

Descobertas nos estudos das afasias com imagens de Tensor de Difusão

Findings in studies of aphasia with Diffusion Tensor Images

Luísa Mocelin Fonseca¹, Heloísa Pedroso de Moraes Feltes^{2,*}

1) Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil;

2) Programa de Pós-Graduação em Letras e Cultura, Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, Rio Grande do Sul, Brasil)

Resumo

Haja vista que as pesquisas sobre o conectoma estão causando uma mudança de paradigma no campo da neurobiologia da linguagem, esta revisão concentra-se em descobertas das neurociências sobre o conectoma humano em relação às afasias pós-trauma ao utilizar imagens de tensor de difusão. Esta pesquisa é qualitativa, do tipo exploratória, caracterizando-se por uma revisão de literatura que compreendeu 16 artigos em língua inglesa publicados nos períodos de 2011 a 2016. Os resultados apontaram para a relação entre melhora da afasia e lateralização hemisférica; confirmaram o fascículo arqueado como uma importante via para a função da linguagem, não só na produção, como na compreensão; evidenciaram o papel funcional do fascículo uncinado no controle semântico e também indicaram a importância dos tractos temporais principalmente na compreensão da linguagem. Percebe-se que as pesquisas ainda possuem limitações principalmente quanto ao número de sujeitos investigados. Ainda faltam estudos sobre previsão de prognóstico das afasias, bem como de mecanismos de recuperação.

Palavras-chave: afasia; conectoma; tensor de difusão; vias de fibras neurais.

Abstract

Considering that research into the connectome are causing a paradigm shift in the field of neurobiology of language, this review focuses on findings of neuroscience on the human connectome in relation to post stroke aphasia using diffusion tensor imaging. This research is qualitative, exploratory, characterized by a literature review that included 16 articles in English published in the periods 2011 to 2016. The results pointed to the relationship between aphasia improvement and hemispheric lateralization; confirmed the arcuate fasciculus as an important pathway for the function of language, not only in language production but also in understanding; evidenced the functional role of uncinate fasciculus in semantic control and indicated the importance of temporal tracts mainly in language comprehension. It is noticed that the researches still have limitations mainly regarding the number of subjects investigated. There is still a lack of studies on prediction of aphasia prognosis, as well as mechanisms of recovery.

Keywords: *aphasia; connectome; diffusion tensor; fiber pathway.*

* **L.M. FONSECA:** Rua Nestor Moreira, 235 (fundos). CEP 95052-500, Caxias do Sul, RS, Brasil. E-mail: luisamocelin@gmail.com; **H.P.M. FELTES (autor de correspondência):** Rua Vinte de Setembro, 1619 / 201, CEP 95020-450, Caxias do Sul, RS, Brasil. E-mail: helocogn@terra.com.br

1 Introdução

Desde 2010, o projeto intitulado “conectoma humano” está desenvolvendo uma pesquisa que visa a alcançar um mapeamento abrangente do cérebro, a fim de obter dados sobre a organização das suas ligações estruturais e a formação da dinâmica funcional. Recentemente, pesquisas com os cérebros de adultos saudáveis foram estendidas para o estudo de cérebros patológicos, desenvolvendo hipóteses sobre alguns distúrbios neuropsiquiátricos (Vilatta & Frías, 2015).

A técnica comumente usada para esse mapeamento é o tensor de difusão na ressonância magnética (DTI). Por meio dessa técnica, as pesquisas sobre o conectoma humano estão causando uma mudança de paradigma no campo da neurobiologia da linguagem. O modelo de linguagem Broca-Wernicke-Geschwind está sendo revisto em favor de modelos que reconhecem que a linguagem é processada dentro de um sistema cortical e subcortical distribuído. Embora seja importante identificar as regiões do cérebro que são parte desse sistema, é igualmente importante estabelecer a conectividade anatômica que apoia suas interações funcionais (Dick, Bernal, & Tremblay, 2014). Os estudos na área do conectoma estão passando dos cérebros saudáveis para os patológicos e, como patologia de linguagem mais comum, as afasias já estão sendo alvo de investigação.

Esta pesquisa é qualitativa, do tipo exploratória. As fontes pesquisadas foram artigos científicos em língua inglesa concentrados no Portal de Periódicos da CAPES, o qual é um meta-agregador de bases de dados. Tendo em vista que uso do DTI ficou estabelecido após o ano de 2005 e um recorte temporal de 12 anos é extenso se considerarmos a quantidade de estudos na área, consideraram-se artigos publicados a partir de 2010, sendo ou não de periódicos de acesso livre. Para a pesquisa, foi utilizado o termo *aphasia* associado às seguintes palavras-chave: *fiber tracking; neural pathway; diffusion tensor; DTI; diffusion MRI; diffusion tensor tractography; MRI-DTI e white matter*. Foram encontradas 98 publicações. Foram excluídas publicações repetidas, assim como teses, resenhas e anais de congressos. Após restarem somente os artigos, foi feita a leitura dos resumos e diversos foram excluídos por não se enquadrarem no tema desta revisão, principalmente por dois fatores: a maioria por não abordar a afasia pós-trauma, mas a afasia progressiva primária, e outros por não utilizarem a técnica de imagem DTI. Essa triagem resultou em 16 artigos que são a base desta revisão.

Dessa forma, o objetivo deste artigo é revisar descobertas das neurociências sobre o conectoma humano em relação às afasias ao utilizar imagens de tensor de difusão, cujos achados visam contribuir para o diagnóstico e terapêutica dessas e outras patologias da linguagem.

2 Afasias: breve caracterização

A afasia é um distúrbio adquirido de linguagem (Ortiz, 2010). É uma das consequências mais comuns nos pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) agudo e crônico, estando presente em cerca de 25 a 30% desses pacientes (Pedersen, Vinter & Olsen, 2003; Engelter et al., 2006).

Damásio (1992) definiu afasia como um distúrbio da compreensão e da formulação da linguagem, causado por uma disfunção em regiões específicas do cérebro. É resultado de um dano na conversão bidirecional que estabelece uma correspondência entre pensamento e linguagem.

Os pacientes com afasia perdem a capacidade de converter adequadamente as sequências de representações mentais não verbais que constituem o pensamento para os símbolos e a organização gramatical que constituem a linguagem. As imagens ou representações em pensamento não podem mais ser processadas nas palavras e frases que os traduzem adequadamente. O processo oposto também ocorre: a geração de imagens internas para relacionar com uma frase que se ouve ou lê também é insuficiente na afasia (Damásio, 1992).

A definição clássica das afasias inclui sistemas de categorização, classificando-as em subtipos, que mudam com o tempo e com a terapia fonoaudiológica. Basso (2000) remonta à história da classificação das afasias e levanta questionamentos sobre o modelo localizacionista da linguagem. Cabe ressaltar que o modelo localizacionista clássico representa a informação linguística como estando localizada em regiões distintas do cérebro, interconectadas por tractos de matéria branca (Gazzaniga, Ivry & Mangun, 2006). Em resumo, “a visão clássica baseou-se no pressuposto de que as correlações anatomoclínicas para as afasias são (mais ou menos) absolutas.” (Basso, 2000, p. 15). No entanto, mesmo a Tomografia Computadorizada tendo demonstrado a validade geral do modelo neurológico das afasias, ele logo passou a ser criticado.

Partindo das controvérsias com relação à localização da lesão no cérebro e as características dos quadros de alteração da linguagem, Vieira, Roazzi, Queiroga, Asfora e Valença (2011) realizaram, onze anos depois da publicação de Basso (2000), um estudo a fim de investigar como áreas corticais comprometidas por um acidente vascular encefálico estão relacionadas com os diferentes tipos de afasia. Os resultados revelaram a ocorrência de correlações importantes entre as habilidades de linguagem e as áreas cerebrais esquerdas comprometidas por lesão vascular. Entretanto, a análise multidimensional revelou que tais correlações nem sempre foram fiéis com a determinação dos locais de lesão defendidas no passado.

