlações no nível individual do grupo para os contrastes FN novos > fixação e FN novos > FN repetidos

estão ilustrados na Figura 12 e suas respectivas coordenadas de ativação estão descritas na Tabela 12.

No nível de comparação de grupo para o contraste FN novos > fixação, foi verificada uma relação positiva da ativação no putâmen esquerdo com os escores de acertos na tarefa MRFN; ou seja, quanto maior a ativação nesta região, melhor o desempenho na tarefa nos três grupos. Já no nível individual, as correlações entre o sinal *BOLD* com o desempenho na MRFN para este contraste mostraram *clusters* de ativação no grupo-controle e no grupo LGFie. O grupo-controle apresentou correlação positiva dos escores da MRFN com ativações no putâmen esquerdo, com o cerebelo direito e com o cúneo e polo occipital de ambos os hemisférios cerebrais; ou seja, o aumento do sinal nesta região está relacionado com o melhor desempenho na tarefa. Já os pacientes LGFie apresentaram correlação negativa do sinal no córtex parietal inferior esquerdo e no córtex occipital superior direito com o desempenho na MRFN. Isto é, o aumento do sinal nestas regiões está relacionado com escores menores na MRFN.

No que diz respeito ao contraste FN novos > FN repetidos, todos os grupos apresentaram correlações estatisticamente significativas das respostas *BOLD* com a tarefa MRFN. Os controles apresentaram relação positiva entre o aumento da ativação com o melhor desempenho na tarefa no giro frontal inferior esquerdo. Os pacientes LGFie também mostraram uma relação positiva com o melhor desempenho na MRFN e o aumento da ativação no giro frontal médio e giro pré-central esquerdos, e no cerebelo direito. Já os pacientes n-LGFie apresentaram correlação negativa entre o aumento da ativação no polo frontal, no giro frontal superior e giro angular do hemisfério direito, o que sugere que o pior desempenho na MRFN está relacionado com o aumento da ativação nestas regiões.

Figura 11 - Mapas probabilísticos das correlações das respostas *BOLD* com o MRFN para cada grupo nos contrastes FN novos > fixação e FN novos > FN repetidos com limiar do Voxel $Z > 3.1$ e FWE p-valor $< 0,05$



Fonte: De autoria própria

Abreviaturas: sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); com Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); Tarefa de Memória de Reconhecimento para Pares de Faces e Nomes (MRFN); Hemisfério Direito (HD); Hemisfério Esquerdo (HE).

Tabela 12- Correlações das respostas *BOLD* com o desempenho na MRFN específicas para cada grupo considerando os contrastes FN novos > fixação e FN novos > FN repetidos

Clusters	Hemisfério	Voxels	Coordenadas MNI (mm)			Z-MAX	p-valor
			X	Y	Z		
FN Novos > fixação							
<i>Controles MRFN positivo</i>							
Cúneus, polo occipital	E/D	533	-18	-80	30	4,44	<0,001
Cerebelo	D	202	18	-48	-18	5,15	0,005
Putâmen	E	153	-28	12	-2	4,53	0,018
<i>LGFle MRFN negativo</i>							
Giro supramarginal, giro angular	E	229	-60	-62	24	7,29	0,001
Córtex occipital lateral (superior)	D	161	48	-70	14	7,26	0,010
FN Novos > FN Repetidos							
<i>Controles MRFN positivo</i>							
Giro frontal inferior	E	117	-46	20	-2	4,03	0,048
<i>n-LGFle MRFN negativo</i>							
Giro angular	D	120	44	-54	24	5,47	0,011
Polo frontal, giro frontal inferior	D	111	52	24	12	5,15	0,017
Polo frontal, giro frontal superior	D	91	10	38	46	4,58	0,042
<i>LGFle MRFN positivo</i>							
Cerebelo	D	540	40	-74	-40	7,29	<0,001
Giro frontal médio, giro pré-central	E	191	-44	2	46	7,26	0,002

Abreviaturas: Esquerdo (E); Direito (D); Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (LGFle); sem Lesão no Giro Frontal Inferior esquerdo (n-LGFle); Tarefa de Memória de Reconhecimento para pares de Faces e Nomes (MRFN).

7 DISCUSSÃO

7 DISCUSSÃO

7.1 Caracterização da amostra

O objetivo principal deste estudo foi verificar se a lesão no GFle tem impacto na codificação associativa de FN por meio de achados de neuroimagem funcional e de medidas comportamentais cognitivas. A localização da área do infarto cortical, neste contexto, é um preditor importante do comprometimento cognitivo na AVCI (Pantoni & Salvadori, 2021) e foi o fator determinante de estratificação do grupo de pacientes. Por isso, foram selecionados pacientes com o hipocampo preservado e infarto em regiões frontoparietais laterais esquerdas incluindo, ou não, o GFle. A área de infarto cortical dos pacientes selecionados neste estudo foi similar ao mapa de sintoma de lesão preditor do comprometimento da memória e de linguagem de um estudo recente com 2.950 pacientes com AVC em fase aguda (Weaver et al., 2021). O dados foram provenientes de 12 coortes compostas por adultos e idosos com AVCI e AVCH que não tinham um quadro significativo de afasia ou disartria ou demência pré-existente. A análise da correlação do mapa de sintoma de lesão com os escores de testes cognitivos, corrigida para comparações múltiplas, mostrou uma forte associação do infarto no córtex frontotemporal esquerdo com o comprometimento da memória e linguagem nestes pacientes. Quanto ao comprometimento de linguagem, os pacientes selecionados para este estudo também não apresentaram um quadro significativo de afasia e disartria que pudesse ser notado durante a entrevista inicial e que impossibilitasse a compreensão do paradigma de memória associativa para faces e nomes, e exame neuropsicológico.

Quanto à fase do AVCI, a amostra foi composta por pacientes em fase crônica da doença, em que a área de infarto cerebral e as sequelas cognitivas estão mais definidas e consolidadas (Grefkes & Fink, 2020). Todos os pacientes tinham um ano ou mais de AVCI e os grupos selecionados não diferiram estatisticamente em relação ao tempo de lesão. O grupo de pacientes também não diferiram quanto ao volume de lesão, o que torna a lesão no giro frontal inferior a principal diferença entre os grupos estudados.

Ademais, a amostra selecionada foi composta apenas por pacientes AVCI adultos, em que a ocorrência de casos é menos frequente (Putaalaa, 2016; Johnson et al., 2019). A razão para a seleção restrita à participantes adultos foi devida ao declínio do desempenho e à redução na ativação cerebral em regiões pré-frontal e parietal observada em idosos saudáveis durante a codificação associativa para faces e nomes (Sperling et al., 2003a). Além disso, a seleção dos controles saudáveis seguiu um critério de idade e escolaridade, e sexo aproximadamente similar

aos pacientes AVCIs. Este critério de seleção foi adotado para minimizar a variabilidade das comparações entre os grupos. Também para controlar o viés de um possível declínio de desempenho associado à idade, bem como, o viés da reserva cognitiva associada ao nível de escolaridade (Schmidt et al., 2019). Não foram observadas diferenças entre os grupos quanto ao sexo, à idade e à escolaridade, conforme o esperado, o que sugere que os achados deste estudo não são explicados por elas. O índice de lateralidade indicou que todos os participantes eram destros, a despeito das diferenças entre os grupos. A dominância manual é um critério importante na seleção dos participantes, pois está relacionada com a lateralização das funções de linguagem (Corballis, 2014).

A presença de um possível quadro demencial secundário ao AVCI também foi considerada neste estudo, pois a amostra avaliada foi composta por pacientes crônicos, embora adultos. É sabido que quadros demenciais ocorrem no primeiro ano após o AVC em, aproximadamente, 10% dos casos de AVC leve e em 34,4% dos casos de AVC de gravidade moderada a severa (Mehrabian et al., 2015; Mijajlović et al., 2017). Por isso, o MEEM foi utilizado para rastreio e exclusão de um possível comprometimento cognitivo sugestivo de Demência após o AVC. Os grupos de pacientes e controles não diferiram nestes escores. Ademais, nenhum dos pacientes AVCI apresentou escore bruto inferior às notas de corte do MEEM e/ou apresentaram prejuízos significativos em sua funcionalidade medida pela Escala de Modificada de Rankin.

Uma outra condição bastante frequente no AVCI, e mais difícil de ser controlada, refere-se à presença do transtorno depressivo após o AVC. A prevalência de depressão após o AVC varia entre 5% a 70% dos casos (Nys et al., 2005; Hosking et al., 2010; Ayerbe et al., 2013; Hackett & Pickles, 2014). A ocorrência deste quadro está relacionada a processos neuroinflamatórios inerentes à doença, bem como, ao infarto em regiões frontais e de núcleos basais (Wijeratne & Sales, 2021). Por isso, este estudo adotou um critério de inclusão com uma nota de corte mais flexível, não considerando apenas participantes com sintomas depressivos graves. Quanto aos resultados, não foram verificadas diferenças significativas quanto à expressão de sintomas na escala Beck de depressão nos três grupos. Entretanto, em todos os três grupos, foram observados sintomas depressivos leves e moderados em menor frequência. Nos controles, o escore da BDI variou de 0 a 26 pontos, sendo que dois escores foram de depressão leve e três, de depressão moderada. Já nos pacientes com lesão no GFle, os escores variaram de 0 a 25 pontos, sendo um escore de depressão leve e dois de depressão moderada. Por fim, os pacientes sem lesão no GFle tiveram escores variando de 0 a 20 pontos, sendo um escore de depressão leve e um de depressão moderada. A expressão dos sintomas depressivos

na amostra foi pouco frequente e teve distribuição similar entre os participantes. Por isso, a sua ocorrência não parece ser suficiente para explicar as diferenças encontradas neste estudo.

No que diz respeito ao nível intelectual, sabe-se que a estimativa de inteligência pode ser afetada pelo AVCI independente do hemisfério acometido (Theiling et al., 2013). Dado que a medida de QI, estimada pela escala Wechsler para a adultos, apresenta correlações fortes com medidas tradicionais de atenção, fluência verbal e memória (Strauss et al., 2006), este estudo adotou como critério de exclusão estimativas de QI sugestivas de comprometimento cognitivo (abaixo de 80). A diferença significativa entre os grupos para a estimativa de inteligência não sobreviveu ao ajuste de múltiplas comparações. Em média, os grupos de pacientes e controles apresentaram nível intelectual dentro da faixa média esperada para a idade. A estimativa de inteligência variou entre a faixa médio inferior e médio superior para o grupo-controle (QI 81 a 112) e grupo n-LGFie (QI 86 a 112), e entre a faixa médio inferior e faixa média para o grupo LGFie (QI 81 a 99). Dado que escores de QI médio superior não foram observados no grupo LGFie, os subtestes que compõem a estimativa de inteligência foram analisados separadamente com o fim de verificar a contribuição destas medidas no escore. A existência de um perfil lateralizado de desempenho nos subtestes da escala Wechsler já foi documentada na literatura, em que foi verificado desempenho comprometido nos subtestes vocabulário, semelhanças e códigos associados à lesão no hemisfério esquerdo (Theiling et al., 2013). A análise dos dois subcomponentes do QI estimado mostrou que pacientes LGFie apresentaram desempenho inferior aos controles no subteste vocabulário. Entretanto, esta diferença parece estar mais relacionada à frequência de escores rebaixados no grupo LGFie do que um comprometimento do nível de vocabulário; dado que não foram observadas médias de desempenho sugestivo de déficit cognitivo (escore $Z \leq -1,5$) (Strauss et al., 2006) no grupo LGFie. Além disso, os controles saudáveis apresentaram desempenho mínimo (escore $Z = -1,32$) semelhante a estes pacientes no subteste vocabulário.

7.2 Perfil neuropsicológico dos pacientes AVCIs

Um dos desfechos secundários deste estudo consistiu na comparação discriminativa do desempenho de controles saudáveis e os pacientes AVCIs com e sem lesão no GFie em testes neuropsicológicos de atenção, memória e das funções executivas. Aventou-se a hipótese de que grupo de pacientes AVCIs apresentaria pior desempenho que os controles em medidas de função atencional e executiva, dado que estas funções são mais sensíveis ao insulto cerebral (Niendam et al., 2012). Esperou-se, também, que pacientes LGFie apresentassem pior

desempenho do que outros grupos na tarefa de fluência verbal fonêmico-ortográfica, visto que o GFle é uma região cerebral importante para esta tarefa (Grogan et al., 2009; Birn et al., 2010)

O comprometimento das funções atencionais é comum em quadros de AVCs, afetando, principalmente, o controle executivo da atenção em pacientes com lesão do hemisfério esquerdo (Vanderhasselt et al., 2009; Hirose et al., 2012). Neste estudo, utilizamos medidas de atenção que demandam o controle executivo para avaliar as funções atencionais dos participantes. No teste trilhas, ambos os grupos de pacientes apresentaram maior tempo de execução comparado aos controles saudáveis na parte A do teste, o que sugere que os pacientes AVCIs apresentam um comprometimento no escaneamento visual sequencial e de atenção sustentada (Troyer et al., 2006), bem como, da velocidade de processamento de informações que são recrutadas na execução deste instrumento (Cepeda et al., 2013; Low et al., 2017). O pior desempenho de ambos os grupos pode estar mais relacionado à extensão da lesão do que a localização. Um estudo multicêntrico mostrou que aumento do tempo na parte A do teste de trilhas estava diretamente relacionado ao tamanho do infarto cerebral em pacientes AVCI agudos e crônicos (Muir et al., 2015). Já na parte B do teste de trilhas, que mede a atenção alternada e flexibilidade cognitiva, ambos os grupos de pacientes apresentaram médias de desempenho sugestivas de déficit neuropsicológico (i.e. $Z \leq -1,5$). Entretanto, apenas o grupo LGFle apresentou desempenho significativamente inferior ao grupo-controle, o que vai parcialmente de encontro com a hipótese prévia deste estudo. O pior desempenho neste grupo pode estar relacionado à maior frequência de lesões pré-frontais de seus participantes, dado que o desempenho na parte B do teste de trilhas está associado à ativação em regiões corticais motoras e somatossensoriais esquerdas de regiões pré-frontais ventrolaterais de ambos os hemisférios estudados utilizando espectroscopia funcional de infravermelho próximo (fNIRS) (Shibuya-Tayoshi et al., 2007; Hagen et al., 2014).

O mesmo padrão de desempenho foi observado nas medidas do teste de Stroop em que ambos os grupos apresentaram escores Z sugestivos de déficit neuropsicológico, mas apenas o grupo de pacientes LGFle teve desempenho significativamente inferior aos controles. O desempenho comprometido nestas medidas está relacionado a falhas em processos automáticos atencionais e na velocidade de processamento de informações aferidas pelo cartão 1; bem como, na seleção de respostas associada à supressão de interferências medida pelo cartão 3 (Cepeda et al., 2013). Mais uma vez, o pior desempenho dos pacientes LGFle nestas medidas pode estar associado à frequência maior da lesão nas regiões pré-frontais e consequente comprometimento de redes frontotemporais recrutadas em paradigmas do tipo Stroop. Uma metanálise recente (Huang et al., 2020) mostrou ativações à direita no cíngulo, córtex temporal e giro frontal

superior, à esquerda no córtex pré-frontal dorsolateral e, bilateralmente, no GFI relacionados ao contraste de interferência na tarefa.

Dada a vulnerabilidade das funções executivas ao infarto cerebral, foi aventada a hipótese de que ambos os grupos de pacientes AVCIs apresentariam prejuízos nestas medidas. Visto que as medidas de funções executivas exigem ação coordenada de uma ampla gama de regiões cerebrais envolvendo, principalmente, regiões pré-frontais e parietais, e a parte anterior do pedúnculo cerebral de ambos os hemisférios (Niendam et al.; Shirer et al., 2012). Os resultados não revelaram escores Z sugestivos de déficit neuropsicológico nas médias de desempenho das medidas de função executiva, exceto para fluência verbal fonêmico-ortográfica e Dígitos Ordem Inversa do grupo LGFie em que apenas o grupo de pacientes LGFie apresentou média de escores sugestiva de déficit neuropsicológico (i.e. escore $Z \leq -1,5$). O pior desempenho deste grupo na fluência fonêmico-ortográfica já era esperado, visto que o desempenho na fluência fonêmico-ortográfica está relacionado à atividade dos giros pré-central e frontal inferior esquerdos (Grogan et al., 2009; Birn et al., 2010). Já a fluência semântica envolve o acesso léxico-semântico e está relacionada à atividade nos giros frontal médio e fusiforme esquerdos (Birn et al., 2010) e à maior ativação do hipocampo (Glikmann-Johnston et al., 2015). Quanto à memória operacional auditivo-verbal, medida pelo escore Dígitos Ordem Inversa, o pior desempenho no grupo LGFie pode estar relacionado à ineficiência de componentes do executivo central e alça fonológica envolvidos nesta tarefa dada a média escore Z sugestivo de déficit neuropsicológico. Cabe salientar que a performance em ambas as sequências direta e inversa do subteste de dígitos recruta uma rede distribuída envolvendo regiões corticais do hemisfério esquerdo, incluindo o giro frontal inferior, giro pré-central, o giro angular e giro supramarginal e a parte posterior do córtex temporal (Newhart et al., 2012; Pisoni et al., 2019). Regiões essas inclusas na área de infarto de ambos os grupos de pacientes AVCI.