Também é possível ocorrer alterações de linguagem em função de lesões no hemisfério direito (HD). Sabe-se que diversas funções da linguagem são parcialmente atribuídas ao HD, como aspectos prosódicos, léxico-semânticos, textuais e pragmáticos (Ortiz, 2010). Para Bear, Connors e Paradiso (2008) essas descobertas fazem com que novos estudos de imageamento sejam necessários, devendo “continuar a esclarecer a organização dos sistemas de linguagem no encéfalo em uma escala mais detalhada daquela possível pelo estudo das consequências de lesões cerebrais.” (Bear et al., 2008, p. 641).

Crinion, Holland, Copland, Thompson e Hillis (2013) fizeram exatamente isso: um estudo sobre a neuroimagem nas afasias. Segundo os autores, tanto a imagem funcional de sujeitos saudáveis quanto os estudos de lesões já realizados mostraram que muitas áreas cerebrais além das áreas clássicas de Broca e Wernicke são importantes para a compreensão e produção da linguagem. Portanto, uma afasia pode resultar de dano ou disfunção de várias regiões cerebrais diferentes devido ao impacto da lesão não apenas sobre a função da região afetada, mas também sobre as muitas regiões conectadas a ela dentro da rede de linguagem.

O aumento pelo interesse na conectividade das vias de fibras neurais nos estudos das relações entre linguagem e cérebro tem gerado a necessidade de reconsiderar alguns dos seus princípios fundadores. Em função disso, Dick e Tremblay (2012) apresentaram uma revisão que objetivou pontuar os consensos e as controvérsias nos estudos das conectividades da linguagem. Conforme os autores, o modelo contemporâneo da neurobiologia da linguagem mais proeminente é um modelo de fluxo duplo que propõe um fluxo dorsal para mapear os sons da fala para a representação articulatória, bem como um fluxo ventral para mapear os sons do discurso para o significado. A maioria dos pesquisadores concorda com esse modelo.

No entanto, surgiram diferenças de opiniões no que tange à origem, às terminações e à extensão das vias de fibras que formam esses fluxos, assim como os as funções específicas de tais vias. Segundo Dick e Tremblay (2012), enfatiza-se bastante a conexão (fluxo dorsal) entre o fascículo longitudinal superior (FLS) e o fascículo arqueado (FA). Contudo, há descrições divergentes que surgem desde Geschwind e se mantêm até hoje.

3 Ressonância Magnética com imagens por Tensor de Difusão

Até poucos anos atrás, a única maneira de identificar a anatomia da substância branca em humanos era através da análise histológica da organização microestrutural de fibras ou dissecções de grandes extensões de matéria branca pós-morte. Com as imagens de tensor de difusão (DTI), pode-se fazer dissecções virtuais dos tractos de substância branca e visualizar os caminhos das fibras em cérebros humanos *in vivo*, exibindo mapas de conexões em grande escala. A possibilidade de realizar tais dissecções virtuais é uma das aplicações mais promissoras dessa técnica de imagem (Catani, 2006; Catani & Schotten, 2008).

Na substância branca, as membranas dos axônios e as bainhas de mielina se apresentam como barreira à livre difusão das moléculas de água, particularmente na direção que não seja paralela à orientação dessas fibras. A direção predominante da difusibilidade coincide com a orientação principal das fibras que compõem os tractos e feixes de substância branca (Dini, 2010). Por isso,

Com o DTI, é possível descrever a direção do movimento das moléculas de água no interior dos tecidos. Em estruturas como os tractos de substância branca, a difusão das moléculas será mais restrita perpendicular do que paralela às fronteiras da microestrutura, o que é chamado de difusão anisotrópica. Essa informação pode gerar um mapa esquemático colorido dos tractos de substância branca, em que a intensidade da cor é diretamente proporcional à anisotropia fracionada. [...] O estudo dos tractos de substância branca com o uso do DTI permite a investigação não invasiva das fibras neuronais, com base nas características de imagem da difusão anisotrópica da água. A anisotropia da difusão da água na substância branca cerebral é decorrente da sua organização em fibras axonais mielinizadas, em que a difusão é mais rápida paralela do que perpendicular aos tractos de fibras. (Itagiba et al., 2010, p. 366)

O DTI, portanto, é uma técnica não invasiva que, em vez de visualizar os axônios diretamente, reconstrói suas trajetórias medindo a difusividade da água em diferentes direções. Assim, segundo Dini (2010), através da aplicação de gradientes de campo magnético adequados, as imagens obtidas pelo exame de ressonância magnética podem se tornar sensíveis à direção do movimento randômico das moléculas de água, ou seja, à difusão das moléculas de água. Entre os tractos de fibras de substância branca, a difusão é dita anisotrópica, isto é, sua direcionalidade é “dependente” – ao contrário da isotropia, na qual os tractos são “livres” em todas as direções. Dessa forma, a técnica permite estudar a integridade microestrutural das fibras da substância branca e realizar dissecções virtuais das redes neurocognitivas em grande escala (Catani, 2006).

Dini (2010) ressalta que o *software* do aparelho de ressonância magnética não reconstrói diretamente o tracto, mas permite visualizar a direção principal da difusão das moléculas de água nas regiões escolhidas para análise. Como essa difusão é orientada principalmente na direção paralela ao feixe de fibras, os tractos são visualizados indiretamente. Por fim,

Os tractos são reconstruídos a partir das imagens do cérebro obtidas pela RM [Ressonância Magnética], principalmente através da análise do mapa de cores, em que cada região do parênquima tem sinalizada a direção preponderante de suas fibras através de um código de cores. Com base em conhecimentos

anatômicos prévios, são demarcadas regiões no cérebro onde há a maior probabilidade de localizar-se o determinado tracto em estudo. Essas áreas, demarcadas manualmente, são chamadas regiões de interesse [ROIs; do inglês, *regions of interest*]. (Dini, 2010, p. 36)

Assim, cabe a um *software* específico calcular o tensor e a fração de anisotropia¹ e construir a imagem e as representações da difusão. Atualmente, há diversos *softwares* de visualização, dentre eles: DTIStudio; DTI Track 2005; DoDTI e DTI and Fibertools.

Conforme Huisman (2010), a imagem por tensor de difusão (DTI), bem como seu antecessor, a imagem ponderada em difusão (DWI), revolucionou a neuroimagem clínica. Com elas, as patologias podem ser detectadas mais cedo e com maior especificidade do que com a utilização de sequências de ressonância magnética convencionais.

Uma (senão a mais) importante aplicação do DTI é identificar modelos de conexões em grande escala de funções cerebrais superiores que podem ser testadas com outras técnicas de neuroimagens ou em populações de pacientes.

As vias neurais da linguagem são um bom exemplo dessa aplicação. As redes de linguagem clássicas consistiam na conexão das áreas de Broca e Wernicke através do fascículo arqueado. Pelo DTI, foi descrito um modelo de via paralela para a linguagem. Nele, um segundo caminho indireto corre lateralmente para o fascículo arqueado ligando Broca e Wernicke através do lobo parietal inferior (território de Geschwind). Esse arranjo não só suporta a arquitetura mais flexível do processamento paralelo, como também ajuda a explicar por que a afasia de condução, baseada em uma desconexão entre as áreas de Broca e Wernicke, pode ter diferentes substratos e, portanto, diferentes manifestações clínicas (Catani, 2006).

Assim, um primeiro passo importante na compreensão de como a organização da rede neural influencia o início, a expressão e o curso da doença é a geração de um abrangente mapa da arquitetura de conectividade do cérebro, ou seja, um conectoma². Hoje, considera-se que os estudos com base nos conectomas podem evidenciar o que já se acredita: as funções do cérebro não residem em áreas específicas, mas na conexão entre os neurônios.