7.3 Perfil de desempenho em medidas de memória episódica para itens e a Memória para reconhecimento de pares de faces e nomes não familiares

Quanto à memória episódica, foi considerada a hipótese de que o grupo LGFie iria apresentar pior desempenho na MRFN do que controles normais e pacientes n-LGFie dada a relevância do GFIe demonstrada em estudos de neuroimagem funcional prévios (Sperling et al., 2001; Kirwan & Stark, 2004; Simó et al., 2015). Além disso, foi documentada a melhora do aprendizado de FN não familiares associado à estimulação do GFIe por Estimulação Transcraniana por Corrente Contínua (ETCC) em adultos saudáveis (Matzen et al.; Pisoni et

al., 2015). Inversamente, a lesão nesta região prejudicaria o desempenho nesta tarefa, o que vai de encontro aos achados neste estudo. Ademais, esperou-se, também, que os grupos não iriam diferir quanto aos escores de aprendizagem imediata e reconhecimento da memória episódica verbal e visual de itens, visto que estudos demonstraram que estes processos são menos afetados pelo AVCI na face lateral do cérebro (Hochstenbach et al., 1998; Looi & Sachdev, 1999; Sachdev et al., 2004). Os achados deste estudo foram condizentes com os estudos anteriores. Não foram encontradas diferenças significativas nas medidas de aprendizagem e no reconhecimento da memória episódica para itens verbais e visuais. Em contrapartida, na tarefa de MRFN, os pacientes LGFle apresentaram pior desempenho comparado aos controles. Como já exposto anteriormente, diferente dos testes BVMT-R, HVLT-R e RMT-faces, a MRFN é mais demandante devido à necessidade de associar dois estímulos na etapa de codificação (Naveh-Benjamin, 2000; Kamp & Zimmer, 2015). Esta diferença de desempenho pode estar associada a operações cognitivas adicionais requeridas para gerar relações entre os itens (Addis & McAndrews, 2006). Além disso, o procedimento de reconhecimento nos testes BVMT-R, HVLT-R e RMT-faces envolve mais a recordação por familiaridade (saber que viu o estímulo), ao passo que a tarefa MRFN exige a evocação por relembração (recordar o conteúdo e contexto da informação) (Strauss et al., 2006). Outro ponto a ser considerado é a possível relação do desempenho na MRFN com o rebaixamento de habilidades de linguagem comumente observado em AVCIs de hemisfério esquerdo (Fridriksson et al., 2012). No presente estudo, não foram observadas correlações fortes positivas sobreviventes à correção de múltiplas comparações em medidas neuropsicológicas verbais e as medidas de desempenho da MRFN. Observou-se apenas correlação forte negativa do desempenho do raciocínio matricial com o tempo de reação de resposta para o grupo-controle. O raciocínio matricial é uma medida de inteligência fluida que envolve habilidades de raciocínio lógico dedutivo e solução de problemas, e é preditora de sucesso em tarefas cognitivas (Duncan et al., 2017). Além disso, habilidades de inteligência fluida estão relacionadas com a velocidade de processamento de informações, memória operacional e atenção (Redick et al., 2012; Cochrane et al., 2019), o que pode explicar, em parte, a relação negativa com a velocidade de resposta, bem como, a ausência de correlações envolvendo esta medida nos grupos AVCIs. Visto que estes demonstraram, em parte, pior desempenho em medidas de atenção e velocidade de processamento de informações.

7.4 Ativação cerebral na codificação associativa de faces e nomes

No que se refere aos dados de neuroimagem, foi esperado que o grupo-controle apresentasse um mapa médio de ativação cerebral semelhante ao reportado nos estudos prévios de codificação associativa para faces e nomes em adultos saudáveis, e que os pacientes AVCIs demonstrassem uma redução do número de ativações em regiões anteriores cerebrais afetadas ou não pela lesão cerebral em ambos os hemisférios. Conforme o previsto, o grupo-controle apresentou padrão de ativação cerebral semelhante ao reportado em estudos com adultos saudáveis para o contraste FN > fixação (Sperling et al., 2001) quanto para o contraste FN novos > FN repetidos (Simó et al., 2015). As ativações à esquerda no giro frontal inferior, giro frontal médio, giro pré-frontal hipocampo e putâmen, em conjunto com ativações bilaterais na área motora suplementar e no giro fusiforme, foram comuns em ambos os contrastes, e incluem regiões preditoras da eficiência subsequente de memória (Kim, 2011).

A redução do número de respostas *BOLD* em regiões frontais, temporais mesiais lesionadas ou preservadas foi observada em ambos os grupos de pacientes conforme o esperado e reportado anteriormente (Batista et al., 2019b), e foi mais pronunciada no contraste FN novos > FN repetidos. No grupo n-LGFIE, não foram observadas ativações no polo frontal esquerdo e no córtex orbito-frontal, no giro para-hipocampal e no putâmen de ambos os hemisférios no contraste FN novos > fixação. Todas estas regiões estavam preservadas no grupo n-LGFIE, sendo que 10 pacientes apresentaram lesão no giro pré-central esquerdo. Já no contraste FN novos > FN repetidos, só foi observada ativação no córtex occipital, giro fusiforme e cerebelo de ambos os hemisférios. Quanto ao grupo LGFIE, não foram observadas ativações em regiões que estavam lesionadas na maior parte dos pacientes envolvendo o giro frontal inferior e giro frontal médio esquerdos no contraste FN novos > fixação. A alta ocorrência de lesões nestas regiões associada ao uso da máscara de lesão individual pode explicar a ausência de respostas *BOLD* no mapa médio de ativação deste grupo. De outro modo, a baixa ocorrência de lesão no polo frontal, na área motora suplementar e no núcleo caudado não parece ser suficiente para explicar a ausência de ativações nestas regiões. Já no hemisfério contralesional, não foram observadas ativações no córtex orbitofrontal, giro frontal médio, giro pré-central, área motora suplementar e tálamo direitos. No contraste FN novos > FN repetidos, controles apresentaram ativações à direita no hipocampo, amígdala, putâmen e ativações bilaterais no córtex occipital e giro fusiforme. A redução do número de respostas *BOLD* em regiões lesionadas durante a codificação associativa de faces e nomes já era esperada, dado o uso da máscara de lesão para excluir estas regiões durante a análise. Isto foi observado na análise

preliminar dos pacientes com lesão vascular no hemisfério esquerdo (Batista et al., 2019b) em que uma máscara de lesão excluiu as ativações em todas as regiões lesionadas na análise de terceiro nível. Na análise atual, a máscara individual de cada paciente foi inserida na análise de segundo nível para manter a variabilidade de respostas *BOLD* relacionadas ao perfil individual de lesão e discriminar a redução da ativação em áreas lesadas e não lesadas. Ou seja, áreas que foram lesadas em um ou dois pacientes foram consideradas no nível individual e não foram excluídas em todos os pacientes na análise de grupo. Quanto à redução de ativação em áreas não lesionadas em ambos os hemisférios, ambos os grupos apresentaram ausência de respostas *BOLD* em regiões distintas, exceto pela ausência de ativação no putâmen e polo frontal esquerdo. A pouca similaridade pode estar associada ao perfil diferente de lesão entre esses grupos, dado que a capacidade de ativação em áreas remotas relacionadas a uma tarefa cognitiva depende se o *input* teve origem em uma área lesionada ou em outra região cortical preservada (Price et al., 2001; Carrera & Tononi, 2014).

O mapa médio de respostas *BOLD* durante a codificação associativa de FN, ajustado pelo desempenho posterior na tarefa MRFN, revelou padrão de ativação similar nos três grupos. Estes mapas demonstram a média de respostas *BOLD* relacionado ao valor médio da covariável, ou seja, a média da MRFN em cada grupo. A maior parte dos *clusters* de ativação sobreviveram ao ajuste pela covariável nos três grupos, tanto para o contraste FN novos > fixação quanto para o contraste FN novos > FN repetidos. Tanto o grupo-controle quanto os pacientes n-LGFie mostraram respostas *BOLD* em regiões frontais e mesiais temporais associadas à codificação eficiente da memória episódica, que incluíram o giro frontal inferior, giro frontal médio, área motora suplementar, hipocampo, amígdala, giro para-hipocampal, giro fusiforme e o sulco intraparietal (Kim, 2011; 2015). Ou seja, a ativação nestas regiões durante a codificação da informação foi preditora do seu reconhecimento posterior na tarefa MRFN. A ausência de diferença significativa entre as médias de desempenho na MRFN destes dois grupos reforça esta suposição. Já os pacientes LGFie, apresentaram ativações na maioria destas regiões com exceção do giro frontal inferior, giro frontal médio e sulco intraparietal e sua média de desempenho na MRFN foi significativamente inferior à do grupo-controle. Ou seja, a ativação do hipocampo, amígdala, giro para-hipocampal e do giro fusiforme durante a codificação não foi suficiente para a retenção e o reconhecimento adequado da informação, o que sugere a relevância do giro frontal inferior e médio, e sulco intraparietal durante a etapa de codificação. O desempenho prejudicado na codificação associativa de FN não familiares associado à redução ou inibição da atividade do giro frontal inferior esquerdo já foi documentado em estudos de neuroimagem funcional do envelhecimento normal e estudos de ETCC em adultos saudáveis.

Idosos saudáveis demonstraram ativação similar a adultos saudáveis no hipocampo, porém demonstram ativações significativamente inferiores no giro frontal inferior esquerdo e no giro frontal superior de ambos hemisférios (Sperling et al., 2003a). Idosos com comprometimento cognitivo leve amnésico também demonstraram redução da ativação no córtex frontal inferior e aumento da ativação do hipocampo direito, comparado a idosos saudáveis (Trivedi et al., 2008). Estudos de ETCC com adultos saudáveis mostraram que a estimulação do giro frontal inferior esquerdo durante a aprendizagem de FN não familiares melhorou o desempenho na recordação tardia destas informações (Matzen et al.; Pisoni et al., 2015), enquanto a estimulação do córtex temporal anterior esquerdo aumentou a ocorrência de erros de intrusão (Pisoni et al., 2015). Embora a relevância de regiões temporais anteriores esquerdas, incluindo o polo temporal, para a recuperação de nomes próprios familiares e não familiares associados a uma face, tenha sido demonstrada em estudos de neuroimagem funcional e lesão cerebral, a estimulação desta região por ETCC melhorou apenas a recordação de nomes famosos e não teve impacto na recuperação de nomes recém-aprendidos (Brédart, 2017). A ativação desta região no grupo LGFle pode estar associada a processos compensatórios desadaptativos por meio do recrutamento de outras regiões da rede neural envolvida nesta tarefa (Turkeltaub, 2019).

7.5 Comparação das diferenças de ativação cerebral na codificação associativa de faces e nomes entre os grupos

No que se refere à comparação das do padrão de ativação entre os grupos, esperou-se que o grupo LGFle apresentasse menor ativação que controles e que a redução do sinal *BOLD* estivesse associada com o pior desempenho na tarefa MRFN. Também foi esperado o aumento da resposta *BOLD* no grupo n-LGFle associado a um desempenho similar ao grupo controle na tarefa MRFN. Os mapas resultantes da análise de variância das respostas *BOLD* entre os três grupos revelaram ativações consistentes no cerebelo direito, radiação óptica, cápsula interna e tálamo esquerdos que sobreviveram ao ajuste pelo desempenho na MRFN. *Clusters* de ativação não sobreviventes ao ajuste pela covariável foram encontrados no giro fusiforme de ambos os hemisférios. O padrão de respostas *BOLD* no giro fusiforme foi significativamente inferior em ambos os grupos de pacientes AVCIs comparados aos controles. É provável que a comparação covariada represente melhor as diferenças entre os grupos, uma vez que está ajustada para diferenças de desempenho na tarefa de MRFN.

No que se refere ao *cluster* de ativação envolvendo o tálamo, cápsula interna e radiação óptica do hemisfério esquerdo, foi observada redução significativa das repostas *BOLD* em

ambos os grupos de pacientes AVCIs. A diminuição do sinal nesta região pode estar relacionada ao fenômeno de diáspise ipsilateral talâmica (DIT). Na fase crônica, a DIT ocorre via degeneração transneuronal (Dueling & Schmidt, 2017) corrompendo circuitos dos núcleos da base que têm o tálamo como hub principal (Obeso et al., 2014; Reidler et al., 2020). Embora a detecção de DIT fuja ao escopo do presente estudo, é possível considerar um possível impacto de alterações dos circuitos dos núcleos da base via redução da ativação no tálamo e da cápsula interna expressas por estes pacientes, bem como, a ausência de ativação do putâmen esquerdo em seus mapas médios.

No que concerne à ativação do cerebelo direito, foi verificado aumento significativo das respostas *BOLD* dos pacientes n-LGFle comparados aos controles. A análise discriminativa entre grupos revelou também que os pacientes n-LGFle apresentaram ativação significativamente maior que o grupo-controle e o grupo LGFle no giro frontal inferior esquerdo. Demonstraram, também, ativações superiores aos controles no cerebelo esquerdo, no giro pré-central direito e, bilateralmente, no giro occipital médio, cúneo, giro paracingular, cíngulo anterior, opérculo central e giro frontal inferior de ambos os hemisférios. Um possível mecanismo compensatório de neuroplasticidade pode explicar o aumento da ativação em regiões perilesionais e em áreas homólogas no hemisfério contralesional vista nos pacientes n-LGFle; dado que a reorganização cerebral via modificação sináptica e o brotamento axonal podem resultar no aumento da atividade nas vias neurais envolvidas em algum grau na regulação do comportamento. Além disso, essas mudanças podem ocorrer por toda a rede neural, não apenas em regiões estruturalmente conectadas com a lesão cerebral (Turkeltaub, 2019). A associação deste padrão de aumento de ativação cerebral associado à melhoria de desempenho em uma tarefa cognitiva já foi demonstrado em outros estudos com pacientes com lesão cerebral adquirida (Miotto et al., 2013; 2014; Fischer-Baum et al., 2017; Yi et al., 2019) e na análise preliminar com este grupo de pacientes (Batista et al., 2019a).

7.6 Correlações entre ativação cerebral na codificação associativa de faces e o desempenho na tarefa de memória de reconhecimento de pares de faces e nomes

Embora a análise da variância das respostas *BOLD* ajustada pela covariável tenha revelado diferenças de ativação relacionada à média de desempenho de cada grupo, na correlação, os *clusters* de ativação representam uma relação linear com o escore de desempenho. Ou seja, podem indicar se o aumento do sinal ou diminuição do sinal *BOLD* está relacionado com a melhora ou piora do desempenho. A análise de covariância revelou

correlação positiva entre o sinal *BOLD* e ativações no putâmen esquerdo, o que quer dizer que o aumento da ativação nesta região está relacionado à melhora do desempenho da tarefa MRFN nos três grupos. A ativação desta região também é observada na correlação entre o sinal *BOLD* e o desempenho no grupo-controle. Os núcleos da base, incluindo o putâmen, estão envolvidos na memória explícita e implícita, pois mantêm interação com o hipocampo. O putâmen influencia diretamente o hipocampo posterior, que, por sua vez, exerce influência direta na parte posterior do núcleo caudado (Seger et al., 2011). A ausência de sinal *BOLD* nesta região associada à diminuição do sinal no tálamo, a radiação óptica e a cápsula interna esquerdos pode sugerir, conforme supracitado, a ocorrência de DIT nos pacientes AVCIs que foi associada a prejuízos na MRFN na presença de lesão no GFIE.