Ressalta-se que, enquanto os estudos comportamentais são usados para avaliar o efeito da terapia de linguagem na recuperação da função da linguagem, o DTI oferece a possibilidade de estudar o processo de recuperação em nível neurofisiológico, avaliando a plasticidade do sistema nervoso no processo de recuperação (Smits, Visch-Brink, van de Sandt-Koenderman & van der Lugt, 2012). Dessa forma, na presente revisão optou-se pela área das afasias pós-trauma, a fim de iniciar uma investigação sobre a existência de estudos nesse campo, bem como suas descobertas.

4 Hemisférios Cerebrais

Como mencionado anteriormente, muitas pesquisas sobre a recuperação da linguagem centram-se na especialização hemisférica e na plasticidade cerebral. Assim, no estudo de Forkel et al. (2014), 16 afásicos foram submetidos à avaliação de linguagem através do teste *Western Aphasia Battery* revisado (WAB-R)³ e à varredura de neuroimagem dentro de 15 dias desde o início dos sintomas. A avaliação de linguagem foi repetida aos 6 meses. A análise de eliminação identificou um subconjunto de variáveis preditoras (idade, sexo, tamanho da lesão), que foram introduzidas nas análises de regressão seguintes. Em seguida, realizou-se uma regressão hierárquica com a severidade da afasia longitudinal como variável dependente. O primeiro modelo incluiu o subconjunto de variáveis como definido anteriormente. O segundo modelo introduziu o fascículo arqueado esquerdo e direito e a

análise foi separada para cada segmento. O tamanho da lesão foi o único preditor independente de severidade da afasia no HE. Para o HD, a idade e o volume do segmento ao longo do fascículo arqueado foram preditores da severidade da afasia. A adição do volume do segmento longo direito ao modelo do primeiro nível aumentou o poder de previsão global do modelo de 28% para 57%. Assim, diferentes preditores de recuperação estão em jogo no hemisfério esquerdo (HE) e direito. Os autores concluíram que a rede de linguagem do HD parece ser importante na recuperação da afasia após AVC no HE.

Esses achados vêm ao encontro dos resultados da pesquisa de Wan et al. (2014), os quais examinaram alterações microestruturais no HD em 11 pacientes com AVC crônico com grandes lesões no HE e afasia de Broca. Tais pacientes foram submetidos ao DTI e teste de linguagem antes e depois de receberem 15 sessões de fonoterapia intensiva. Esse grupo foi comparado com um grupo não tratado (n = 9) examinado duas vezes durante um período de tempo semelhante. Os resultados revelam que o grupo tratado apresentou reduções na anisotropia fracionada na substância branca subjacente ao giro frontal inferior direito (pares operculares e triangulares), ao giro temporal superior posterior direito e ao cíngulo posterior direito. Além disso, verificou-se que maiores melhorias na produção de fala estavam associadas a maiores reduções na anisotropia fracionada no giro frontal inferior direito (pares operculares).

Portanto, um programa de reabilitação intensiva para pacientes com afasia não fluente levou a mudanças estruturais no HD, o que correlacionou com melhorias na produção de fala. As alterações não foram observadas no grupo controle, em nenhuma das duas avaliações.

A afasia de Broca crônica também foi alvo da investigação de Bonilha, Rorden e Fridriksson (2014), os quais avaliaram a relação entre deficiências de linguagem e conectividade estrutural do cérebro em pacientes com afasia após AVC, a fim de entender se a desconexão cortical contribui para os sintomas clínicos. A pesquisa contou com 39 pacientes que foram submetidos à avaliação de linguagem (WAB e PNT⁴) e ao DTI. Baseando-se nesses dados, os autores reconstruíram o conectoma individual dos sujeitos. A tractografia foi utilizada para avaliar a conectividade entre cada possível par de áreas corticais de Brodmann. Análises de regressão linear múltipla foram realizadas para avaliar a relação entre o desempenho da linguagem, a necrose cortical e a desconexão cortical. A desconexão estrutural da área de Brodmann 45 (pares triangulares da área de Broca), que foi poupada pelo tecido necrótico, foi associada independentemente com o desempenho de nomeação. Assim, sugere-se que a desconexão cortical, medida pelo conectoma estrutural, é um preditor independente da deficiência de nomeação em pacientes com afasia crônica. A extensão total dos danos cerebrais clinicamente relevantes após um AVC isquêmico pode ser subestimada por inspeção visual da necrose cortical isoladamente. Os autores sugerem que a nomeação correta em sujeitos com afasia crônica é dependente da preservação da integridade cortical e da preservação da conectividade cortical dos pares triangulares da área de Broca. Também sugerem que a avaliação estrutural de danos cerebrais em relação à deficiência de linguagem após AVC pode ser melhorada medindo a lesão subcortical e suas ramificações remotas em desconexão cortical distante.

Geva, Correia e Warbuton (2015), por sua vez, examinaram a relação entre a substância branca hemisférica bilateral e os sintomas da afasia. Quinze pacientes com afasia crônica e 18 adultos saudáveis foram estudados usando dados de DWI, através da análise de histograma, Estatísticas Espaciais Baseadas em Tractos, tractografia e métodos de sobreposição de lesões. Verificou-se que o dano ao HE em geral e ao fascículo arqueado em particular correlacionava-se com deficiências na repetição de palavras, nomeação de objetos, compreensão de frases e julgamento de homófonos (palavras com mesma pronúncia) e rimas.

Todavia, tal relação não foi encontrada no HD. Isso sugere que, embora alguma função de linguagem na afasia possa ser explicada pelo dano ao FA esquerdo, não pode ser explicada por olhar para o tracto contra-lesional.

5 A conectividade das vias de fibras neurais

5.1 Fascículo arqueado

O modelo de linguagem Wernicke-Fascículo Arqueado-Broca data de mais de 100 anos (ver Figura 1), no entanto, muitas das fontes consultadas neste estudo seguiram investigando essa via, a fim de refinar a conectividade de suas fibras em pacientes afásicos.

A utilidade clínica do fascículo arqueado em afásicos foi investigada por Kim et al. (2011). Nesse estudo, foram recrutados cinco pacientes com diferentes tipos de afasia ou disartria e sete indivíduos de controle. Os pacientes afásicos possuíam lesões na corona radiata esquerda e no nível do gânglio basal. O fascículo arqueado dos pacientes foi observado através do DTI, e a função da linguagem foi medida pela bateria de testes K-WAB. Os resultados foram os seguintes: Paciente 1 (disartria leve) apresentou FA esquerdo normal em termos de integridade. Paciente 2 (afasia de condução) apresentou FA esquerdo com lesão parcial, porém, com integridade poupada. Pacientes 3 e 4 (afasia de Broca) apresentaram rupturas do FA esquerdo sobre as lesões do AVC após se originarem da área de Wernicke e apresentarem afasia de Broca. Paciente 5 (afasia global) teve o FA esquerdo não reconstruído devido à severidade da lesão e à degeneração walleriana⁵. A pesquisa confirmou que a tractografia do DTI ofereceu informações importantes sobre a presença e a severidade de lesão no FA, o que não poderia ser detectado pela ressonância magnética convencional. Para os autores, o uso do DTI pode ser útil na remodelação da classificação dos tipos de afasias pós-trauma.

Outro exemplo da importância do DTI no mapeamento das funções da linguagem é percebido no estudo de Hayashi, Kinoshita, Nakada e Hamada (2012). O estudo visou a esclarecer a participação do fascículo arqueado nas funções da linguagem, de modo que seus resultados também indicaram a importância do DTI no mapeamento dessas funções. O objetivo foi avaliar cronologicamente as alterações pós-operatórias no FA detectadas pelo DTI em relação às alterações pós-operatórias na função da linguagem após a cirurgia de tumor cerebral. Assim, a área do FA foi examinada pré e pós-operatoriamente em sete pacientes destros com tumor no HE próximo ao FA. O FA teve a imagem capturada, e sua área foi calculada através do DTI. As funções da linguagem foram medidas pelo teste WAB. Os autores perceberam que, após a ressecção do tumor, a visualização do FA aumentou em 5 dos 7 pacientes, e o escore na bateria de afasia aumentou em 6 deles. A relação da área do FA visualizada no pós-operatório aumentou em associação com uma melhora na função da linguagem. Ou seja, em pacientes submetidos à cirurgia de tumor cerebral, a visualização do FA na tractografia de DTI melhorou em associação com uma melhora pós-operatória na função da linguagem. Esses achados *in vivo* de mudança dinâmica na tractografia de DTI indicam que o fascículo arqueado transmite um fluxo funcional envolvendo processamento de linguagem, em consonância com achados de estudos de lesões anteriores. Além disso, as alterações pós-operatórias no FA podem servir como um preditor para os resultados funcionais dependentes da linguagem em pacientes com tumor cerebral.