O aumento da ativação no cerebelo direito, mais precisamente o Crus 1 e lobo VI, associado à melhoria de desempenho foram encontradas tanto em controles quanto nos pacientes LGFIE. Dados da literatura referem que estas regiões cerebelares estabelecem conexões com o córtex pré-frontal (Peterburs & Desmond, 2016) e estão envolvidas no manejo da sobrecarga da memória operacional (Stoodley et al., 2012; Ashida et al., 2019), no automonitoramento da tarefa (Peterburs & Desmond, 2016) e em processos linguísticos de integração semântica (Gatti et al., 2020). É possível que o recrutamento desta região durante a tarefa pelo grupo-controle esteja associado com o emprego de estratégias durante a etapa de codificação. Já nos pacientes LGFIE, o aumento da ativação pode expressar uma tentativa de restaurar a ineficiência comportamental provocada pela lesão no GFIE.

No córtex occipital, adultos saudáveis apresentaram a associação positiva em áreas de processamento visual primário, incluindo o cúneo e o desempenho na MRFN. O aumento da ativação nesta área pode estar relacionado ao maior engajamento da atenção e da memória operacional na etapa de codificação (Van Kerkoerle et al., 2017). Já a correlação negativa entre o aumento do sinal *BOLD* e a diminuição dos escores de desempenho na MRFN foi observada tanto no grupo LGFIE e n-LGFIE, e pode estar associada a mecanismos de neuroplasticidade desadaptativos. No grupo LGFIE, foi observado o aumento da ativação no giro occipital médio direito que faz parte da rede neural de reconhecimento visual envolvida na percepção de emoções faciais (Fusar-Poli et al., 2009). O aumento da atividade nesta região pode estar relacionado ao maior escaneamento visual para detecção dos estímulos, conforme evidenciado em estudos com pacientes com fobia social (Brühl et al., 2014). Ou seja, é possível que os pacientes LGFIE alocaram o seu foco atencional na discriminação das características físicas da face como estratégia de codificação falhando em realizar a codificação associativa do estímulo. O mapa médio de ativação no contraste FN novas vs. FN repetidas reforça esta suposição dado

que esses pacientes recrutaram mais regiões corticais occipitais e temporais inferiores na codificação do estímulo.

Uma relação negativa entre sinal *BOLD* e desempenho também foi observada no giro angular direito de pacientes n-LGFie, e no giro angular e supramarginal esquerdos dos pacientes LGFie. O aumento do sinal *BOLD* pode resultar de mecanismos de neuroplasticidade desadaptativa, pois envolveu o engajamento de áreas tipicamente envolvidas na etapa de recuperação da memória episódica (Rugg & King, 2018) sem estar associado à melhora da função. É possível que a ativação destas regiões seja resultado de mecanismos neuroplásticos envolvidos na resolução da díscrise e no engajamento de regiões secundárias, via competição sináptica, e seja uma tentativa de compensar a ineficiência da codificação associativa de faces e nomes. A relevância do recrutamento destas regiões como possíveis alvos de reorganização cerebral do hemisfério contralesional nestes pacientes foi demonstrada em estudo posterior de RMf, e treino mnemônico de estratégias de associação de faces e nomes com onze pacientes deste estudo (Batista et al., 2019b), no qual a eficiência do treino cognitivo de faces e nomes esteve associada com o aumento do sinal *BOLD* no giro angular, giro supramarginal, córtex parietal superior, sulco intraparietal, sulco intraparietal anterior e na porção superior do córtex occipital do hemisfério direito.

A relevância do GFie *pars triangularis* para a codificação associativa de FN foi demonstrada por meio da correlação positiva entre o aumento do sinal *BOLD* nesta região e o desempenho na MRFN. O aumento da ativação, observada apenas no grupo-controle, está associada tanto a componentes estratégicos verbais (Kirchhoff & Buckner, 2006) quanto a processos associativos, e de manutenção e recuperação de aspectos relevantes da informação (Blumenfeld et al., 2011) durante a etapa de codificação associativa. A importância e especificidade desta região para a codificação associativa de FN é reforçada pelo pior desempenho dos pacientes LGFie e pelo aumento das ativações em áreas contralesionais e perilesionais dos pacientes n-LGFie para compensar a alteração na rede neural envolvida neste processo. Dois *clusters* de ativação, um em regiões inferiores envolvendo o giro frontal inferior *pars triangularis*, o giro frontal médio e polo frontal, e outro em áreas superiores envolvendo o giro frontal superior e polo frontal do hemisfério direito, foram negativamente correlacionados com o desempenho quando considerado o contraste FN novos > FN repetidos. Esta relação negativa pode sugerir a presença de processos desadaptativos de inibição inter-hemisférica, que é observada em áreas homólogas que, tipicamente, eram inibidas pela área de infarto em que o aumento da ativação impede a tentativa de processamento do comportamento via tecido perilesional (Turkeltaub, 2019). Evidências que suportem a teoria da desinibição

inter-hemisférica desadaptativa são controversas, e alguns estudos falharam em encontrar padrões preditores deste fenômeno (Turkeltaub, 2019), levantando dúvidas acerca de seu papel nas sequelas cognitivas do AVCI. É possível que a correlação negativa encontrada neste estudo para estas regiões encontradas esteja associada a uma assimetria hemisférica do sinal *BOLD* em alguns pacientes que tiveram um pior desempenho, dado que ativações nestas regiões não estiveram ativadas no contraste FN novos > FN repetidos no mapa probabilístico das médias do sinal *BOLD* ajustada pelo desempenho nestes pacientes.

7.7 Limitações do estudo

A amostra do presente estudo foi constituída por 24 pacientes AVCIs, sendo 11 com lesão no GFIE e 13 sem lesão no GFIE. Apesar de a amostra ser considerada pequena, ela foi selecionada por meio de um critério muito específico e com vários fatores de exclusão, o que, somada à baixa prevalência de AVCIs em idade adulta, limita o número de participantes do estudo. Entretanto, os critérios de seleção adotados permitem a análise de uma amostra um pouco mais consistente. Outra limitação importante reside na variabilidade da área de lesão isquêmica, que constitui um viés muito difícil de controlar. O uso das máscaras de lesão individual para a anular a área do infarto em cada cérebro individualmente, ao invés de utilizar uma máscara de lesão de grupo, permitiu uma análise do sinal mais aproximada à variabilidade da lesão cerebral. Cabe salientar que o método de RMf no AVCI mede a atividade de regiões cerebrais preservadas após o infarto e o impacto indireto da lesão por meio das alterações neurobiológicas provocadas pelo infarto e por mecanismos de neuroplasticidade envolvidos na reorganização cerebral e pelas experiências que o sujeito mantém com o ambiente (Turkeltaub, 2019). A ausência de resultados sobreviventes ao limiar estatístico da ativação para comparação de grupos no contraste FN novos vs. FN repetidos pode estar associada tanto à variabilidade inerente ao AVCI quanto ao tamanho da amostra, que tem um paciente a menos no grupo LGFIE do que o sugerido pela avaliação de poder estatístico via fMRI Power. É possível que estudos multicêntricos prospectivos permitam a avaliação de uma casuística mais expressiva que permita a melhor compreensão de perfis específicos de lesão no AVCI. Apesar destas limitações, foi possível observar um padrão consistente de resultados utilizando um o limiar estatístico de $Z= 3,1$ com correção FWE para comparações múltiplas no nível de significância de 0,05 (Eklund et al., 2016).

8 CONCLUSÕES

8 CONCLUSÕES

Os resultados deste estudo sugerem que pacientes LGFie apresentam um prejuízo de memória associativa não associado a um déficit linguístico aparente ou de memória episódica verbal. Apesar de possuírem o hipocampo e estruturas mesiais temporais preservadas e recrutá-las durante a codificação associativa de FN, estes pacientes não conseguiram fazer vínculos associativos entre duas informações não relacionadas para formar um conceito único, o que dificultou a sua recordação posterior (Naveh-Benjamin, 2000); ou seja, falharam em recrutar os componentes associativos e estratégicos envolvidos na etapa de codificação (Shing et al., 2008). A presença de prejuízos significativos na memória operacional auditivo-verbal pode ter prejudicado a organização e manipulação da informação na memória imediata via memória semântica e a elaboração de relações contextuais entre as informações. Além disso, estes pacientes apresentaram prejuízos expressivos nas funções atencionais envolvendo processos automáticos, e processos controlados de seletividade e alternância do foco da atenção; o que pode sugerir um possível impacto da lesão no GFie na rede dorsal de atenção, que, por sua vez, está envolvida nos processos de codificação de memória (Kim, 2015). Déficits no alentecimento da velocidade do processamento de informações e de atenção sustentada foram observados em ambos os pacientes AVCIs, o que já era esperado devido à presença de lesão cerebral, entretanto, a presença deste prejuízo não prejudicou de forma consistente a performance de pacientes n-LGFie na codificação associativa de FN e na recordação posterior da informação. Estes pacientes apresentaram escores sugestivos de déficits em medidas atencionais, mas o seu prejuízo não suscitou discrepâncias de desempenho clinicamente significativas. Os prejuízos de atenção e das funções executivas, mais pronunciados em pacientes LGFie, podem estar associadas a alterações da rede dorsal de atenção recrutada para o desempenho destas tarefas. Esta hipótese poderá ser endereçada em estudos futuros envolvendo a análise de conectividade funcional em repouso destes pacientes e sua respectiva correlação com os escores padronizados destes instrumentos.

As discrepâncias no perfil de ativação entre os grupos tanto reforçam a relevância do GFie para codificação associativa quanto demonstram que mecanismos de reorganização cerebral adaptativos ou desadaptativos podem coexistir em um mesmo grupo de pacientes dada a heterogeneidade clínica do AVCI. Dentre as regiões que tiveram associação com o desempenho na MRFN, as ativações no GFie foram as mais relevantes para a codificação associativa eficiente, o que não ocorreu com as outras regiões que tiveram correlação negativa ou positiva com o desempenho na MRFN, como, por exemplo o cerebelo direito, o aumento da

ativação desta região nos pacientes LGFie não teve impacto na média de desempenho deste grupo, bem como, o putâmen esquerdo, a ausência de ativação nesta região, em ambos os grupos de pacientes AVCIs, não prejudicou o desempenho no grupo n-LGFie a despeito da presença da DIT. Ademais, foi observada ativação bilateral no hipocampo dos três grupos, o que reforça a importância da ativação no GFie para codificação associativa de FN, dado que a ativação no hipocampo nos pacientes LGFie não foi suficiente para compensar o desempenho ineficiente destes pacientes na tarefa MRFN.

No que diz respeito ao impacto da lesão isquêmica, as diferenças na redução do número de ativações em áreas pré-frontais observadas entre os grupos de pacientes AVCIs refletem a variabilidade da lesão e mecanismos neurais de diátese funcional dinâmica. A redução da resposta *BOLD* foi mais expressiva no grupo LGFie em que ativações sugestivas de processos de reorganização cerebral foram observadas apenas nas correlações do desempenho com a média de ativação. Neste grupo, foi verificada a ocorrência de reorganização cerebral desadaptativa pelo aumento da ativação em regiões (i.e., córtex parietal inferior esquerdo) da rede de recordação da memória associativa em alguns pacientes, assim como, mecanismos compensatórios adaptativos observados pelo aumento da ativação perilesional do giro frontal médio e giro pré-central esquerdo associado à melhora de desempenho. Já nos pacientes n-LGFie mecanismos neuroplásticos compensatórios adaptativos, puderam ser observados em nível de comparação de grupos por meio do aumento de ativações em regiões perilesionais e contralesionais homólogas associadas a um desempenho similar aos controles na tarefa MRFN. Entretanto, mecanismos neuroplásticos desadaptativos foram observados no nível individual de correlações com o aumento desproporcional do sinal *BOLD* em regiões frontais e parietais do hemisfério contralesional em comparação ao hemisfério ipsilesional, que podem estar associados à desinibição inter-hemisférica desadaptativa. Os achados de DIT, desinibição inter-hemisférica e as evidências do recrutamento compensatório de regiões perilesionais e contralesionais poderão ser mais bem compreendidos por meio de análises futuras de conectividade funcional na tarefa e conectividade estrutural que estão sendo realizadas pelo nosso grupo de pesquisa e fogem ao escopo deste projeto. Concluindo, os achados do presente estudo reforçam o papel do GFie no controle cognitivo de processos mnemônicos que permitem que a informação seja codificada de modo estratégico e que contribuem para o aprendizado de informações complexas na ausência de um déficit de memória profundo, ou seja, na ausência do comprometimento do hipocampo.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Abbott LF, Nelson SB. Synaptic plasticity: taming the beast. *Nat Neurosci.* 2000 Nov;3 Suppl:1178-83. doi: 10.1038/81453.
2. Abreu N, Lima C, Siquara GW, Wyzykowski A, Fonseca MS. Memória. In: Mallosy-Diniz LF, Fuentes D, Mattos P, Abreu N (Eds.). *Avaliação neuropsicológica.* 2 ed. Porto Alegre: Artmed; 2018. p. 74-82.
3. Achim AM, Lepage M. Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Cogn Neurosci.* 2005 Apr;17(4):652-67. doi: 10.1162/0898929053467578.
4. Adamovich BL, Gualberto G, Roberts T, Haut MW, Gutmann L. Teaching NeuroImages: amnesia due to fornix infarction. *Neurology.* 2009 Oct 27;73(17):e86. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181bd80af.
5. Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, Marsh EE 3rd. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke.* 1993 Jan;24(1):35-41. doi: 10.1161/01.str.24.1.35.
6. Addis DR, McAndrews MP. Prefrontal and hippocampal contributions to the generation and binding of semantic associations during successful encoding. *Neuroimage.* 2006 Dec;33(4):1194-206. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.039.
7. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bull World Health Organ.* 1980;58(1):113-30.
8. Amaro E Jr, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn.* 2006 Apr;60(3):220-32. doi: 10.1016/j.bandc.2005.11.009.
9. Amuluru K, Filippi CG, Lignelli A. Acute Amnesia due to Isolated Mammillary Body Infarct. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2015 Oct;24(10):e303-5. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.06.038.
10. Andersen SM, Rapcsak SZ, Beeson PM. Cost function masking during normalization of brains with focal lesions: still a necessity? *Neuroimage.* 2010 Oct 15;53(1):78-84. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.003.
11. Ashida R, Cerminara NL, Edwards RJ, Apps R, Brooks JCW. Sensorimotor, language, and working memory representation within the human cerebellum. *Hum Brain Mapp.* 2019 Nov 1;40(16):4732-4747. doi: 10.1002/hbm.24733.
12. Ayerbe L, Ayis S, Crichton S, Wolfe CD, Rudd AG. The natural history of depression up to 15 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke.* 2013 Apr;44(4):1105-10. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.679340.

13. Azouvi P, Samuel C, Louis-Dreyfus A, Bernati T, Bartolomeo P, Beis JM, Chokron S, Leclercq M, Marchal F, Martin Y, De Montety G, Olivier S, Perennou D, Pradat-Diehl P, Prairial C, Rode G, Siéroff E, Wiart L, Rousseaux M; French Collaborative Study Group on Assessment of Unilateral Neglect (GEREN/GRECO). Sensitivity of clinical and behavioural tests of spatial neglect after right hemisphere stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002 Aug;73(2):160-6. doi: 10.1136/jnnp.73.2.160.
14. Badre D, Wagner AD. Left ventrolateral prefrontal cortex and the cognitive control of memory. *Neuropsychologia*. 2007 Oct 1;45(13):2883-901. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.015.
15. Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM, Parag V, Senior H. Attention deficits after incident stroke in the acute period: frequency across types of attention and relationships to patient characteristics and functional outcomes. *Top Stroke Rehabil*. 2010 Nov-Dec;17(6):463-76. doi: 10.1310/tsr1706-463.
16. Barker-Collo S, Starkey N, Lawes CM, Feigin V, Senior H, Parag V. Neuropsychological profiles of 5-year ischemic stroke survivors by Oxfordshire stroke classification and hemisphere of lesion. *Stroke*. 2012 Jan;43(1):50-5. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.627182.
17. Batista AX, Bazán PR, Conforto AB, Martins MDGM, Hoshino M, Simon SS, Hampstead B, Figueiredo EG, Castro MP, Michelan D, Amaro E Jr, Miotto EC. Resting state functional connectivity and neural correlates of face-name encoding in patients with ischemic vascular lesions with and without the involvement of the left inferior frontal gyrus. *Cortex*. 2019a;113:15-28. doi: 10.1016/j.cortex.2018.11.016.
18. Batista AX, Bazán PR, Conforto AB, da Graça MM, Simon SS, Hampstead B, Figueiredo EG, Miotto EC. Effects of mnemonic strategy training on brain activity and cognitive functioning of left-hemisphere ischemic stroke patients. *Neural Plasticity*, 2019b;1:1-16. doi: 10.1155/2019/4172569.
19. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. *Clin Psychol Rev*. 1988;8(1):77-100. doi: 10.1016/0272-7358(88)90050-5.
20. Benedict RHB. Brief visuospatial memory test revised™. Psychological Assessment Resource. 1997.
21. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Chiuve SE, Cushman M, Delling FN, Deo R, de Ferranti SD, Ferguson JF, Fornage M, Gillespie C, Isasi CR, Jiménez MC, Jordan LC, Judd SE, Lackland D, Lichtman JH, Lisabeth L, Liu S, Longenecker CT, Lutsey PL, Mackey JS, Matchar DB, Matsushita K, Mussolino ME, Nasir K, O'Flaherty M, Palaniappan LP, Pandey A, Pandey DK, Reeves MJ, Ritchey MD, Rodriguez CJ, Roth GA, Rosamond WD, Sampson UKA, Satou GM, Shah SH, Spartano NL, Tirschwell DL, Tsao CW, Voeks JH, Willey JZ, Wilkins JT, Wu JH, Alger HM, Wong SS, Muntner P; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2018 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018 Mar 20;137(12):e67-e492. doi: 10.1161/CIR.0000000000000558.