Em 2013, Berthier et al. investigaram a relação entre a função da linguagem e a tractografia do DTI para o fascículo arqueado esquerdo em dois pacientes afásicos crônicos, um deles com afasia transcortical motora, e o outro, com afasia de condução. Além do DTI, o estudo utilizou imagens de ressonância magnética anatômica, fMRI e PET. Os resultados foram

os seguintes: a função de repetição estava totalmente preservada no paciente com afasia transcortical motora e prejudicada no paciente com afasia de condução em não-palavras, dígitos e listas de três palavras. A repetição de sentenças também foi prejudicada nesse paciente, mas ele repetiu sentenças novas significativamente melhor do que sentenças clichês. O DTI do paciente com afasia transcortical motora apresentou lesão dos segmentos temporo-frontal e parieto-frontal esquerdo do FA e parte do fluxo ventral esquerdo, juntamente com os fluxos direito e dorsal direito bem desenvolvidos. O DTI do paciente com afasia de condução, por sua vez, mostrou danos nos segmentos temporo-parietal esquerdo e temporo-frontal do FA, mas o fluxo ventral foi poupado. O segmento direito do FA no HD também estava ausente.

Já a função de nomeação e de fluência foram investigadas por Wang, Machina, Norton, Wan e Schlaug, também em 2013. Os autores compararam a carga de lesão¹⁴ de um mapa da conectividade estrutural com a de um mapa da conectividade funcional, ou seja, a carga de lesão da matéria cinzenta funcional na sua capacidade de prever a fluência da fala e o desempenho de nomeação em 50 afásicos crônicos. O mapa do fascículo arqueado foi reconstruído a partir de imagens de DTI também de um grupo controle de idosos saudáveis. Os pesquisadores analisaram além dos dois mapas canônicos, um mapa combinado de FA + substância cinza funcional que foi derivado da soma dos mapas citados. Cada mapa canônico foi sobreposto a máscaras de lesão individual de 50 pacientes afásicos crônicos com diferentes graus de comprometimento na produção de fala e fluência para calcular um valor de carga da lesão funcional e estrutural para cada paciente e regressar esses valores com medidas de fluência e nomeação da fala. Os autores verificaram que os dois mapas independentes previram fluência da fala e capacidade de nomeação. Entretanto, a carga da lesão do FA explicou a maior parte da variância para ambas as medidas. A carga de lesão da combinação FA + substância cinza funcional não apresentou uma maior previsibilidade do que os mesmos sozinhos. Métodos de agrupamento e classificação confirmaram que a carga da lesão do FA foi melhor na estratificação de pacientes em grupos de resultado graves e não graves, com 96% de precisão para fluência da fala e 90% de precisão para nomeação.

Para Wang et al. (2013), esse estudo confirmou a importância da carga de lesão do FA como um biomarcador para o grau de comprometimento tanto na fluência da fala, quanto na capacidade de nomeação em pacientes com AVC. O estudo também comparou a previsibilidade da carga de lesão do FA com a de uma nova medida: a carga de lesão da substância cinza funcional. Além disso, o marcador AF-LL (carga de lesão do FA; no original: *Arcuate Fasciculus-Lesion Load*) pode ajudar a estratificar os pacientes pelo seu nível de comprometimento (por exemplo, afasia leve, moderada ou grave), o que deve melhorar as previsões de resultado e assim: (1) ajudar a identificar aqueles que são suscetíveis de se beneficiar de intervenções específicas e/ou estudos experimentais de tratamento; (2) orientar os clínicos na seleção e implementação desses tratamentos e (3) maximizar o tempo de tratamento com o objetivo de melhorar os resultados previstos.

A afasia em estágio agudo, por sua vez, foi pesquisada por Kim e Jang (2013). Para tanto, 25 pacientes com afasia e AVC e 12 indivíduos controle foram recrutados. O quociente de afasia do teste K-WAB foi utilizado para a avaliação da afasia no estágio inicial do AVC (10-30 dias) e aproximadamente seis meses após o início. Os pacientes foram categorizados em 3 grupos de acordo com a severidade da lesão do FA esquerdo: grupo A, em que o FA não foi reconstruído; grupo B, nos quais o FA foi interrompido; e grupo C, em que o FA foi preservado em torno da lesão. Quando comparado o quociente de afasia entre os tipos de FA na avaliação precoce, o escore do grupo C foi significativamente maior que o do grupo A. Entretanto, não houve diferença significativa entre os grupos A e B ou entre os grupos B e C. Já na avaliação

tardia, os valores de quociente de afasia dos grupos B e C foram superiores aos do grupo A, e não houve diferença significativa entre os tipos B e C. Portanto, o desfecho da afasia dos pacientes cujo FA esquerdo poderia ser reconstruído foi melhor do que em pacientes cujo FA esquerdo não pôde ser reconstruído, independentemente de sua integridade. Os autores acreditam que a avaliação do FA esquerdo através da utilização do DTI no estágio inicial do AVC pode ser útil na previsão do desfecho da afasia em pacientes com AVC.

Já o estudo de Nunnari, Bonanno, Bramanti e Marino (2014) objetivou descrever o caso de um paciente afásico (tipo de afasia não mencionado), que foi estudado antes e depois de intensa terapia de reabilitação (não detalhada pelos autores). O DTI foi utilizado a fim de avaliar a integridade do fascículo arqueado relacionado à recuperação motora, linguística e cognitiva, mensurada através de avaliação neuropsicológica. Os autores encontraram melhora da função da linguagem após tratamento fonoaudiológico e motor com evidência de aumento na integridade das fibras do fascículo arqueado esquerdo. O paciente apresentou medidas que demonstram o grau em que as regiões temporoparietais estão conectadas estrutural e funcionalmente, bem como a forma como o FA medeia aspectos específicos da compreensão da linguagem.

Jang e Lee (2014) também realizaram um estudo de caso, o qual, conforme os autores, foi o primeiro a demonstrar a recuperação de um FA lesado no hemisfério dominante. O paciente relatado é um homem destro, de 43 anos, com afasia severa de tipo não mencionado e hemiparesia em função de um AVC hemorrágico nos lobos parietal e temporal esquerdos. Um mês após o início do AVC, o paciente apresentou afasia severa no teste K-WAB, com escore de 5%. Foi submetido à fonoterapia por 22 meses e seu escore no referido teste passou para 58%. No DTI com um mês permaneceu apenas a parte ascendente fina do FA esquerdo da área de Wernicke. No DTI com 16 meses, o FA esquerdo lesado estava espessado e alongado em torno da área Broca esquerda. Entretanto, a descontinuação do FA esquerdo foi observada ao redor da área de Broca esquerda, e essa continuação foi alongada para a área de Broca esquerda ao se realizar novamente o DTI com 22 meses. Esse estudo tem implicações importantes na reabilitação cerebral, uma vez que a recuperação do FA lesado no hemisfério dominante parece ser um dos mecanismos de recuperação da afasia em pacientes com AVC.

A relação entre a função da linguagem e a tractografia do FA esquerdo também foi investigada no mesmo ano por Tak e Jang (2014), cujo estudo recrutou 25 afásicos destros crônicos. A função da linguagem foi avaliada por meio do quociente de afasia resultante do K-WAB. Também foram medidos os valores da anisotropia fracionada, o coeficiente de difusão aparente e o número de voxels⁶ do FA esquerdo. Os pacientes foram classificados em três grupos: (A) fascículo arqueado esquerdo não foi reconstruído; (B) FA esquerdo foi descontinuado entre as áreas de Wernicke e Broca; (C) FA esquerdo preservado em torno da lesão do AVC. Os resultados mostraram correlação positiva moderada entre o quociente de afasia e o número de voxels do FA esquerdo. Porém não foi observada correlação entre os valores do quociente de afasia, do FA e do coeficiente de difusão aparente. Foram observadas diferenças significativas nos escores de quociente de afasia entre os três tipos. Como se imaginava, o escore do tipo C foi maior do que os dos tipos A e B, e o escore do tipo B também foi maior que o do tipo A, o que reitera a importância do FA para a função da linguagem. Os autores sugeriram que, em futuras pesquisas, sejam controlados o nível de instrução dos sujeitos, bem como o tamanho das lesões – ao contrário da pesquisa de Forkel et al. (2014), na qual o tamanho da lesão foi identificado como o único preditor independente da severidade da afasia.

Pacientes com AVC crônico também foram investigados por Rosso et al. (2015), cujo estudo visou a identificar áreas específicas da substância branca críticas para a severidade da

afasia global e determinar se a lesão nessas áreas teve maior impacto na severidade da afasia do que no volume da lesão. Participaram do estudo 23 afásicos crônicos, que foram avaliados com o teste de afasia rápida (*Aphasia Rapid Test - ART*)⁷, com a bateria de avaliação de Boston (*Boston Diagnosis Aphasia Examination*)⁸ e com escalas globais de severidade. Os sujeitos foram submetidos ao DIT e à imagem estrutural. Utilizou-se a análise de regressão por imagem de tensor de difusão baseada em voxel para determinar quais áreas as anormalidades de anisotropia fracionada (AF) estavam correlacionadas com as escalas de severidade dos testes ART e de Boston. As relações entre a severidade da afasia, os valores da AF e os volumes das lesões foram investigados utilizando correlações globais e parciais. O estudo encontrou uma área crítica associada à severidade da afasia, que se sobrepõe aos fascículos arqueado e fronto-occipital inferior, resultando em uma desconexão combinada das vias dorsal e ventral. Os escores do ART foram inversamente correlacionados com os valores da AF nessa região, com maior severidade presente com valores de AF mais baixos. A proporção de variância explicada pelo valor da AF foi maior que a proporção de variância explicada pelo volume da lesão. O impacto do volume da lesão sobre a severidade da afasia desapareceu quando se considerou o dano a essa área crítica da substância branca. Os autores concluíram que a avaliação da integridade dessa região pode ter um impacto clínico na neuroreabilitação e na tomada de decisão aguda.

Ao observar os estudos supracitados, reafirma-se a importância do FA na função da linguagem em diferentes aspectos: nomeação, fluência, compreensão e processamento. Há, ainda, evidência de seu papel na produção da linguagem (Ivanova et al., 2016), que será abordado no próximo item.

5.2 Fascículos uncinado, longitudinal inferior e fronto-occipital inferior

Harvey, Wei, Ellmore, Hamilton e Schnur (2013) trouxeram evidências para o papel funcional do fascículo uncinado (FU) (ver Figura 1) no controle semântico. Seu estudo objetivou examinar o papel das seguintes vias de substância branca: fascículo uncinado, fascículo longitudinal inferior e fascículo fronto-occipital inferior em afásicos com diferentes graus de déficit de compreensão da linguagem. Dessa forma, 10 pacientes com afasia crônica de graus variados foram submetidos ao DTI e fMRI em estado de descanso. Foram também recolhidos dados de neuroimagem de um grupo controle com correspondência de idade. Foram obtidos dados comportamentais dos afásicos sobre duas medidas de compreensão de palavras únicas que envolvem controle semântico (teste AWPV adaptado)⁹, e avaliou-se a significância funcional das vias correlacionando o desempenho dos pacientes com índices de integridade estrutural das vias e os perfis de conectividade funcional das regiões a que se ligam. Os resultados da pesquisa indicaram que tanto a integridade estrutural do FU, como a força de conectividade funcional das regiões que ele conecta predizem o desempenho dos pacientes. Esse resultado sugere que o comprometimento do controle semântico na compreensão de palavras resultou de comunicação neural pobre entre regiões que o FU conecta. As inspeções de outras estruturas subcorticais e corticais não revelaram relação com o desempenho dos pacientes. Com isso, foi possível concluir que o FU mede o controle semântico durante a compreensão de palavras conectando regiões especializadas para controle cognitivo com aquelas que armazenam significados de palavras. Esses achados também suportam uma relação entre as medidas de conectividade estrutural e funcional, tendo em vista que os resultados do fMRI fornecem evidências convergentes com aqueles obtidos usando DTI (Harvey et al., 2013).

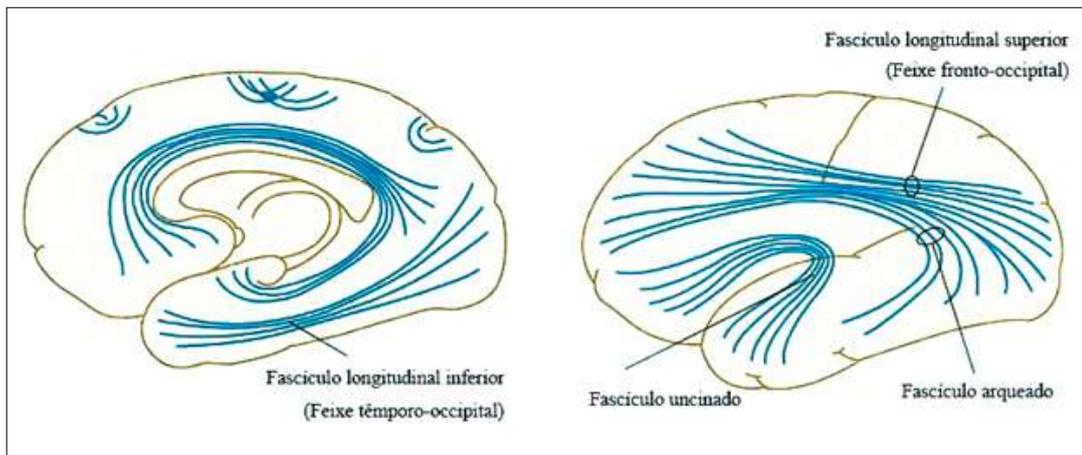


Figura 1: Fascículos arqueado, uncinado e longitudinal.

Fonte: Elaboração própria.

Ivanova et al. (2016) realizaram a primeira análise ampla dos principais tractos de substância branca após afasia usando todos os índices básicos de DTI das microestruturas do tracto. O objetivo foi comparar propriedades microestruturais de grandes áreas de substância branca envolvidas no processamento da linguagem em cada hemisfério entre indivíduos com afasia e saudáveis e investigar a relação entre esses índices neurais e déficits de linguagem. As funções diferenciais de pequenos segmentos também foram exploradas na investigação. Para tanto, 37 indivíduos com afasia pós AVC do HE e 11 controles pareados por idade foram examinados usando sequências de DWI. Foram extraídos dados de anisotropia fracionada, difusividade para cada grande tracto de substância branca a partir do DWI, utilizando máscaras de traços escolhidas a partir de atlas padronizados. Indivíduos com afasia também foram avaliados com um teste de linguagem padronizado em russo visando à compreensão e produção no nível de palavra e oração. Os afásicos apresentaram valores de anisotropia fracionada significativamente menores para os tractos do HE e valores significativamente maiores de difusividade para os HE e HD comparados aos controles, todos indicando um profundo comprometimento na integridade do tracto. A compreensão da linguagem foi predominantemente relacionada com a integridade do fascículo fronto-occipital inferior esquerdo e fascículo longitudinal inferior esquerdo (ver Figura 1) enquanto a produção de linguagem estava principalmente relacionada com a integridade do fascículo arqueado esquerdo. Além disso, segmentos individuais desses três tractos foram diferencialmente associados à produção de linguagem e compreensão na afasia. Os resultados destacam a importância das vias de fibras no apoio a diferentes funções de linguagem e apontam para a importância dos tráfegos temporais no processamento da linguagem, em particular, a compreensão.