22. Benjamini Y, Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J Royal Statist Soc Ser B: Methodol.* 1995;57(1):289-300. doi: 10.2307/2346101.
23. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer JW, Boyd LA, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: The Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable taskforce. *Int J Stroke.* 2017 Jul;12(5):444-50. doi: 10.1177/1747493017711816.
24. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, Ward NS, Wolf SL, Borschmann K, Krakauer JW, Boyd LA, Carmichael ST, Corbett D, Cramer SC. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the stroke recovery and rehabilitation roundtable taskforce. *Neurorehabil Neural Repair.* 2017 Sep;31(9):793-9. doi: 10.1177/1545968317732668.
25. Berthier ML. Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs Aging.* 2005;22(2):163-82. doi: 10.2165/00002512-200522020-00006.
26. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. 1994; *Arq Neuro-Psiquiatr.* 52(1):1-7. doi: 10.1590/S0004-282X1994000100001.
27. Birn RM, Kenworthy L, Case L, Caravella R, Jones TB, Bandettini PA, Martin A. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage.* 2010 Jan 1;49(1):1099-107. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.036.
28. Blumenfeld RS, Parks CM, Yonelinas AP, Ranganath C. Putting the pieces together: the role of dorsolateral prefrontal cortex in relational memory encoding. *J Cogn Neurosci.* 2011 Jan;23(1):257-65. doi: 10.1162/jocn.2010.21459.
29. Blumenfeld RS, Ranganath C. Dorsolateral prefrontal cortex promotes long-term memory formation through its role in working memory organization. *J Neurosci.* 2006 Jan 18;26(3):916-25. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2353-05.2006.
30. Blumenfeld RS, Ranganath C. Prefrontal cortex and long-term memory encoding: an integrative review of findings from neuropsychology and neuroimaging. *Neuroscientist.* 2007 Jun;13(3):280-91. doi: 10.1177/1073858407299290.
31. Bonilha L, Gleichgerrcht E, Nesland T, Rorden C, Fridriksson J. Success of Anomia Treatment in Aphasia Is Associated With Preserved Architecture of Global and Left Temporal Lobe Structural Networks. *Neurorehabil Neural Repair.* 2016 Mar;30(3):266-79. doi: 10.1177/1545968315593808.
32. Boyd LA, Hayward KS, Ward NS, Stinear CM, Rosso C, Fisher RJ, Carter AR, Leff AP, Copland DA, Carey LM, Cohen LG, Basso DM, Maguire JM, Cramer SC. Biomarkers of stroke recovery: Consensus-based core recommendations from the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable. *Int J Stroke.* 2017 Jul;12(5):480-493. doi: 10.1177/1747493017714176.

33. Brandt J, Benedict RHB. Hopkins verbal learning test revised. Administration manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources. 2001.
34. Brédart S. The cognitive psychology and neuroscience of naming people. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017 Dec;83:145-154. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.10.008.
35. Brett M, Leff AP, Rorden C, Ashburner J. Spatial normalization of brain images with focal lesions using cost function masking. *Neuroimage.* 2001 Aug;14(2):486-500. doi: 10.1006/nimg.2001.0845.
36. Brühl AB, Delsignore A, Komossa K, Weidt S. Neuroimaging in social anxiety disorder - a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Nov;47:260-80. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.003.
37. Weaver NA, Kuijf HJ, Aben HP, Abrigo J, Bae HJ, Barbay M, Best JG, Bordet R, Chappell FM, Chen CPLH, Dondaine T, van der Giessen RS, Godefroy O, Gyanwali B, Hamilton OKL, Hilal S, Huenges Wajer IMC, Kang Y, Kappelle LJ, Kim BJ, Köhler S, de Kort PLM, Koudstaal PJ, Kuchcinski G, Lam BYK, Lee BC, Lee KJ, Lim JS, Lopes R, Makin SDJ, Mendyk AM, Mok VCT, Oh MS, van Oostenbrugge RJ, Roussel M, Shi L, Staals J, Del C Valdés-Hernández M, Venketasubramanian N, Verhey FRJ, Wardlaw JM, Werring DJ, Xin X, Yu KH, van Zandvoort MJE, Zhao L, Biesbroek JM, Biessels GJ. Strategic infarct locations for post-stroke cognitive impairment: a pooled analysis of individual patient data from 12 acute ischaemic stroke cohorts. *Lancet Neurol.* 2021 Jun;20(6):448-459. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00060-0.
38. Campanholo KR, Boa INF, Hodroj FC, Guerra GRB, Miotto EC, de Lucia MCS. Impact of sociodemographic variables on executive functions. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(1):62-8. doi: 10.1590/1980-57642016DN11-010010.
39. Campanholo KR, Romão MA, Machado MAR, Serrao VT, Coutinho DGC, Benute GRG, Miotto EC, de Lucia MCS. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. *Dement Neuropsychol.* 2014 Jan-Mar;8(1):26-31. doi: 10.1590/S1980-57642014DN81000005.
40. Caplan LR, Liebeskind DS. Caplan's stroke: a clinical approach. In: Caplan LR (Ed.). *Caplan's stroke: a clinical approach.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009. p. 22.
41. Carmichael ST. Plasticity of cortical projections after stroke. *Neuroscientist.* 2003 Feb;9(1):64-75. doi: 10.1177/1073858402239592.
42. Carmichael ST, Tatsukawa K, Katsman D, Tsuyuguchi N, Kornblum HI. Evolution of diaschisis in a focal stroke model. *Stroke.* 2004 Mar;35(3):758-63. doi: 10.1161/01.STR.0000117235.11156.55.
43. Carrera E, Tononi G. Diaschisis: past, present, future. *Brain.* 2014 Sep;137(Pt 9):2408-22. doi: 10.1093/brain/awu101.
44. Cepeda NJ, Blackwell KA, Munakata Y. Speed isn't everything: complex processing speed measures mask individual differences and developmental changes in executive control. *Dev Sci.* 2013 Mar;16(2):269-286. doi: 10.1111/desc.12024.

45. Cochrane A, Simmering V, Green CS. Fluid intelligence is related to capacity in memory as well as attention: Evidence from middle childhood and adulthood. *PLoS One*. 2019 Aug 22;14(8):e0221353. doi: 10.1371/journal.pone.0221353.
46. Cohen G. Why is it difficult to put names to faces? *Br J Psychol*. 1990;81(3):287-97. doi: 10.1111/J.2044-8295.1990.TB02362.X.
47. Corballis MC. Left brain, right brain: facts and fantasies. *PLoS Biol*. 2014 Jan;12(1):e1001767. doi: 10.1371/journal.pbio.1001767.
48. Cramer SC, Riley JD. Neuroplasticity and brain repair after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2008 Feb;21(1):76-82. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f36cb6.
49. Crinion J, Ashburner J, Leff A, Brett M, Price C, Friston K. Spatial normalization of lesioned brains: performance evaluation and impact on fMRI analyses. *Neuroimage*. 2007 Sep 1;37(3):866-75. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.065.
50. Crinion JT, Leff AP. Recovery and treatment of aphasia after stroke: functional imaging studies. *Curr Opin Neurol*. 2007 Dec;20(6):667-73. doi: 10.1097/WCO.0b013e3282f1c6fa.
51. Cunha JA. Escalas Beck - Manual [Beck Inventory - Manual]. São Paulo: Casa do Psicólogo. 2001. 171p.
52. Davachi L. Item, context and relational episodic encoding in humans. *Curr Op Neurobiol*. 2006;16(6):693-700. doi: 10.1016/J.CONB.2006.10.012.
53. Davachi L, Wagner AD. Hippocampal contributions to episodic encoding: insights from relational and item-based learning. *J Neurophysiol*. 2002 Aug;88(2):982-90. doi: 10.1152/jn.2002.88.2.982.
54. de Chastelaine M, Mattson JT, Wang TH, Donley BE, Rugg MD. The relationships between age, associative memory performance, and the neural correlates of successful associative memory encoding. *Neurobiol Aging*. 2016 Jun;42:163-76. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.03.015.
55. De Reuck J, Decoo D, Lemahieu I, Strijckmans K, Goethals P, Van Maele G. Ipsilateral thalamic diaschisis after middle cerebral artery infarction. *J Neurol Sci*. 1995 Dec;134(1-2):130-5. doi: 10.1016/0022-510x(95)00229-2.
56. Delavaran H, Jönsson AC, Lökvist H, Iwarsson S, Elmståhl S, Norrving B, Lindgren A. Cognitive function in stroke survivors: A 10-year follow-up study. *Acta Neurol Scand*. 2017 Sep;136(3):187-194. doi: 10.1111/ane.12709.
57. Derdeyn CP, Powers WJ, Grubb RL Jr. Hemodynamic effects of middle cerebral artery stenosis and occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1998 Sep;19(8):1463-9.
58. Dickerson BC, Eichenbaum H. The episodic memory system: neurocircuitry and disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):86-104. doi: 10.1038/npp.2009.126.

59. Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke. *Nat Rev Neurol*. 2011 Feb;7(2):76-85. doi: 10.1038/nrneurol.2010.200.
60. Duering M, Schmidt R. Remote changes after ischaemic infarcts: a distant target for therapy? *Brain*. 2017 Jul 1;140(7):1818-1820. doi: 10.1093/brain/awx135.
61. Duncan J, Chylinski D, Mitchell DJ, Bhandari A. Complexity and compositionality in fluid intelligence. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017 May 16;114(20):5295-5299. doi: 10.1073/pnas.1621147114.
62. Edds MV. Collateral nerve regeneration. *Quarterly Rev Biol*. 1953;28(3):260-76. doi: 10.1086/399699
63. Eichenbaum H, Yonelinas AP, Ranganath C. The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*. 2007;30:123-52. doi: 10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328.
64. Ekker MS, Boot EM, Singhal AB, Tan KS, Dobbie S, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Epidemiology, aetiology, and management of ischaemic stroke in young adults. *Lancet Neurol*. 2018 Sep;17(9):790-801. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30233-3.
65. Eklund A, Nichols TE, Knutsson H. Cluster failure: Why fMRI inferences for spatial extent have inflated false-positive rates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Jul 12;113(28):7900-5. doi: 10.1073/pnas.1602413113.
66. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol*. 2004 Nov;3(11):663-72. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00906-8.
67. Feigin VL, Stark BA, Johnson CO, Roth GA, Bisignano C, Abady GG, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abd-Allah F, Abedi V, Abualhasan A, Abu-Rmeileh NME, Abushouk AI, Adebayo OM, Agarwal G, Agasthi P, Ahinkorah BO, Ahmad S, Ahmadi S, Murray CJL. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Neurol*. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
68. Ferro JM. Hyperacute cognitive stroke syndromes. *J Neurol*. 2001 Oct;248(10):841-9. doi: 10.1007/s004150170067.
69. Fischer-Baum S, Jang A, Kajander D. The Cognitive Neuroplasticity of Reading Recovery following Chronic Stroke: A Representational Similarity Analysis Approach. *Neural Plast*. 2017;2017:2761913. doi: 10.1155/2017/2761913.
70. FMRIB. FMRIB Software Library v6.0. Centre for Functional MRI of Brain, Analysis Group, Oxford, UK. Available from: <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>
71. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

72. Franzmeier N, Caballero MÁA, Taylor ANW, Simon-Vermot L, Buerger K, Ertl-Wagner B, Mueller C, Catak C, Janowitz D, Baykara E, Gesierich B, Duering M, Ewers M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Resting-state global functional connectivity as a biomarker of cognitive reserve in mild cognitive impairment. *Brain Imaging Behav.* 2017a Apr;11(2):368-382. doi: 10.1007/s11682-016-9599-1.
73. Franzmeier N, Duering M, Weiner M, Dichgans M, Ewers M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Left frontal cortex connectivity underlies cognitive reserve in prodromal Alzheimer disease. *Neurology.* 2017b Mar 14;88(11):1054-1061. doi: 10.1212/WNL.0000000000003711.
74. Franzmeier N, Hartmann J, Taylor ANW, Araque-Caballero MÁ, Simon-Vermot L, Kambeitz-Ilankovic L, Bürger K, Catak C, Janowitz D, Müller C, Ertl-Wagner B, Stahl R, Dichgans M, Duering M, Ewers M. The left frontal cortex supports reserve in aging by enhancing functional network efficiency. *Alzheimers Res Ther.* 2018a Mar 6;10(1):28. doi: 10.1186/s13195-018-0358-y.
75. Fridriksson J, den Ouden DB, Hillis AE, Hickok G, Rorden C, Basilakos A, Yourganov G, Bonilha L. Anatomy of aphasia revisited. *Brain.* 2018 Mar 1;141(3):848-862. doi: 10.1093/brain/awx363.
76. Fridriksson J, Richardson JD, Fillmore P, Cai B. Left hemisphere plasticity and aphasia recovery. *Neuroimage.* 2012 Apr 2;60(2):854-63. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.057.
77. Fusar-Poli P, Placentino A, Carletti F, Landi P, Allen P, Surguladze S, Benedetti F, Abbamonte M, Gasparotti R, Barale F, Perez J, McGuire P, Politi P. Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2009 Nov;34(6):418-32.
78. Gahn G. Stroke syndromes. In: von Kummer R, Back T. (Eds.). *Magnetic resonance imaging in ischemic stroke.* New York: Springer; 2006. p. 3-16.
79. Gatti D, Van Vugt F, Vecchi T. A causal role for the cerebellum in semantic integration: a transcranial magnetic stimulation study. *Sci Rep.* 2020 Oct 23;10(1):18139. doi: 10.1038/s41598-020-75287-z.
80. Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR. *Neurociência cognitiva: a biologia da mente.* Porto Alegre: Artmed, 2006. 768p.
81. Glikmann-Johnston Y, Oren N, Hendler T, Shapira-Lichter I. Distinct functional connectivity of the hippocampus during semantic and phonemic fluency. *Neuropsychologia.* 2015 Mar;69:39-49. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.031.
82. Grefkes C, Fink GR. Recovery from stroke: current concepts and future perspectives. *Neurol Res Pract.* 2020 Jun 16;2:17. doi: 10.1186/s42466-020-00060-6.
83. Greve A, Henson R. What we have learned about memory from neuroimaging. In: Addis DR, Barense M, Duarte A. (Eds.). *The Wiley handbook on the cognitive neuroscience of memory.* Nova Jersey: Wiley Blackwell, 2015. p. 1-20.