6 O Rich Club

De acordo com Whalley (2011), ao se estudar o conectoma humano, dentro das redes do cérebro, certas regiões-chave foram reveladas como "*hubs*", pois formam muitas conexões com outras áreas do cérebro (denominadas "nós") e têm uma grande influência na organização global da rede. Whalley relata que Sporns – um dos criadores do termo 'conectoma' – juntamente com van den Heuvel, mostraram que essas regiões de *hub* também são altamente e mutuamente interligadas, formando um "*rich club*" de áreas cerebrais que são cruciais para a comunicação eficiente do cérebro¹⁰

Segundo Whalley (2011), a existência de um *rich club* de regiões cerebrais que são particularmente importantes para a comunicação global no cérebro fornece pistas sobre como as doenças que afetam essas regiões-chave podem afetar a função cerebral global.

Assim, a presente pesquisa encontrou o estudo de Gleichgerrcht et al. (2016), os quais justificam que, mesmo sabendo que a afasia pós AVC está tipicamente associada à lesão isquêmica em áreas corticais ou à perda de conectividade entre regiões cerebrais poupadas, ainda não está claro se a participação de regiões do cérebro poupadas como *hubs* afeta a severidade da afasia. Então, os autores avaliaram o desempenho da linguagem (teste WAB) e a ressonância magnética de 44 participantes com afasia crônica pós-AVC. Os conectores estruturais individuais do cérebro foram construídos a partir do DTI. As regiões de *hub* foram definidas de acordo com as classificações do *rich club* e estudadas em relação ao desempenho linguístico. O número de nós do *rich club* restantes no HE foi associado com a afasia, incluindo sub-escores de compreensão, repetição e nomeação. Importante ressaltar que entre os participantes com preservação relativa de regiões de interesse para a linguagem, a severidade da afasia diminuiu se a região não estivesse apenas poupada, mas também se participasse da rede remanescente como uma conexão do *rich club*.

Assim, o estudo ilustra a relação entre o número de conexões do *rich club* em cada hemisfério com o desempenho no WAB em dois sujeitos extraídos da amostra testada. O sujeito A obteve 64,6 de score no teste WAB e apresentou 28 nós de *rich club*, distribuídos entre os dois hemisférios. O sujeito B obteve 23,6 de score no teste e apresentou 11 nós de *rich club*, sendo um único nó no HE. Conforme Gleichgerrcht et al. (2016), apesar dos volumes de lesões comparáveis (A = 5796 voxels; B = 5614 voxels) e o número de nós do *rich club* no HD, o paciente B – que tinha um nó de *rich club* no HE – mostrou desempenho de linguagem notavelmente baixo comparado ao paciente A, que teve 14 nós de participação no *rich club* do HE. Dessa forma, o estudo concluiu que a ruptura de *hubs* estruturais da rede de linguagem está diretamente associada à severidade da afasia após AVC.

7 Discussão dos resultados

Sabe-se que a função da linguagem é lateralizada hemisfericamente, estando relacionada à preferência manual: 95% dos indivíduos destros têm lateralização hemisférica funcional do lado esquerdo, enquanto 15% dos indivíduos canhotos mostram lateralização funcional direita (Smits, Jiskoot & Pappa, 2014).

Nesse sentido, quatro das 16 pesquisas analisadas focaram a relação entre melhora da afasia e lateralização hemisférica. Forkel et al. (2014) perceberam que diferentes preditores de recuperação estão em jogo no HE e HD e confirmaram a hipótese de que a rede de linguagem do HD parece ser importante na recuperação da afasia no HE. Um programa de reabilitação intensiva para pacientes com afasia não fluente pode levar a mudanças estruturais no HD, correlacionando com melhorias na produção da fala, conforme apontou a pesquisa de Wan et al. (2014).

Bonilha et al. (2014) sugeriram que a desconexão cortical seja um preditor independente da deficiência de nomeação em pacientes com afasia crônica. Já o estudo de Geva, Correia e Warbuton (2015) concluiu que, embora alguma função de linguagem na afasia possa ser explicada pelo dano ao fascículo arqueado esquerdo, não pode ser explicada por olhar para o tracto contra-lesional.

De fato, o tracto de substância branca relacionado à linguagem mais conhecido é o FA. Além do estudo de Geva et al. (2015), outros oito estudos seguiram investigando o fascículo arqueado, sob diferentes perspectivas. Desses oito estudos, quatro investigaram afasias

crônicas. Berthier et al. (2013) concluíram que os déficits de repetição dissociados na afasia de condução e na transcortical motora dependem provavelmente das interações flexíveis entre os fluxos dorsal e ventral esquerdo e da arquitetura dimórfica de gênero do fluxo dorsal direito.

A pesquisa de Wang et al. (2013) indicou que carga de lesão do FA é um biomarcador importante para o grau de comprometimento tanto da fluência da fala, quanto da capacidade de nomeação em pacientes com AVC. A compreensão, por sua vez, foi estudada por Nunnari et al. (2014), que perceberam que o FA também medeia aspectos específicos dessa função.

As pesquisas de Tak e Jang (2014), com afásicos crônicos, e de Hayashi et al. (2012), com afásicos em fase aguda, ratificaram a importância do FA na linguagem de forma geral, como já abordado neste artigo. O volume remanescente do FA esquerdo, independentemente da direcionalidade e difusividade, mostrou correlação positiva moderada com a função da linguagem em afásicos crônicos. A descontinuação ou não construção do FA também foi um fator importante para a função da linguagem (Tak & Jang, 2014).

Destaca-se a pesquisa de Rosso et al. (2015) que encontrou uma área crítica associada à severidade da afasia, que se sobrepõe aos fascículos arqueado e fronto-occipital inferior, resultando em uma desconexão combinada das vias dorsal e ventral. Assim, a avaliação da integridade dessa região pode ter um impacto clínico em neuroreabilitação e rápida tomada de decisão.

No que tange às afasias agudas, além do estudo dos pesquisadores japoneses Hayashi et al. (2012), os estudos dos sul-coreanos Kim e Jang (2013) e Jang e Lee (2014) reforçaram a importância da avaliação do FA pelo DTI no estágio inicial do AVC, podendo ser útil na previsão do desfecho da afasia. O mesmo ocorreu na pesquisa de Kim et al. (2011), que não deixou claro se os sujeitos investigados estavam em estágio agudo ou crônico da afasia.

Outras vias de conexão foram estudadas. Harvey et al. (2013) encontraram evidência neuropsicológica para o papel funcional do FU no controle semântico. Ivanova et al. (2016) compararam as propriedades microestruturais de grandes áreas de substância branca envolvidas no processamento da linguagem nos dois hemisférios. Isso incluiu o fascículo arqueado, fascículo longitudinal inferior, fascículo longitudinal superior, fascículo uncinado, fascículo fronto-occipital inferior, além do corpo caloso e trato corticoespinhal para fins de controle. Seus achados destacam a importância das vias de fibras no apoio a diferentes funções da linguagem e apontam para a importância dos tractos temporais principalmente na compreensão da linguagem.

Por fim, a pesquisa de Gleichgerrcht et al. (2015) trouxe um conceito novo: o *rich club*. Os autores, ao analisarem se a participação de regiões do cérebro poupadas como *network hubs* afeta a severidade da afasia crônica, concluíram que a ruptura de centros estruturais da rede de linguagem está diretamente associada à severidade da afasia.