84. Grewal RP. Severe amnesia following a unilateral temporal lobe stroke. *J Clin Neurosci*. 2003 Jan;10(1):102-4. doi: 10.1016/s0967-5868(02)00278-3.
85. Grogan A, Green DW, Ali N, Crinion JT, Price CJ. Structural correlates of semantic and phonemic fluency ability in first and second languages. *Cereb Cortex*. 2009 Nov;19(11):2690-8. doi: 10.1093/cercor/bhp023. Epub 2009 Mar 17.
86. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1017-25. doi: 10.1111/ijvs.12357.
87. Hagen K, Ehlis AC, Haeussinger FB, Heinzl S, Dresler T, Mueller LD, Herrmann MJ, Fallgatter AJ, Metzger FG. Activation during the Trail Making Test measured with functional near-infrared spectroscopy in healthy elderly subjects. *Neuroimage*. 2014 Jan 15;85 Pt 1:583-91. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.09.014.
88. Hampstead BM, Stringer AY, Stilla RF, Deshpande G, Hu X, Moore AB, Sathian K. Activation and effective connectivity changes following explicit-memory training for face-name pairs in patients with mild cognitive impairment: a pilot study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2011 Mar-Apr;25(3):210-22. doi: 10.1177/1545968310382424.
89. Haxby JV, Hoffman EA, Gobbini MI. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun;4(6):223-233. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01482-0.
90. Hendrik Bas van Niftrik C, Sebök M, Muscas G, Piccirelli M, Serra C, Krayenbühl N, Pangalu A, Bozinov O, Luft A, Stippich C, Regli L, Fierstra J. Characterizing ipsilateral thalamic diaschisis in symptomatic cerebrovascular steno-occlusive patients. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Mar;40(3):563-573. doi: 10.1177/0271678X19830532.
91. Hillis AE, Beh YY, Sebastian R, Breining B, Tippett DC, Wright A, Saxena S, Rorden C, Bonilha L, Basilakos A, Yourganov G, Fridriksson J. Predicting recovery in acute poststroke aphasia. *Ann Neurol*. 2018 Mar;83(3):612-622. doi: 10.1002/ana.25184.
92. Hirose S, Chikazoe J, Watanabe T, Jimura K, Kunimatsu A, Abe O, Ohtomo K, Miyashita Y, Konishi S. Efficiency of go/no-go task performance implemented in the left hemisphere. *J Neurosci*. 2012 Jun 27;32(26):9059-65. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0540-12.2012.
93. Hochstenbach J, Mulder T, van Limbeek J, Donders R, Schoonderwaldt H. Cognitive decline following stroke: a comprehensive study of cognitive decline following stroke. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998 Aug;20(4):503-17. doi: 10.1076/jcen.20.4.503.1471.
94. Hoffman EA, Haxby JV. Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. *Nat Neurosci*. 2000 Jan;3(1):80-4. doi: 10.1038/71152.
95. Hope TM, Seghier ML, Leff AP, Price CJ. Predicting outcome and recovery after stroke with lesions extracted from MRI images. *Neuroimage Clin*. 2013 Mar 22;2:424-33. doi: 10.1016/j.nicl.2013.03.005.

96. Hosking SG, Marsh NV, Friedman PJ. Depression at 3 months poststroke in the elderly: predictors and indicators of prevalence. 2010;7(4):205-16.
97. Huang Y, Su L, Ma Q. The Stroop effect: an activation likelihood estimation meta-analysis in healthy young adults. *Neurosci Letters*. 2020;716(5472):134683. doi: 10.1016/j.neulet.2019.134683
98. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging*. 2^a ed. Massachusetts: Sinauer Associates, Inc; 2009. 510p.
99. Hyndman D, Pickering RM, Ashburn A. The influence of attention deficits on functional recovery post stroke during the first 12 months after discharge from hospital. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 Jun;79(6):656-63. doi: 10.1136/jnnp.2007.125609.
100. Ito KL, Kumar A, Zavaliangos-Petropulu A, Cramer SC, Liew SL. Pipeline for Analyzing Lesions After Stroke (PALS). *Front Neuroinform*. 2018 Sep 24;12:63. doi: 10.3389/fninf.2018.00063.
101. James JS, Rajesh P, Chandran AV, Kesavadas C. fMRI paradigm designing and post-processing tools. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Jan;24(1):13-21. doi: 10.4103/0971-3026.130686.
102. Jenkinson M, Bannister P, Brady M, Smith S. Improved optimization for the robust and accurate linear registration and motion correction of brain images. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):825-41. doi: 10.1016/s1053-8119(02)91132-8.
103. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *Neuroimage*. 2012;62(2):782-90. doi: 10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.09.015.
104. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal*. 2001 Jun;5(2):143-56. doi: 10.1016/s1361-8415(01)00036-6.
105. Ji R, Schwamm LH, Pervez MA, Singhal AB. Ischemic stroke and transient ischemic attack in young adults: risk factors, diagnostic yield, neuroimaging, and thrombolysis. *JAMA Neurol*. 2013 Jan;70(1):51-7. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.575.
106. Johansson MB, Carlsson M, Sonnander K. Communication difficulties and the use of communication strategies: from the perspective of individuals with aphasia. *Int J Lang Commun Disord*. 2012 Mar-Apr;47(2):144-55. doi: 10.1111/j.1460-6984.2011.00089.x.
107. Johnson CO, Nguyen M, Roth GA, Nichols E, Alam T, Abate D, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abraha HN, Abu-Rmeileh NM, Adebayo OM, Adeoye AM, Agarwal G, Agrawal S, Aichour AN, Aichour I, Aichour MTE, Alahdab F, Ali R, Murray CJL. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 May;18(5):439-458. doi: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
108. Jokinen H, Melkas S, Ylikoski R, Pohjasvaara T, Kaste M, Erkinjuntti T, Hietanen M. Post-stroke cognitive impairment is common even after successful clinical recovery. *Eur J Neurol*. 2015 Sep;22(9):1288-94. doi: 10.1111/ene.12743.

109. Kamp SM, Zimmer HD. Contributions of attention and elaboration to associative encoding in young and older adults. *Neuropsychologia*. 2015 Aug;75:252-64. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.06.026.
110. Kim H. Encoding and retrieval along the long axis of the hippocampus and their relationships with dorsal attention and default mode networks: The HERNET model. *Hippocampus*. 2015 Apr;25(4):500-10. doi: 10.1002/hipo.22387.
111. Kim H. Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: a meta-analysis of 74 fMRI studies. *Neuroimage*. 2011;54(3):2446-61. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.09.045.
112. Kiran S, Thompson CK. Neuroplasticity of Language Networks in Aphasia: Advances, Updates, and Future Challenges. *Front Neurol*. 2019 Apr 2;10:295. doi: 10.3389/fneur.2019.00295.
113. Kirshhoff BA, Buckner RL. Functional-anatomic correlates of individual differences in memory. *Neuron*. 2006 Jul 20;51(2):263-74. doi: 10.1016/j.neuron.2006.06.006.
114. Kirshhoff BA, Gordon BA, Head D. Prefrontal gray matter volume mediates age effects on memory strategies. *Neuroimage*. 2014 Apr 15;90:326-34. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.052.
115. Kirkwood BR, Sterne J. *Essential medical statistics*. 2nd ed. Nova Jersey: Blackwell Science. 2006. 201p.
116. Kirwan CB, Stark CE. Medial temporal lobe activation during encoding and retrieval of novel face-name pairs. *Hippocampus*. 2004;14(7):919-30. doi: 10.1002/hipo.20014.
117. Kitagawa K. CREB and cAMP response element-mediated gene expression in the ischemic brain. *FEBS J*. 2007 Jul;274(13):3210-7. doi: 10.1111/j.1742-4658.2007.05890.x.
118. Klamer S, Milian M, Erb M, Rona S, Lerche H, Ethofer T. Face-name association task reveals memory networks in patients with left and right hippocampal sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2017 Jan 22;14:174-182. doi: 10.1016/j.nicl.2017.01.021.
119. Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, Boeve BF, Pankratz VS, Cha RH, Tangalos EG, Ivnik RJ, Petersen RC. Association of prior stroke with cognitive function and cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):614-9. doi: 10.1001/archneurol.2009.30.
120. Kormas C, Zalonis I, Evdokimidis I, Kapaki E, Potagas C. Face-name associative memory performance among cognitively healthy individuals, individuals with subjective memory complaints, and patients with a diagnosis of aMCI. *Front Psychol*. 2020 Sep 9;11:2173. doi: 10.3389/fpsyg.2020.02173.
121. Kostić S, Pasovski V, Krsmanović Ž, Bošković Ž, Kostić D, Jovanovski A, Jović-Stošić J Bilateralni hipokampalni infarkt i amnezija. *Vojnosanitetski Pregled*. 2015;72(6):545-51. doi: 10.2298/VSP140330015K.

122. Koutsouraki E, Xiromerisiou G, Costa V, Baloyannis S. Acute bilateral thalamic infarction as a cause of acute dementia and hypophonia after occlusion of the artery of Percheron. *J Neurol Sci.* 2009 Aug 15;283(1-2):175-7. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.369.
123. Leśniak M, Bak T, Czepiel W, Seniów J, Członkowska A. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2008;26(4):356-63. doi: 10.1159/000162262.
124. Lezak D, Howieson DB, Loring DW, Hannay HJ, Fischer JS. *Neuropsychological assessment.* 4^a ed. Reino Unido: Oxford University Press. 2004. 1016p.
125. Li Y, Kong F, Ji M, Luo Y, Lan J, You X. Shared and Distinct Neural Bases of Large- and Small-Scale Spatial Ability: A Coordinate-Based Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2019 Jan 10;12:1021. doi: 10.3389/fnins.2018.01021.
126. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology.* 1999 Sep 11;53(4):670-8. doi: 10.1212/wnl.53.4.670.
127. Low E, Crewther SG, Ong B, Perre D, Wijeratne T. Compromised Motor Dexterity Confounds Processing Speed Task Outcomes in Stroke Patients. *Front Neurol.* 2017 Sep 21;8:484. doi: 10.3389/fneur.2017.00484.
128. Maaijwee NA, Rutten-Jacobs LC, Schaapsmeeders P, van Dijk EJ, de Leeuw FE. Ischaemic stroke in young adults: risk factors and long-term consequences. *Nat Rev Neurol.* 2014 Jun;10(6):315-25. doi: 10.1038/nrneurol.2014.72.
129. Machado AB, Haertel LM. Vascularização do sistema nervoso central e barreiras encefálicas. In: Machado AB, Haertel LM. *Neuroanatomia funcional.* 3^a ed. Editora Atheneu. 2014. p. 87-96.
130. Marin MA, Carmichael ST. Mechanisms of demyelination and remyelination in the young and aged brain following white matter stroke. *Neurobiol Dis.* 2019 Jun;126:5-12. doi: 10.1016/j.nbd.2018.07.023.
131. Martins SCO, Brondani R. AVC isquêmico. In: Chaves MLF, Finkelsztejn A, Stefani MA. (Eds.). *Rotinas em neurologia e neurocirurgia.* 1^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2008. p. 97-111.
132. Matthews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jan;75(1):6-12.
133. Matzen LE, Trumbo MC, Leach RC, Leshikar ED. Effects of non-invasive brain stimulation on associative memory. *Brain Res.* 2015 Oct 22;1624:286-296. doi: 10.1016/j.brainres.2015.07.036.
134. Mehrabian S, Raycheva M, Petrova N, Janyan A, Petrova M, Traykov L. Neuropsychological and neuroimaging markers in prediction of cognitive impairment after ischemic stroke: a prospective follow-up study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Oct 16;11:2711-9. doi: 10.2147/NDT.S86366.

135. Melkas S, Vataja R, Oksala NK, Jokinen H, Pohjasvaara T, Oksala A, Leppävuori A, Kaste M, Karhunen PJ, Erkinjuntti T. Depression-executive dysfunction syndrome relates to poor poststroke survival. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2010 Nov;18(11):1007-16. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181d695d7.
136. Michel P, Beaud V, Eskandari A, Maeder P, Demonet JF, Eskioglou E. Ischemic Amnesia: causes and outcome. *Stroke*. 2017 Aug;48(8):2270-3. doi: 10.1161/STROKEAHA.117.017420.
137. Mijajlović MD, Pavlović A, Brainin M, Heiss WD, Quinn TJ, Ihle-Hansen HB, Hermann DM, Assayag EB, Richard E, Thiel A, Kliper E, Shin YI, Kim YH, Choi S, Jung S, Lee YB, Sinanović O, Levine DA, Schlesinger I, Mead G, Milošević V, Leys D, Hagberg G, Ursin MH, Teuschl Y, Prokopenko S, Mozheyko E, Bezdenezhnykh A, Matz K, Aleksić V, Muresanu D, Korczyn AD, Bornstein NM. Post-stroke dementia - a comprehensive review. *BMC Med*. 2017 Jan 18;15(1):11. doi: 10.1186/s12916-017-0779-7.
138. Miotto EC, Lucia MSC, Scaff M. Alterações cognitivas e comportamentais associadas aos acidentes vasculares cerebrais. In: Miotto EC, Lucia MSC, Scaff M. *Neuropsicologia clínica*. 2ª ed. São Paulo: Editora Roca; 2017. p. 105-16.
139. Miotto EC, Balardin JB, Vieira G, Sato JR, Martin Mda G, Scaff M, Teixeira MJ, Junior EA. Right inferior frontal gyrus activation is associated with memory improvement in patients with left frontal low-grade glioma resection. *PLoS One*. 2014 Aug 26;9(8):e105987. doi: 10.1371/journal.pone.0105987.
140. Miotto EC, Savage CR, Evans JJ, Wilson BA, Martin MG, Balardin JB, Barros FG, Garrido G, Teixeira MJ, Amaro Junior E. Semantic strategy training increases memory performance and brain activity in patients with prefrontal cortex lesions. *Clin Neurol Neurosurg*. 2013 Mar;115(3):309-16. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.05.024.
141. Miotto EC, Campanholo KR, Rodrigues MM, Serrão VT, de Lucia MCS, Scoff M. Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2012;70(12):962-5. doi: 10.1590/S0004-282X2012001200014.
142. Moodley KK, Chan D. The hippocampus in neurodegenerative disease. *Front Neurol Neurosci*. 2014;34:95-108. doi: 10.1159/000356430.
143. Moscovitch M. Memory and Working-with-Memory: A Component Process Model Based on Modules and Central Systems. *J Cogn Neurosci*. 1992 Summer;4(3):257-67. doi: 10.1162/jocn.1992.4.3.257.
144. Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, Nadel L. Episodic Memory and Beyond: The Hippocampus and Neocortex in Transformation. *Annu Rev Psychol*. 2016;67:105-34. doi: 10.1146/annurev-psych-113011-143733.
145. Muir RT, Lam B, Honjo K, Harry RD, McNeely AA, Gao FQ, Ramirez J, Scott CJ, Ganda A, Zhao J, Zhou XJ, Graham SJ, Rangwala N, Gibson E, Lobaugh NJ, Kiss A, Stuss DT, Nyenhuis DL, Lee BC, Kang Y, Black SE. Trail Making Test Elucidates Neural Substrates of Specific Poststroke Executive Dysfunctions. *Stroke*. 2015 Oct;46(10):2755-61. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009936.

146. Mumford JA, Nichols TE. Power calculation for group fMRI studies accounting for arbitrary design and temporal autocorrelation. *Neuroimage*. 2008 Jan 1;39(1):261-8. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.07.061.
147. Mumford JA, Poline JB, Poldrack RA. Orthogonalization of regressors in FMRI models. *PLoS One*. 2015 Apr 28;10(4):e0126255. doi: 10.1371/journal.pone.0126255.
148. Murray LJ, Ranganath C. The dorsolateral prefrontal cortex contributes to successful relational memory encoding. *J Neurosci*. 2007 May 16;27(20):5515-22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0406-07.2007.
149. Naveh-Benjamin M. Adult age differences in memory performance: tests of an associative deficit hypothesis. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*. 2000 Sep;26(5):1170-87. doi: 10.1037//0278-7393.26.5.1170.
150. Neitzel J, Franzmeier N, Rubinski A, Ewers M; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). Left frontal connectivity attenuates the adverse effect of entorhinal tau pathology on memory. *Neurology*. 2019 Jul 23;93(4):e347-e357. doi: 10.1212/WNL.0000000000007822.
151. Nelson HE. A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex*. 1976 Dec;12(4):313-24. doi: 10.1016/s0010-9452(76)80035-4.
152. Neter J, Kutner M, Wasserman W, Nachtsheim C. *Applied linear statistical models*. 4th ed. New York: McGraw-Hill/Irwin. 1996. 408p.
153. Newhart M, Trupe LA, Gomez Y, Cloutman L, Molitoris JJ, Davis C, Leigh R, Gottesman RF, Race D, Hillis AE. Asyntactic comprehension, working memory, and acute ischemia in Broca's area versus angular gyrus. *Cortex*. 2012 Nov-Dec;48(10):1288-97. doi: 10.1016/j.cortex.2011.09.009.
154. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2012 Jun;12(2):241-68. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5.
155. Nys GM, van Zandvoort MJ, de Kort PL, Jansen BP, de Haan EH, Kappelle LJ. Cognitive disorders in acute stroke: prevalence and clinical determinants. *Cerebrovasc Dis*. 2007;23(5-6):408-16. doi: 10.1159/000101464.
156. Nys GM, van Zandvoort MJ, van der Worp HB, de Haan EH, de Kort PL, Kappelle LJ. Early depressive symptoms after stroke: neuropsychological correlates and lesion characteristics. *J Neurol Sci*. 2005 Jan 15;228(1):27-33. doi: 10.1016/j.jns.2004.09.031.
157. Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Stamelou M, Bhatia KP, Burn DJ. The expanding universe of disorders of the basal ganglia. *Lancet*. 2014 Aug 9;384(9942):523-31. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62418-6.
158. Old SR, Naveh-Benjamin M. Differential effects of age on item and associative measures of memory: a meta-analysis. *Psychol Aging*. 2008 Mar;23(1):104-18. doi: 10.1037/0882-7974.23.1.104.

159. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971 Mar;9(1):97-113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4.
160. Osborn AG, Hedlund GL, Salzman KL. *Osborn's Brain imaging, pathology, and anatomy*. 2nd ed. New York: Elsevier. 2017. 1300p.
161. Ownsworth T, Shum D. Relationship between executive functions and productivity outcomes following stroke. *Disabil Rehabil*. 2008;30(7):531-40. doi: 10.1080/09638280701355694.
162. Pantoni L, Salvadori E. Location of infarcts and post-stroke cognitive impairment. *Lancet Neurol*. 2021 Jun;20(6):413-414. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00107-1.
163. Payabvash S, Kamalian S, Fung S, Wang Y, Passanese J, Kamalian S, Souza LC, Kemmling A, Harris GJ, Halpern EF, González RG, Furie KL, Lev MH. Predicting language improvement in acute stroke patients presenting with aphasia: a multivariate logistic model using location-weighted atlas-based analysis of admission CT perfusion scans. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Oct;31(9):1661-8. doi: 10.3174/ajnr.A2125.
164. Peterburs J, Desmond JE. The role of the human cerebellum in performance monitoring. *Curr Opin Neurobiol*. 2016 Oct;40:38-44. doi: 10.1016/j.conb.2016.06.011.
165. Pisoni A, Mattavelli G, Casarotti A, Comi A, Riva M, Bello L, Papagno C. The neural correlates of auditory-verbal short-term memory: a voxel-based lesion-symptom mapping study on 103 patients after glioma removal. *Brain Struct Funct*. 2019 Jul;224(6):2199-2211. doi: 10.1007/s00429-019-01902-z.
166. Pisoni A, Vernice M, Iasevoli L, Cattaneo Z, Papagno C. Guess who? Investigating the proper name processing network by means of tDCS. *Neuropsychologia*. 2015 Jan;66:267-78. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.11.025.
167. Plowman E, Hentz B, Ellis C Jr. Post-stroke aphasia prognosis: a review of patient-related and stroke-related factors. *J Eval Clin Pract*. 2012 Jun;18(3):689-94. doi: 10.1111/j.1365-2753.2011.01650.x.
168. Poulin V, Korner-Bitensky N, Dawson DR, Bherer L. Efficacy of executive function interventions after stroke: a systematic review. *Top Stroke Rehabil*. 2012 Mar-Apr;19(2):158-71. doi: 10.1310/tsr1902-158.
169. Price CJ, Warburton EA, Moore CJ, Frackowiak RS, Friston KJ. Dynamic diaschisis: anatomically remote and context-sensitive human brain lesions. *J Cogn Neurosci*. 2001 May 15;13(4):419-29. doi: 10.1162/08989290152001853.
170. Putaala J. Ischemic stroke in the young: Current perspectives on incidence, risk factors, and cardiovascular prognosis. *Eur Stroke J*. 2016 Mar;1(1):28-40. doi: 10.1177/2396987316629860.
171. Ramos-Cabrer P, Campos F, Sobrino T, Castillo J. Targeting the ischemic penumbra. *Stroke*. 2011 Jan;42(1 Suppl):S7-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.596684.
172. Rankin J. Cerebral vascular accidents in patients over the age of 60. II. Prognosis. *Scott Med J*. 1957 May;2(5):200-15. doi: 10.1177/003693305700200504.

173. Redick TS, Unsworth N, Kelly AJ, Engle RW. Faster, smarter? Working memory capacity and perceptual speed in relation to fluid intelligence. 2012;24(7):844-54. doi: 10.1080/20445911.2012.704359.
174. Reidler P, Mueller F, Stueckelschweiger L, Feil K, Kellert L, Fabritius MP, Liebig T, Tiedt S, Pühr-Westerheide D, Kunz WG. Diaschisis revisited: quantitative evaluation of thalamic hypoperfusion in anterior circulation stroke. *Neuroimage Clin.* 2020;27:102329. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102329.
175. Reidler P, Thierfelder KM, Fabritius MP, Sommer WH, Meinel FG, Dorn F, Wollenweber FA, Duering M, Kunz WG. Thalamic Diaschisis in Acute Ischemic Stroke: Occurrence, Perfusion Characteristics, and Impact on Outcome. *Stroke.* 2018 Apr;49(4):931-937. doi: 10.1161/STROKEAHA.118.020698.
176. Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. 2016;8(3):271-6. doi: 10.2466/PMS.1958.8.3.271.
177. Rennert RC, Wali AR, Steinberg JA, Santiago-Dieppa DR, Olson SE, Pannell JS, Khalessi AA. Epidemiology, Natural History, and Clinical Presentation of Large Vessel Ischemic Stroke. *Neurosurgery.* 2019 Jul 1;85(suppl_1):S4-S8. doi: 10.1093/neuros/nyz042.
178. Rentz DM, Amariglio RE, Becker JA, Frey M, Olson LE, Frishe K, Carmasin J, Maye JE, Johnson KA, Sperling RA. Face-name associative memory performance is related to amyloid burden in normal elderly. *Neuropsychologia.* 2011 Jul;49(9):2776-83. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.006.
179. Ringe WK, Saine KC, Lacritz LH, Hynan LS, Cullum CM. Dyadic short forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-III. *Assessment.* 2002 Sep;9(3):254-60. doi: 10.1177/1073191102009003004.
180. Robertson IH, Murre JM. Rehabilitation of brain damage: brain plasticity and principles of guided recovery. *Psychol Bull.* 1999 Sep;125(5):544-75. doi: 10.1037/0033-2909.125.5.544.
181. Rohkamm R. Fundamentals. In: Rohkamm R. *Color atlas of neurology.* 1^a ed. Berlin: Thieme. 2004. p. 10-14.
182. Rugg MD, King DR. Ventral lateral parietal cortex and episodic memory retrieval. *Cortex.* 2018 Oct;107:238-250. doi: 10.1016/j.cortex.2017.07.012.
183. Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, Lorentz L, Looi JC, Wen W, Zagami AS. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology.* 2004 Mar 23;62(6):912-9. doi: 10.1212/01.wnl.0000115108.65264.4b.
184. Schmahmann JD. Vascular syndromes of the thalamus. *Stroke.* 2003 Sep;34(9):2264-78. doi: 10.1161/01.STR.0000087786.38997.9E.

185. Schmidt CSM, Nitschke K, Bormann T, Römer P, Kümmerer D, Martin M, Umarova RM, Leonhart R, Egger K, Dressing A, Musso M, Willmes K, Weiller C, Kaller CP. Dissociating frontal and temporal correlates of phonological and semantic fluency in a large sample of left hemisphere stroke patients. *Neuroim Clin.* 2019;23:101840. doi: 10.1016/J.NICL.2019.101840.
186. Scoville WB, Milner B. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1957 Feb;20(1):11-21.
187. Seger CA, Dennison CS, Lopez-Paniagua D, Peterson EJ, Roark AA. Dissociating hippocampal and basal ganglia contributions to category learning using stimulus novelty and subjective judgments. *Neuroimage,* 2011;55(4):1739-53. doi:10.1016/J.NEUROIMAGE.2011.01.026.
188. Shibuya-Tayoshi S, Sumitani S, Kikuchi K, Tanaka T, Tayoshi S, Ueno S, Ohmori T. Activation of the prefrontal cortex during the Trail-Making Test detected with multichannel near-infrared spectroscopy. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2007 Dec;61(6):616-21. doi: 10.1111/j.1440-1819.2007.01727.x.
189. Shing YL, Werkle-Bergner M, Li SC, Lindenberger U. Associative and strategic components of episodic memory: a life-span dissociation. *J Exp Psychol Gen.* 2008 Aug;137(3):495-513. doi: 10.1037/0096-3445.137.3.495.
190. Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. Decoding subject-driven cognitive states with whole-brain connectivity patterns. *Cereb Cortex.* 2012 Jan;22(1):158-65. doi: 10.1093/cercor/bhr099.
191. Sibolt G, Curtze S, Melkas S, Pohjasvaara T, Kaste M, Karhunen PJ, Oksala NK, Vataja R, Erkinjuntti T. Post-stroke depression and depression-executive dysfunction syndrome are associated with recurrence of ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;36(5-6):336-43. doi: 10.1159/000355145.
192. Simó M, Ripollés P, Fuentemilla L, Vaquero L, Bruna J, Rodríguez-Fornells A. Studying memory encoding to promote reliable engagement of the medial temporal lobe at the single-subject level. *PLoS One.* 2015 Mar 24;10(3):e0119159. doi: 10.1371/journal.pone.0119159.
193. Simon SS, Hampstead BM, Nucci MP, Duran FLS, Fonseca LM, Martin MDGM, Ávila R, Porto FHG, Brucki SMD, Martins CB, Tascone LS, Amaro E Jr, Busatto GF, Bottino CMC. Cognitive and Brain Activity Changes After Mnemonic Strategy Training in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *Front Aging Neurosci.* 2018 Nov 13;10:342. doi: 10.3389/fnagi.2018.00342.
194. Simonsen SA, West AS, Heiberg AV, Wolfram F, Jennum PJ, Iversen HK. Is the TOAST Classification Suitable for Use in Personalized Medicine in Ischemic Stroke? *J Pers Med.* 2022 Mar 19;12(3):496. doi: 10.3390/jpm12030496.
195. Singhal AB, Biller J, Elkind MS, Fullerton HJ, Jauch EC, Kittner SJ, Levine DA, Levine SR. Recognition and management of stroke in young adults and adolescents. *Neurology.* 2013 Sep 17;81(12):1089-97. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182a4a451.

196. Small SA, Nava AS, Perera GM, DeLaPaz R, Mayeux R, Stern Y. Circuit mechanisms underlying memory encoding and retrieval in the long axis of the hippocampal formation. *Nat Neurosci*. 2001 Apr;4(4):442-9. doi: 10.1038/86115.
197. Snaphaan L, de Leeuw FE. Poststroke memory function in nondemented patients: a systematic review on frequency and neuroimaging correlates. *Stroke*. 2007 Jan;38(1):198-203. doi: 10.1161/01.STR.0000251842.34322.8f.
198. Spaccavento S, Marinelli CV, Nardulli R, Macchitella L, Bivona U, Piccardi L, Zoccolotti P, Angelelli P. Attention deficits in stroke patients: the role of lesion characteristics, time from stroke, and concomitant neuropsychological deficits. *Behav Neurol*. 2019;1:1-12. <https://doi.org/10.1155/2019/7835710>
199. Sperling RA, Bates JF, Chua EF, Cocchiarella AJ, Rentz DM, Rosen BR, Schacter DL, Albert MS. fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003a;74(1):44-50. doi: 10.1136/jnnp.74.1.44.
200. Sperling RA, Bates JF, Cocchiarella AJ, Schacter DL, Rosen BR, Albert MS. Encoding novel face-name associations: a functional MRI study. *Hum Brain Mapp*. 2001 Nov;14(3):129-39. doi: 10.1002/hbm.1047.
201. Sperling R, Chua E, Cocchiarella A, Rand-Giovannetti E, Poldrack R, Schacter DL, Albert M. Putting names to faces: successful encoding of associative memories activates the anterior hippocampal formation. *Neuroimage*. 2003 Oct;20(2):1400-10. doi: 10.1016/S1053-8119(03)00391-4.
202. Stoodley CJ, Valera EM, Schmahmann JD. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage*. 2012 Jan 16;59(2):1560-70. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.08.065.
203. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 3rd ed. Londres: Oxford University Press. 2006. 1216p.
204. Sturm W, Willmes K. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage*. 2001 Jul;14(1 Pt 2):S76-84. doi: 10.1006/nimg.2001.0839.
205. Su YS, Veeravagu A, Grant G. Neuroplasticity after traumatic brain injury. In: Laskowitz D, Grant G, editors. *Translational research in traumatic brain injury*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 8.
206. Terroni L, Sobreiro MFM, Conforto AB, Adda CC, Guajardo VD, de Lucia MCS, Fráguas R. Association among depression, cognitive impairment and executive dysfunction after stroke. *Dement Neuropsychol*. 2012 Jul-Sep;6(3):152-157. doi: 10.1590/S1980-57642012DN06030007.
207. Theiling J, Petermann F, Daseking M. Analysen von WAIS-IV-profilen bei rehabilitanten nach unilateralem, ischämischen Schlaganfall. *Zeitschrift Fur Neuropsychologie*. 2013;24(4):239-52. doi: 10.1024/1016-264X/A000104.

208. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline JB. Analysis of a large fMRI cohort: statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*. 2007 Mar;35(1):105-20. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.054.
209. Carmichael ST, Wei L, Rovainen CM, Woolsey TA. New patterns of intracortical projections after focal cortical stroke. *Neurobiol Dis*. 2001 Oct;8(5):910-22. doi: 10.1006/nbdi.2001.0425.
210. Tie Y, Suarez RO, Whalen S, Radmanesh A, Norton IH, Golby AJ. Comparison of blocked and event-related fMRI designs for pre-surgical language mapping. *Neuroimage*. 2009 Aug;47 Suppl 2(Suppl 2):T107-15. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.11.020.
211. Trivedi MA, Murphy CM, Goetz C, Shah RC, Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S, Turner DA, Stebbins GT. fMRI activation changes during successful episodic memory encoding and recognition in amnesic mild cognitive impairment relative to cognitively healthy older adults. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(2):123-37. doi: 10.1159/000148190.
212. Troyer AK, Leach L, Strauss E. Aging and response inhibition: Normative data for the Victoria Stroop Test. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2006 Mar;13(1):20-35. doi: 10.1080/138255890968187.
213. Tulving E. Episodic and semantic memory. In: Tulving E, Donaldson W. (Eds.). *Organization of memory*. New York: Academic Press, 1972. p. 381-403.
214. Turkeltaub PE. A taxonomy of brain-behavior relationships after stroke. *J Speech Lang Hear Res*. 2019 Nov 22;62(11):3907-3922. doi: 10.1044/2019_JSLHR-L-RSNP-19-0032.
215. Turunen KEA, Laari SPK, Kauranen TV, Uimonen J, Mustanoja S, Tatlisumak T, Poutiainen E. Domain-Specific Cognitive Recovery after First-Ever Stroke: A 2-Year Follow-Up. *J Int Neuropsychol Soc*. 2018 Feb;24(2):117-127. doi: 10.1017/S1355617717000728.
216. van Kerkoerle T, Self MW, Roelfsema PR. Layer-specificity in the effects of attention and working memory on activity in primary visual cortex. *Nat Commun*. 2017 Jan 5;8:13804. doi: 10.1038/ncomms13804. Erratum in: *Nat Commun*. 2017 May 03;8:15555.
217. Vanderhasselt MA, De Raedt R, Baeken C. Dorsolateral prefrontal cortex and Stroop performance: tackling the lateralization. *Psychon Bull Rev*. 2009 Jun;16(3):609-12. doi: 10.3758/PBR.16.3.609.
218. Vukovic M, Vuksanovic J, Vukovic I. Comparison of the recovery patterns of language and cognitive functions in patients with post-traumatic language processing deficits and in patients with aphasia following a stroke. *J Commun Disord*. 2008 Nov-Dec;41(6):531-52. doi: 10.1016/j.jcomdis.2008.04.001.
219. Warren DE, Power JD, Bruss J, Denburg NL, Waldron EJ, Sun H, Petersen SE, Tranel D. Network measures predict neuropsychological outcome after brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Sep 30;111(39):14247-52. doi: 10.1073/pnas.1322173111.