8 Considerações finais

Este estudo emergiu de questionamentos sobre o conectoma humano, cujo projeto ainda está promovendo descobertas que impactam na revisão de modelos teóricos já estabelecidos, como o modelo de linguagem. O objetivo que norteou a presente revisão foi investigar as descobertas das neurociências sobre o conectoma humano em relação às afasias pós-trauma ao utilizar imagens de tensor de difusão.

Para tanto, foi realizado um levantamento bibliográfico que resultou em 16 artigos, publicados entre os anos de 2011 e 2016, que utilizaram a técnica de imagem por tensor de

difusão em pacientes afásicos. A leitura desses artigos proporcionou uma pesquisa do tipo Estado da Arte, e sua análise foi disposta conforme os locais do cérebro a que se referiam.

Foi possível perceber que muitas pesquisas seguem investigando o tracto de substância branca relacionado à linguagem mais conhecido: o fascículo arqueado. Ficou claro que o fascículo arqueado não é o único tracto relevante, pois outros tractos de substância branca envolvidos na linguagem foram identificados.

Ao realizar-se o levantamento dos artigos, surpreendeu o fato de haver maior número de pesquisas sobre afasia progressiva primária do que sobre afasia pós-trauma – que, até então, era o que se imaginava ser a única possibilidade de ocorrência de afasia. Partindo do pressuposto de que o cérebro é altamente plástico após um AVC, pode-se afirmar que a escolha pela análise de artigos sobre afasia pós-AVC foi acertada.

Com as imagens de tensor de difusão e suas descobertas, novos estudos na área da linguagem serão encorajados, pois é evidente que essa abordagem baseada na conectividade pode melhorar a compreensão dos mecanismos comportamentais e de linguagem nas afasias pós-trauma.

Embora o DTI esteja sendo usado cientificamente há 20 anos, as pesquisas ainda possuem limitações principalmente quanto ao número de sujeitos investigados. As sugestões presentes nos artigos aqui abordados referem-se, em sua maioria, a confirmar os achados em amostras maiores e em estudos longitudinais. Ainda faltam estudos sobre previsão de prognóstico das afasias, bem como de mecanismos de recuperação. Portanto, uma revisão como a apresentada aqui é um trabalho que não deve cessar. Há que se acompanhar os avanços nas pesquisas com o conectoma e a linguagem, a fim de responder às lacunas que permaneceram.

9 Referências bibliográficas

Azuar, C., Leger, A., Arbizu, C., Henry-Amar, F., Chomel-Guillaume, S. & Samson, Y. (2013). The Aphasia Rapid Test: an NIHSS-like aphasia test. *Journal of Neurology*, 260 (8), 2110-2117.

Basso, A. (2000). The aphasias: fall and renaissance of the neurological model? *Brain and language*, 71 (1), 15-17.

Bear, M.F., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2008). *Neurociências: desvendando o sistema nervoso*. 3. ed. Porto Alegre: Artmed.

Berthier, M.L., Froudust Walsh, S., Dávila, G., Nabrozidis, A., Juárez Y Ruiz de Mier, R., Gutiérrez, A., De-Torres, I., Ruiz-Cruces, R., Alfaro, F. & García-Casares, N. (2013). Dissociated repetition deficits in aphasia can reflect flexible interactions between left dorsal and ventral streams and gender-dimorphic architecture of the right dorsal stream. *Frontiers in Human Neuroscience*, 19 (7), 1-18.

Bonilha, L., Rorden, C. & Fridriksson, J. (2014). Assessing the clinical effect of residual cortical disconnection after ischemic strokes. *Stroke*, 45 (4), 988-993.

Catani, M. (2006). Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders. *Current Opinion in Neurology*, 19, 1-8.

Catani, M. & Schotten, M.T. de. (2008). A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex*, 44, 1105-1132.

Crinion, J., Holland, A.L., Copland, D.A., Thompson, C.K. & Hillis, A.E. (2013). Neuroimaging in aphasia treatment research: quantifying brain lesions after stroke. *Neuroimage*, 73, 208-214.

Damásio, A.R. (1992). Aphasia. *The New England Journal of Medicine*, 326 (8), 531-539.

- Dick, A.S. & Tremblay, P. (2012). Beyond the arcuate fasciculus: consensus and controversy in the connectional anatomy of language. *Brain*, 135, 3529-3550.
- Dick, A.S., Bernal, B. & Tremblay, P. (2014). The Language Connectome: New Pathways, New Concepts. *Neuroscientist*, 20 (5), 453-467.
- Dini, L.I. (2010). *Estudo anatômico da substância branca do lobo frontal: da técnica de Klinger à dissecação virtual por ressonância magnética (tractografia)*. Dissertação de Mestrado em Neurociências, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS.
- Engelter, S.T., Gostynski, M., Papa, S., Frei, M., Born, C., Ajdacic-Gross, V., Gutzwiller, F. & Lyrer, P.A. (2006). Epidemiology of aphasia attributable to first ischemic stroke: incidence, severity, fluency, etiology, and thrombolysis. *Stroke*, 37, 1379-1384.
- Forkel, S.J., Thiebaut de Schotten, M., Dell'Acqua, F., Kalra, L., Murphy, D.G., Williams, S.C. & Catani, M. (2014). Anatomical predictors of aphasia recovery: a tractography study of bilateral perisylvian language networks. *Brain*, 137, 2027-2039.
- Gazzaniga, M.S., Ivry, R.B. & Mangun, G.R. (2006). *Neurociência Cognitiva: a biologia da mente*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed.
- Geva, S., Correia, M.M. & Warbuton, E.A. (2015). Contributions of bilateral white matter to chronic aphasia symptoms as assessed by diffusion tensor MRI. *Brain and language*, 150, 117-128.
- Gleichgerricht, E., Kocher, M., Nesland, T., Rorden, C., Fridriksson, J. & Bonilha, L. (2015). Preservation of structural brain network hubs is associated with less severe post-stroke aphasia. *Restorative neurology and neuroscience*, 34 (1), 19-28.
- Harvey, D.Y., Wei, T., Ellmore, T.M., Hamilton, A.C & Schnur, T.T. (2013). Neuropsychological evidence for the functional role of the uncinate fasciculus in semantic control. *Neuropsychologia*, 51 (5), 789-801.
- Hayashi, Y., Kinoshita, M., Nakada, M. & Hamada, J. (2012). Correlation between language function and the left arcuate fasciculus detected by diffusion tensor imaging tractography after brain tumor surgery. *Journal of Neurosurgery*, 117 (5), 839-843.
- Huisman, T.A.G.M. (2010). Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging of the brain, made easy. *Cancer Imaging*, 10 (1A), S163-S171.
- Itagiba, V.G.A., Borges, R., Cruz Jr., L.C.H., Furtado, A.D., Domingues, R.C. & Gasparetto, E.L. (2010). Uso do tensor de difusão na avaliação dos padrões de acometimento da substância branca em pacientes com tumores cerebrais: é uma ferramenta útil para o diagnóstico diferencial? *Radiologia Brasileira*, 43 (6), 362-368.
- Ivanova, M.V., Isaev, D.Y., Dragoy, O.V., Akinina Yu, S., Petryshevskii, A.G., Fedina, O.N., Shklovsky, V.M. & Dronkers, N.F. (2016). Diffusion-tensor imaging of major white matter tracts and their role in language processing in aphasia. *Cortex*, 85, 265-181.
- Jang, S.M. & Lee, H.D. (2014). Recovery of injured arcuate fasciculus in the dominant hemisphere in a patient with an intracerebral hemorrhage. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 93 (2), 15-18.
- Kim, S.H., Lee, D.G., You, H., Son, S.M., Cho, Y.W., Chang, M.C., Lee, J. & Jang, S.H. (2011). The clinical application of the arcuate fasciculus for stroke patients with aphasia: a diffusion tensor tractography study. *NeuroRehabilitation*, 29 (3), 305-310.
- Kim, S.H. & Jang, S.H. (2013). Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke. *American Journal of Neuroradiology*, 34 (4), 785-790.
- Nunnari, D., Bonanno, L., Bramanti, P. & Marino, S. (2014). Diffusion Tensor Imaging and Neuropsychologic Assessment in Aphasic Stroke. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 23 (10), e477-e478.