220. Wabila MM, Balarabe SA. Factors predicting post-stroke aphasia recovery. *J Neurol Sci.* 2015 May 15;352(1-2):12-8. doi: 10.1016/j.jns.2015.03.020.
221. Wechsler D. WAIS-III : administration and scoring manual : Wechsler adult intelligence scale. 3rd ed. Psychological Corporation. 1997. 217p.
222. Wechsler D. WAIS III: escala de inteligência Wechsler para adultos: Manual (Adaptação brasileira: Elizabeth Nascimento). São Paulo: Casa do Psicólogo. 2004. 412p.
223. Werheid K, Clare L. Are faces special in Alzheimer's disease? Cognitive conceptualisation, neural correlates, and diagnostic relevance of impaired memory for faces and names. *Cortex.* 2007;43(7):898-906. doi: 10.1016/S0010-9452(08)70689-0.
224. Warrington EK. Recognition memory test: manual. Berkshire, UK: NFER-Nelson; 1984.
225. Westerberg CE, Voss JL, Reber PJ, Paller KA. Medial temporal contributions to successful face-name learning. *Hum Brain Mapp.* 2012 Jul;33(7):1717-26. doi: 10.1002/hbm.21316.
226. Wijeratne T, Sales C. Understanding Why Post-Stroke Depression May Be the Norm Rather Than the Exception: The Anatomical and Neuroinflammatory Correlates of Post-Stroke Depression. *J Clin Med.* 2021 Apr 14;10(8):1674. doi: 10.3390/jcm10081674.
227. Wong JX, de Chastelaine M, Rugg MD. Comparison of the neural correlates of encoding item-item and item-context associations. *Front Hum Neurosci.* 2013 Aug 14;7:436. doi: 10.3389/fnhum.2013.00436.
228. World Health Organization. Global Health Estimates: Life expectancy and leading causes of death and disability. 2020. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
229. Yahya T, Jilani MH, Khan SU, Mszar R, Hassan SZ, Blaha MJ, Blankstein R, Virani SS, Johansen MC, Vahidy F, Cainzos-Achirica M, Nasir K. Stroke in young adults: current trends, opportunities for prevention and pathways forward. *Am J Prev Cardiol.* 2020;3:100085. doi:10.1016/J.AJPC.2020.100085.
230. Yi YG, Kim DY, Shim WH, Oh JY, Kim HS, Jung M. Perilesional and homotopic area activation during proverb comprehension after stroke. *Brain Behav.* 2019 Jan;9(1):e01202. doi: 10.1002/brb3.1202.
231. Zimmer H, Mecklinger A, Lindenberger U. Handbook of binding and memory: perspectives from cognitive neuroscience. Londres: Oxford University Press, 2006. 752p.
232. Zimmermann N, de Cardoso CO, Trentini CM, Grassi-Oliveira R, Fonseca RP. Brazilian preliminary norms and investigation of age and education effects on the Modified Wisconsin Card Sorting Test, Stroop Color and Word test and Digit Span test in adults. *Dement Neuropsychol.* 2015;9(2):120-7. doi: 10.1590/1980-57642015DN92000006.

ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do comitê de ética e pesquisa – CAPPesq



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

Nº Protocolo: 8839

Título: REABILITAÇÃO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS E MNÉSTICAS EM PACIENTES COM LESÕES CEREBRAIS ADQUIRIDAS E AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL

Pesquisador Responsável: Eliane Correa Miotto e Manoel Jacobsen Teixeira

Pesquisador Execufante: Eliane Correa Miotto

Disciplina: Neurocirurgia

Departamento: NEUROLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 14/09/2016, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

• Carta datada de 03.08.16 - Inclusão do subprojeto de doutorado "Análise do correlato neural resultante da codificação associativa de faces e nomes em pacientes com Acidente Vascular Cerebral Isquêmico por ressonância magnética funcional", de Alana Xavier Batista, sob orientação de Eliane Correa Miotto

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

CAPPesq, 14 de Setembro de 2016

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO****DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **REABILITAÇÃO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS E MNÉSICAS DE PACIENTES COM LESÕES CEREBRAIS ADQUIRIDAS E AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Titular e Chefe do Departamento de Neurologia, Hospital das Clínicas, FMUSP

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Neurocirurgia, Instituto Central, HC-FMUSP FONE: 3069 7152

PESQUISADOR EXECUTANTE: Profa. Dra. Eliane Correa Miotto

CARGO/FUNÇÃO: Livre Docente pelo Departamento de Neurologia da FMUSP/SCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 06/29757-6

UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia, ICHC-FMUSP. FONE: 2661—7878 e-mail: ecmiotto@usp.br

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : 5 anos

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo de pesquisa que investiga o funcionamento do seu cérebro através de testes e questionários de eficiência intelectual, memória, atenção, linguagem, dentre outras funções antes e após um programa de reabilitação neuropsicológica. Caso você aceite o convite, poderá também participar de um exame de ressonância magnética nuclear que possibilita analisar o funcionamento ou atividade de seu cérebro durante uma tarefa de memorização de listas de palavras.

2 – Você realizará inicialmente uma avaliação neuropsicológica com duração aproximada de 2 horas com testes para cada função cognitiva (eficiência intelectual, memória, atenção, linguagem, dentre outras funções). Nesses testes, você será instruído a responder perguntas sobre conhecimentos gerais (por ex.: o que significa a palavra inverno), memorizar palavras e desenhos, sequências de números em ordem direta e inversa, nomear uma série de figuras, responder questionários sobre sua qualidade de vida e estado psicológico, ou seja, como vem se sentindo nos

últimos 15 dias. Após essa avaliação você poderá participar de um exame de ressonância magnética com duração de 30 minutos onde memorizará listas de palavras dentro do aparelho de ressonância. Após este exame, você poderá ser selecionado para participar de um programa de reabilitação das funções executivas ou da memória ou grupo psicoeducativo, com o objetivo de informar sobre as dificuldades decorrentes de lesões no cérebro, treinar o uso de técnicas de concentração, de resolução de problemas da vida diária e de memória. Após este programa, você será reavaliado com os mesmos testes ou testes semelhantes aqueles usados antes do tratamento. Caso você tenha realizado o exame de ressonância antes do tratamento, você será convidado a repetir este exame após o tratamento.

4 – Não se espera desconforto ou riscos indesejáveis aos voluntários por não envolver uso de medicações ou procedimentos invasivos;

5 – Nesta pesquisa o procedimento adotado oferece a vantagem ao paciente de realizar exames adicionais à sua investigação diagnóstica médica e também a possibilidade de tratamento das dificuldades apresentadas incluindo problemas de concentração, memória, dentre outros.

6 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Eliane Miotto que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 255 Divisão de Clínica Neurológica. Telefone(s) 2661-7878. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br;

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

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

9 – Caso tenha interesse, poderá ser atualizado sobre os resultados da pesquisa ao final deste estudo;

10 – Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

11 – Os dados coletados também poderão ser usados no futuro, em novas pesquisas com a mesma finalidade. A confidencialidade será mantida.

12 – Acredito ter sido bem informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **REABILITAÇÃO DAS FUNÇÕES EXECUTIVAS E MNÉSTICAS DE PACIENTES COM LESÕES CEREBRAIS ADQUIRIDAS E AVALIAÇÃO POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL**. Eu discuti com a neuropsicóloga Eliane Miotto a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente / representante legal

_____ Data: ____/____/____

Assinatura da testemunha (Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual).

_____ Data: ____/____/____

Somente para o Responsável Pelo Estudo

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

Assinatura do responsável pelo estudo:

_____ Data: ____/____/____

ANEXO C - Instrumentos de Triagem e Avaliação Neuropsicológica

Nome: _____ RGHC: _____ Data: _____

Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971)

Indicar a preferência no uso das mãos na execução das atividades abaixo pela colocação do sinal + na coluna apropriada. Quando o sujeito consegue realizar a atividade com apenas uma mão, colocar ++. Se em algum caso a mão utilizada é realmente indiferente, coloque + em ambas as colunas. Algumas das atividades requerem ambas as mãos. Nestes casos a parte da tarefa, ou objeto, para qual preferência manual é desejada é indicada entre parênteses.

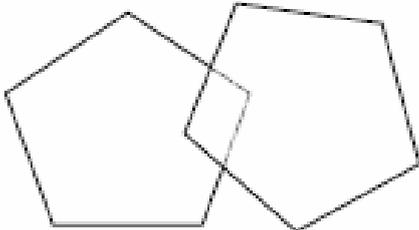
Atividade:	Mão Direita	Mão esquerda
1- Escrever		
2- Desenhar		
3 -Arremessar uma bola		
4 - Recortar com tesoura		
5 -Escovar os dentes		
6- Uso de faca (sem garfo)		
7- Uso de colher		
8 -Uso de vassoura (mão superior)		
9- Acender um fósforo (mão do fósforo)		
10- Abrir uma caixa (mão da tampa)		

Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada¹

Grau	Descrição
0	Sem sintomas
1	Nenhuma deficiência significativa, a despeito de sintomas Capaz de conduzir todos os deveres e atividades habituais
2	Leve deficiência Incapaz conduzir todas as atividades de antes, mas é capaz de cuidar dos próprios interesses sem assistência
3	Deficiência moderada Requer alguma ajuda mas é capaz de caminhar sem assistência (pode usar bengala ou andador)
4	Deficiência moderadamente grave Incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender às próprias necessidades fisiológicas sem assistência
5	Deficiência grave Confinado à cama, incontinente, requerendo cuidados e atenção constante de enfermagem
6	Óbito

Miniexame do Estado Mental

AVALIAÇÃO	NOTA	VALOR
ORIENTAÇÃO TEMPORAL		
. Que dia é hoje?		1
. Em que mês estamos?		1
. Em que ano estamos?		1
. Em que dia da semana estamos?		1
. Qual a hora aproximada? (considere a variação de mais ou menos uma hora)		1
ORIENTAÇÃO ESPACIAL		
. Em que local nós estamos? (consultório, enfermaria, andar)		1
. Qual é o nome deste lugar? (hospital)		1
. Em que cidade estamos?		1

. Em que estado estamos?		1
. Em que país estamos?		1
MEMÓRIA IMEDIATA		
Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir, preste atenção, pois depois você terá que repeti-las novamente. (dê 1 ponto para cada palavra) Use palavras não relacionadas.		3
ATENÇÃO E CÁLCULO		
5 séries de subtrações de 7 (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Ou: Soletrar a palavra mundo ao contrário		5
EVOCACÃO		
Pergunte quais as três palavras que o sujeito acabara de repetir (1 ponto para cada palavra)		3
NOMEACÃO		
Peça para o sujeito nomear dois objetos mostrados (1 ponto para cada objeto)		2
REPETIÇÃO		
Preste atenção: vou lhe dizer uma frase e quero que você repita depois de mim: Nem aqui, nem ali, nem lá. (considere somente se a repetição for perfeita)		1
COMANDO		
Pegue este papel com a mão direita (1 ponto), dobre-o ao meio (1 ponto) e coloque-o no chão (1 ponto). (Se o sujeito pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas)		3
LEITURA		
Mostre a frase escrita: FECHE OS OLHOS. E peça para o indivíduo fazer o que está sendo mandado. (Não auxilie se pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando)		1
FRASE ESCRITA		
Peça ao indivíduo para escrever uma frase. (Se não compreender o significado, ajude com: alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer. Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos)		1
CÓPIA DO DESENHO		
Mostre o modelo e peça para fazer o melhor possível. Considere apenas se houver 2 pentágonos interseccionados (10 ângulos) formando uma figura de quatro lados ou com dois ângulos.		1
		
TOTAL		

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK – BDI

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

1	0 Não me sinto triste 1 Eu me sinto triste 2 Estou sempre triste e não consigo sair disto 3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar	12	0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas 1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar 2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas 3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas
2	0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro 1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro 2 Acho que nada tenho a esperar 3 Acho o futuro sem esperanças e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar	13	0 Tomo decisões tão bem quanto antes 1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava 2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes 3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões
3	0 Não me sinto um fracasso 1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum 2 Quando olho pra trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos 3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso	14	0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes 1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo 2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo 3 Acredito que pareço feio
4	0 Tenho tanto prazer em tudo como antes 1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes 2 Não encontro um prazer real em mais nada 3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo	15	0 Posso trabalhar tão bem quanto antes 1 E preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa 2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa 3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho
5	0 Não me sinto especialmente culpado 1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo 2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo 3 Eu me sinto sempre culpado	16	0 Consigo dormir tão bem como o habitual 1 Não durmo tão bem como costumava 2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir
6	0 Não acho que esteja sendo punido 1 Acho que posso ser punido 2 Creio que vou ser punido 3 Acho que estou sendo punido	17	0 Não fico mais cansado do que o habitual 1 Fico cansado mais facilmente do que costumava 2 Fico cansado em fazer qualquer coisa 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa
7	0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo 1 Estou decepcionado comigo mesmo 2 Estou enojado de mim 3 Eu me odeio	18	0 O meu apetite não está pior do que o habitual 1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser 2 Meu apetite é muito pior agora 3 Absolutamente não tenho mais apetite
8	0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros 1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros 2 Eu me culpo sempre por minhas falhas 3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece	19	0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente 1 Perdi mais do que 2 quilos e meio 2 Perdi mais do que 5 quilos 3 Perdi mais do que 7 quilos Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim Não
9	0 Não tenho quaisquer idéias de me matar 1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria 2 Gostaria de me matar 3 Eu me mataria se tivesse oportunidade	20	0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual 1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação 2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa 3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa
10	0 Não choro mais que o habitual 1 Choro mais agora do que costumava 2 Agora, choro o tempo todo 3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o quera	21	0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo 1 Estou menos interessado por sexo do que costumava 2 Estou muito menos interessado por sexo agora 3 Perdi completamente o interesse por sexo
11	0 Não sou mais irritado agora do que já fui 1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava 2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo 3 Não me irrita mais com coisas que costumavam me irritar	TOTAL:	

Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal – HVL

Lista A	A1	A2	A3	Tardia	Lista A
LEAO					LEAO
ESMERALDA					ESMERALDA
CAVALO					CAVALO
CABANA					CABANA
SAFIRA					SAFIRA
HOTEL					HOTEL
CAVERNA					CAVERNA
RUBI					RUBI
TIGRE					TIGRE
PÉROLA					PÉROLA
VACA					VACA
CHALÉ					CHALÉ
TOTAL					

WISCONSIN:

RECONHECIMENTO

Cavalo	S	Tigre	S	Apartamento	N
Topázio	N	Barco	N	Centavo	N
Caverna	S	Lenço	N	Cabana	S
Balão	N	Pérola	S	Montanha	N
Café	N	Chalé	S	Gato	N
Leão	S	Esmeralda	S	Hotel	S
Casa	N	Safira	S	Vaca	S
Rubi	S	Cachorro	N	Diamante	N

STROOP TEST

1 _____
2 _____
3 _____

BVMT

A1 = _____
A2 = _____
A3 = _____
A1-A3: = _____
Evocação Tardia: = _____
Reconhecimento: = _____

TESTE DE TRILHAS (TMT): Parte A: _____ Parte B: _____

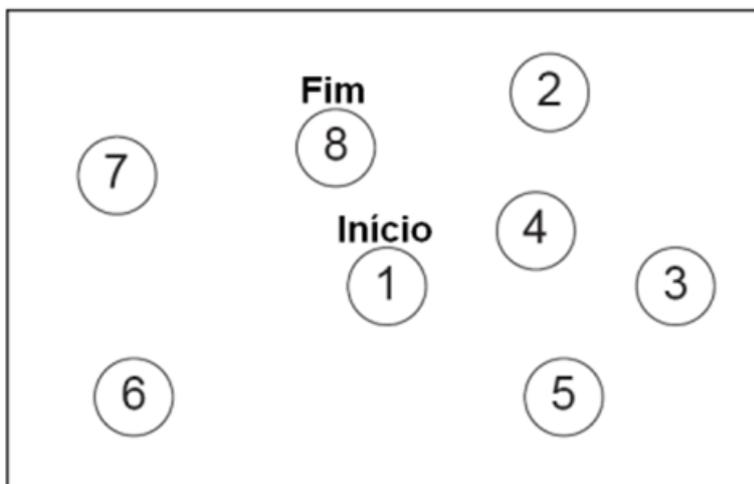
Dígitos Ordem Direta Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativas: 1 (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2	Dígitos Ordem Inversa Itens / Tentativas / Respostas	Pontos Tentativas: 2 (0 ou 1)	Pontos Itens 0, 1 ou 2
1. 1 1-7 2 6-3			1. 1 2-4 2 5-7		
2. 1 5-8-2 2 6-9-4			2. 1 4-1-5 2 6-2-9		
3. 1 6-4-3-9 2 7-2-8-6			3. 1 3-2-7-9 2 4-9-6-8		
4. 1 4-2-7-3-1 2 7-5-8-3-6			4. 1 1-5-2-8-6 2 6-1-8-4-3		
5. 1 6-1-9-4-7-3 2 3-9-2-4-8-7			5. 1 5-3-9-4-1-8 2 7-2-4-8-5-6		
6. 1 5-9-1-7-4-2-8 2 4-1-7-9-3-8-6			6. 1 8-1-2-9-3-6-5 2 4-7-3-9-1-2-8		
7. 1 3-8-2-9-5-1-7-4 2 5-8-1-9-2-6-4-7			7. 1 7-2-8-1-9-6-5-3 2 9-4-3-7-6-2-5-8		
8. 1 2-7-5-8-6-2-5-8-4 2 7-1-3-9-4-2-5-6-8					
			Total de Pontos Ordem Inversa (Máximo = 14)		