- Ortiz, K.Z. (2010). Afasia. In: Ortiz, K.Z. (Org.). *Distúrbios Neurológicos Adquiridos: linguagem e cognição*. 2. ed. Barueri: Manole, 47-60.
- Pagliarin, K.C., Oliveira, C.R., Silva, B.M., Calvette, L.F. & Fonseca, R.P. (2013). Instrumentos para avaliação da linguagem pós-lesão cerebrovascular esquerda. *CEFAC*, 15 (2), 1-11.
- Pedersen, P.M., Vinter, K. & Olsen, T.S. (2003). Aphasia after Stroke: Type, Severity and Prognosis. *Cerebrovascular diseases*, 17, 35-43.
- Ribas, E.S.C. & Teixeira, M. J. (2011). Tractografia: definição e aplicação na ressecção de tumores cerebrais. *Arquivos Brasileiros de Neurociências*, 30 (1), 30-33.
- Roach, A., Schwartz, M.F., Martin, N., Grewal, R.S. & Brecher, A. (1996). The Philadelphia Naming Test: scoring and rationale. *Clinical Aphasiology*, 24, 121-133.
- Rosso, C., Vargas, P., Valabregue, R., Arbizu, C., Henry-Amar, F., Leger, A., Lehericy, S. & Samson, Y. (2015). Aphasia Severity in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 29 (3), 287-295.
- Smits, M., Visch-Brink, E.G., van de Sandt-Koenderman, M.E. & van der Lugt, A. (2012). Advanced Magnetic Resonance Neuroimaging of Language Function Recovery After Aphasic Stroke: A Technical Review. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 93 (1), S4-S14.
- Smits, M., Jiskoot, L.C. & Papma, J.M. (2014). White Matter Tracts of Speech and Language. *Seminars in ultrasound, CT and MRI*, 35 (5), 504-516.
- Sporns, O., Tononi, G. & Kötter, R. (2005). The Human Connectome: A Structural Description of the Human Brain. *PLoS Computational Biology*, 1 (1), 245-251.
- Tak, H.S. & Jang, S.H. (2014). Relation between aphasia and arcuate fasciculus in chronic stroke patients. *BMC Neurology*, 14 (46), 1-5.
- Van Den Heuvel, M. & Sporns, O. (2011). Rich-club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, 31 (44), 15775-15786.
- Vieira, A.C.C., Roazzi, A., Queiroga, B.M., Asfora, R. & Valença, M.M. (2011). Afasias e Áreas Cerebrais: Argumentos Prós e Contras à Perspectiva Localizacionista. *Psicologia: reflexão e crítica*, 24 (3), 588-596.
- Vilatta, M.E. & Frías, S.M.M. (2005). "Conectoma": Una nueva visión del cerebro y los trastornos psiquiátricos. *Ciencia cognitiva*, 9 (1), p. 1-4.
- Wan, C.Y., Zheng, X., Marchina, S., Norton, A.C. & Schlaug, G. (2014). Intensive therapy induces contralateral white matter changes in chronic stroke patients with Broca's aphasia. *Brain and language*, 136, 1-7.
- Wang, J., Machina, S., Norton, A.C, Wan, C.Y & Schlaug, G. (2013). Predicting speech fluency and naming abilities in aphasic patients. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 1-13.
- Whalley, K. (2011). Neuronal networks: in the rich club. *Nature Reviews Neuroscience*, 13 (1), 1-1.

Notas

(1) Anisotropia é a característica que uma substância possui em que uma certa propriedade física varia com a direção. Dessa forma, considerando que o DTI mede a difusão das moléculas de água, descrevendo a movimentação delas no espaço tridimensional e criando um mapa da sua localização, em um ambiente em que não há restrições à sua difusão, as moléculas de água movimentam-se livremente em todos os sentidos, formando um mapa sobre a possível localização dessas moléculas sob a forma de uma esfera. Assim, a fração de anisotropia mede a direção dessas moléculas de água, sendo o resultado de 0 a 1, em que 0 indica movimento

isotrópico (igual em todas as direções) e 1 indica movimento anisotrópico, ou seja, apenas em uma direção (Ribas & Teixeira, 2011).

(2) O termo ‘conectoma’ foi criado por Sporns, Tononi e Kötter, em 2005, e significa, basicamente, um mapa das conexões entre os neurônios cerebrais. O vocábulo expressa o conjunto das conexões da mesma forma que ‘genoma’ expressa o conjunto dos genes.

(3) O WAB (ou WAB-R) testa habilidades linguísticas (fala, fluência, compreensão auditiva, leitura e escrita) e não linguísticas (desenho, cálculo, *design* de blocos e apraxia). Pagliarin, Oliveira, Silva, Calvette e Fonseca (2013) realizaram uma revisão de literatura a respeito dos instrumentos de avaliação de linguagem em quadros neurológicos envolvendo o HE. Os estudos encontrados pelas autoras aplicam o WAB com o intuito de quantificar o grau de severidade e classificar o tipo de afasia (considerando somente as opções Broca, Wernicke, global, mista e transcorticais), muitas vezes não sendo consistente com a classificação de outras avaliações, como o teste de Boston. Esse teste possui uma versão traduzida para o coreano e validada, denominada K-WAB (*Korean Western Aphasia Battery*).

(4) O PNT (*Philadelphia Naming Test*) é um teste computadorizado que apresenta 175 palavras (de baixa, média e alta frequência) em forma de figuras, as quais os sujeitos devem nomear assim que elas aparecerem na tela do computador e devem responder com uma só palavra, evitando múltiplas tentativas e descrição das figuras (Roach, Schwartz, Martin, Grewal & Brecher, 1996).

(5) Processo resultante do corte ou esmagamento de uma fibra nervosa, fazendo com que a parte do axônio que é separada do corpo do neurônio degenera-se distalmente em relação à lesão.

(6) Neologismo criado a partir dos termos ‘volume’ e ‘pixel’. Representa o menor ponto tridimensional de uma imagem digital.

(7) O ART é uma escala de 26 pontos para avaliar a severidade da afasia aguda em menos de três minutos, avaliando quatro componentes básicos: compreensão, repetição, nomeação e fluência verbal. Segundo seus proponentes, Azuar et al. (2013), a simplicidade e a rapidez da escala são necessárias para se conseguir o monitoramento exaustivo dos pacientes com AVC agudo, que se cansam facilmente e que são hospitalizados e tratados 24 horas por dia em unidades de terapia intensiva. Dessa forma, não deve ser usado como um teste de diagnóstico.

(8) O teste de Boston (BDAE) é a bateria de avaliação mais frequentemente aplicada em pesquisas internacionais. Permite a verificação dos prejuízos que podem ocorrer pós-lesão do HE, como: de articulação, fluência, anomias, repetição, fala encadeada, gramática, parafasias, compreensão auditiva, leitura oral, compreensão leitora e escrita e é capaz de classificar o tipo de afasia decorrente da lesão. O BDAE já foi adaptado para diferentes línguas, como o francês e o espanhol, e apresenta diversas edições (Pagliarin et al., 2013).

(9) O teste AWPV (*Auditory Word-Picture Verification*) adaptado consiste em 54 palavras faladas correspondentes a objetos comuns. O examinador fala uma palavra-alvo enquanto mostra, simultaneamente uma linha que forma o desenho do objeto. O paciente deve indicar se a palavra falada corresponde ao desenho apresentado (Harvey et al., 2013).

(10) Segundo os autores, os *hubs* são regiões do cérebro que desempenham um papel central na organização geral da rede, indexado por um alto grau, baixo *cluster*, curto comprimento das vias, alta centralidade e participação em várias comunidades em toda a rede (Van Den Heuvel & Sporns, 2011).