F	A	S	Animais

TESTE DE TRILHAS

Parte A

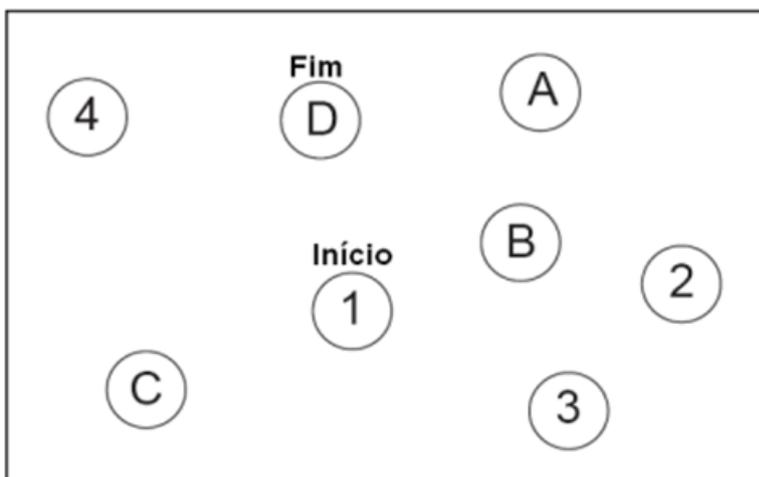
Exemplo

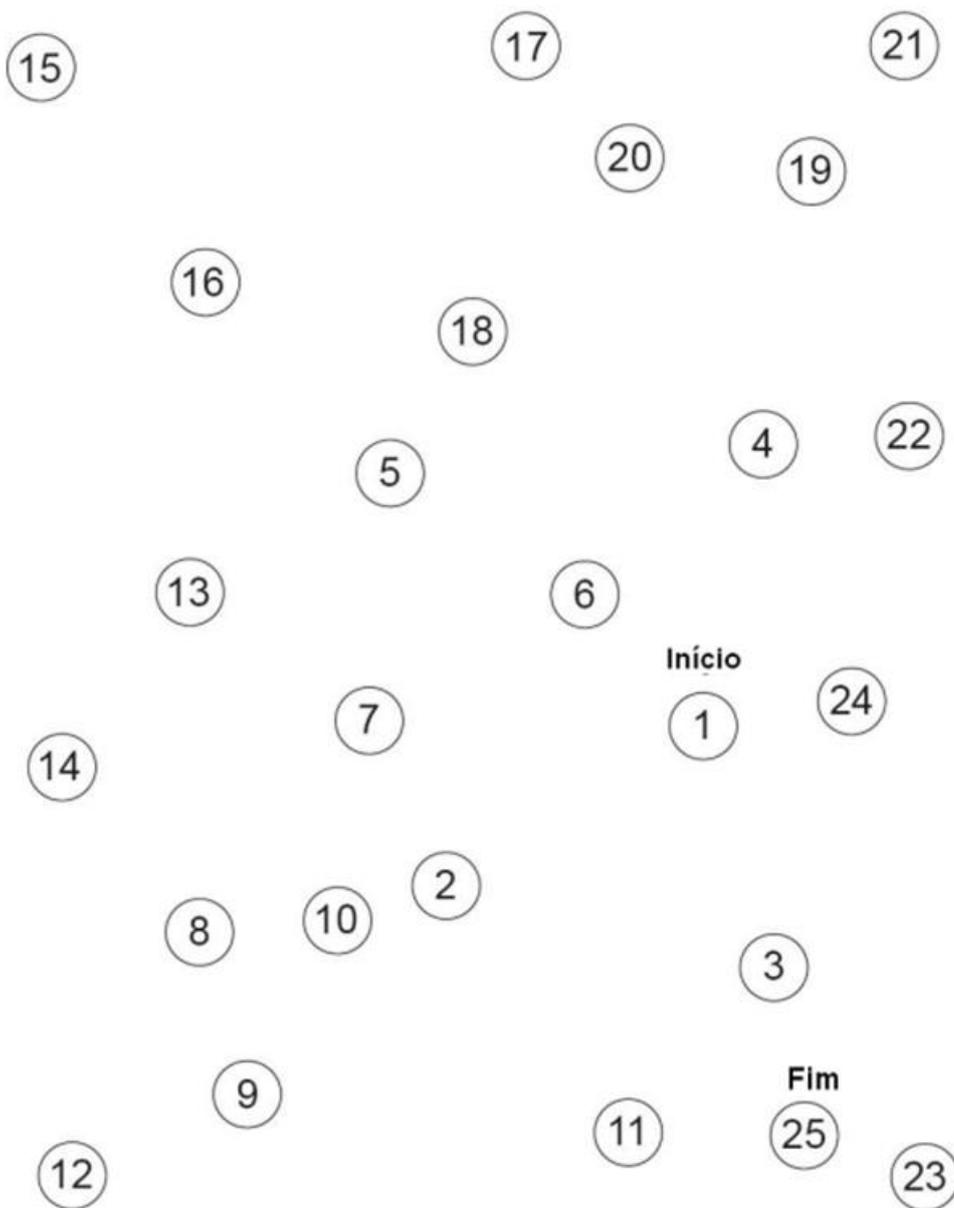


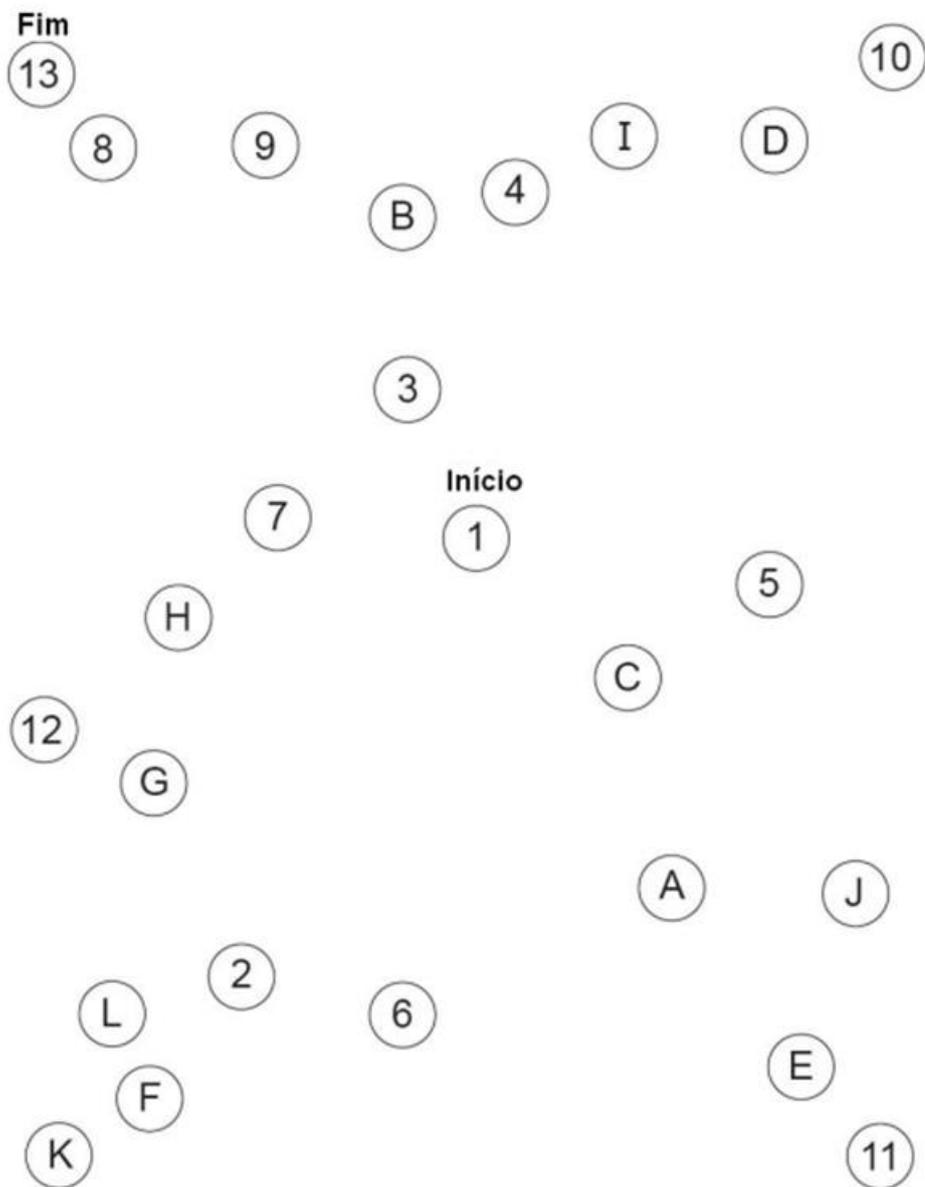
TESTE DE TRILHAS

Parte B

Exemplo



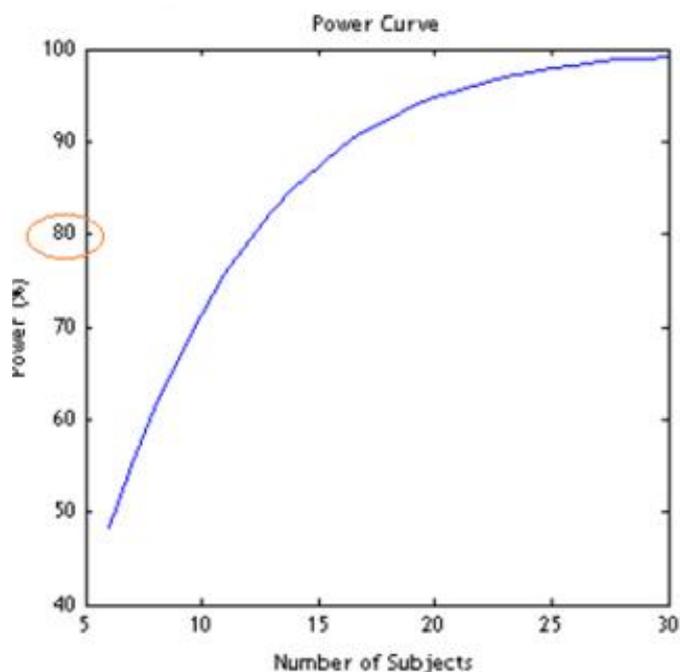
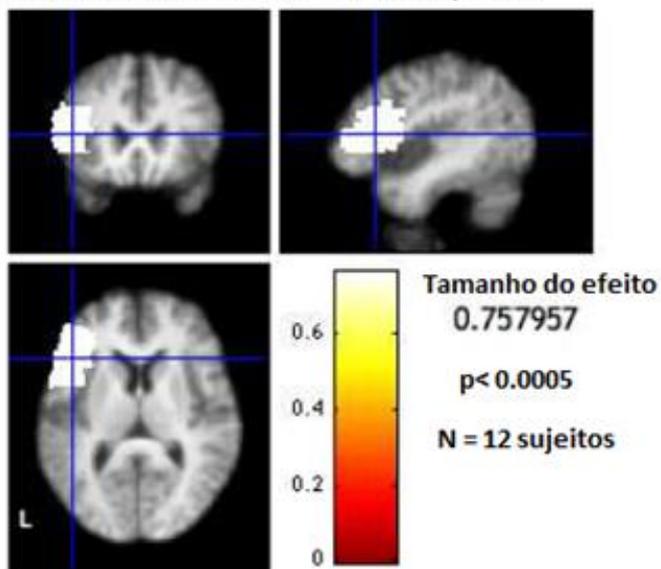




ANEXO D - Cálculo do poder amostral do Paradigma para o Giro Frontal Inferior esquerdo

FmriPower (fmripower.org)

ROI: Córtex Pré-frontal Dorsolateral esquerdo



Poder amostral para médias de ativação de 6 participantes do grupo piloto. A curva representa o gráfico de poder para o contraste FN novos > FN repetidos na região de interesse do Giro Frontal Inferior esquerdo.

ANEXO E - Linhas de comando *fslmaths*

- 1) Cálculo do volume da máscara de lesão

```
fslstats mascaralesao.nii -V
```

- 2) Inversão e Binarização da máscara de Lesão

```
fslmaths mascara.nii -thr 0.1 -bin mascara_bin
```

```
fslmaths mascara_bin.nii -sub 1 -mul -1 mascara_bin_inv
```

- 3) Etapas de registro do FNIRT após o registro do FLIRT pelo GUI do FSL

Mover a máscara e imagens STD, Brain e Maskinv na pasta teste reg. Renomear as imagens SDD p/ T1; Brain para T1_brain e Máscara para LMmaskinv antes de rodar os commands abaixo no terminal

1 -# Ir para pasta teste_reg (so na primeira vez)

```
fslmaths /usr/local/fsl/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain_mask_dil standard_mask
fslmaths /usr/local/fsl/data/standard/MNI152_T1_2mm standard_head
```

2- #Atualizando o registro no feat da tarefa com a máscara (fazer a sequência de passos abaixo para as duas pastas FEAT

#ir para a pasta do registro “reg” dentro do feat

#remover imagens e matrizes desnecessárias

```
rm example_func2standard*
```

```
rm standard2example_func.mat
```

```
cp ../../teste_reg/T1_brain.nii.gz highres.nii.gz
```

```
cp ../../teste_reg/T1.nii.gz highres_head.nii.gz
```

```
cp ../../teste_reg/LMmaskinv.nii.gz LMmaskinv.nii.gz
```

```
cp ../../teste_reg/standard_mask.nii.gz standard_mask.nii.gz
```

```
cp ../../teste_reg/standard_head.nii.gz standard_head.nii.gz
```

#aqui é igual para todos os sujeitos (RUN1)

```
cp ../../teste_reg/example_func2standard_faces_run11.mat highres2standard.mat
```

```
cp ../../teste_reg/example_func2standard_faces_run12.mat example_func2highres.mat
```

```
cp ../../teste_reg/example_func2standard_faces_run1.mat example_func2standard.mat
```

```
cd ..
```

```
updatefeatreg ./ -pngs
```

#aqui é igual para todos os sujeitos (RUN2)

```
cp ../../teste_reg/example_func2standard_Faces_run21.mat highres2standard.mat
```

```
cp ../../teste_reg/example_func2standard_Faces_run22.mat example_func2highres.mat
```

```
cp ../../teste_reg/example_func2standard_Faces_run2.mat example_func2standard.mat
```

```
cd ..
```

```
updatefeatreg ./ -pngs
```

#realizar o FNIRT

```
cd reg
```

```
fnirt --ref=standard_head --refmask=standard_mask --in=highres_head.nii.gz --  
inmask=LMmaskinv.nii.gz --iout=highres2standard_head --aff=highres2standard.mat --  
cout=highres2standard_warp --iout=highres2standard --jout=highres2highres_jac --  
config=T1_2_MNI152_2mm --ref=/usr/local/fsl/data/standard/MNI152_T1_2mm --  
refmask=/usr/local/fsl/data/standard/MNI152_T1_2mm_brain_mask_dil --warpres=10,10,10
```

```
applywarp -i highres -r standard -o highres2standard -w highres2standard_warp  
convert_xfm -inverse -omat standard2highres.mat highres2standard.mat  
cd ..  
updatefeatreg ./ -pngs
```

```
cd reg  
convert_xfm -omat example_func2standard.mat -concat highres2standard.mat  
example_func2highres.mat  
convertwarp --ref=standard --premat=example_func2highres.mat --  
warp1=highres2standard_warp --out=example_func2standard_warp  
applywarp --ref=standard --in=example_func --out=example_func2standard --  
warp=example_func2standard_warp  
convert_xfm -inverse -omat standard2example_func.mat example_func2standard.mat  
cd ..  
updatefeatreg ./ -pngs
```