



Lucas Machado Loureiro

**Melhorando a detecção de lesões epiléticas
utilizando técnicas avançadas de obtenção
e análise de MRI: Uma revisão sistemática**

Dissertação de Mestrado

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia Clínica) do Departamento de Psicologia da PUC-Rio.

Orientador: Prof. Jesus Landeira Fernandez
Co-Orientador: Prof. Eelco van Duinkerken

Rio de Janeiro,
Fevereiro de 2022



Lucas Machado Loureiro

**Melhorando a detecção de lesões epilépticas
utilizando técnicas avançadas de obtenção
e análise de MRI: Uma revisão sistemática**

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do grau de Mestre pelo Programa
de Pós-Graduação em Psicologia (Psicologia
Clínica) da PUC-Rio. Aprovada pela Comissão
Examinadora abaixo.

Prof. Jesus Landeira Fernandez

Orientador

Departamento de Psicologia - PUC-Rio

Prof. Eelco van Duinkerken

Co-Orientador

Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer/RJ

Prof. Thomas Eichenberg Krahe

Departamento de Psicologia - PUC-Rio

Profa. Isabella D'Andrea Meira

Instituto Estadual do Cérebro Paulo Niemeyer

Rio de Janeiro, 18 de fevereiro de 2022.

Todos os direitos reservados. A reprodução, total ou parcial, do trabalho é proibida sem autorização do autor, do orientador e da universidade.

Lucas Machado Loureiro

Graduou-se em Psicologia na Universidade Veiga de Almeida (UVA) em 2018. Pós-graduação em Avaliação Neuropsicológica. Trabalha com pesquisas desde a graduação, focadas no campo da neuropsicologia.

Ficha Catalográfica

Loureiro, Lucas Machado

Melhorando a detecção de lesões epiléticas utilizando técnicas avançadas de obtenção e análise de MRI : uma revisão sistemática / Lucas Machado Loureiro ; orientador: Jesus Landeira Fernandez ; co-orientador: Eelco van Duinkerken. – 2022.

54 f. : il. color. ; 30 cm

Dissertação (mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, Departamento de Psicologia, 2022.

Inclui bibliografia

1. Psicologia - Teses. 2. Epilepsia refratária. 3. MRI negativa. 4. Pós-processamento. 5. Machine learning. 6. Detecção de lesão. I. Landeira-Fernandez, Jesus. II. Duinkerken, Eelco van. III. Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro. Departamento de Psicologia. IV. Título.

CDD: 150

A todos que me ajudaram a ser quem sou melhorando quem eu era.

Agradecimentos

Ao Eelco, que me suportou durante esses dois anos, foi um excelente professor e se tornou uma inspiração. Se algum dia eu for pelo menos um terço do que ele é, não só em sua inteligência e profissionalismo, mas também como pessoa, já me sentirei feliz comigo mesmo.

Ao professor Landeira, que acreditou em mim, me trouxe para esse campo tão interessante e me fez admirá-lo ainda mais, não só como profissional, mas como a ótima pessoa que é.

À minha família que sempre me deu o suporte e incentivo necessário para qualquer uma das minhas decisões ao longo da vida.

Aos meus amigos Luiz, Gabriel, Matheus, Allan, Marcos e Robson que sempre me apoiam e conversam comigo sobre a vida. Cada um, de sua própria maneira, ativa minha admiração e meu orgulho. Sou grato por tê-los por perto.

Ao Matheus, Leonardo, Luan, Rodrigo, Eduardo, Felipe e à Victória, com quem o sentimento de família permanece não importando o tempo que passe. É o grupo de pessoas mais acolhedor, mais amigo e mais educador na arte de ser humano que eu conheço.

Ao Caio, que se tornou um amigo durante o processo complicado que é a seleção de estudos para uma revisão sistemática.

À Triz, minha amiga de tão longe que sempre se fez perto.

Ao CNPq e à PUC-Rio, por me proporcionarem essa oportunidade e auxílios, sem os quais esse trabalho não seria uma realidade.

Resumo

Loureiro, L. M.; Landeira-Fernandez, J.; Duinkerken, E. van. **Melhorando a detecção de lesões epiléticas utilizando técnicas avançadas de obtenção e análise de MRI: Uma revisão sistemática.** Rio de Janeiro, 2022, 54p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

Em aproximadamente um terço dos pacientes com epilepsia, a cirurgia é única forma de intervenção para diminuição dos impactos ou término das crises. Em pacientes sem um foco lesional na imagem por ressonância magnética, essa intervenção depende de outros métodos investigativos, que nem sempre estão prontamente disponíveis. Nesses casos, métodos avançados de pós-processamento e de sequências de imagens podem ajudar a detectar lesões. O objetivo dessa revisão sistemática foi resumir a disponibilidade e taxas de sucesso dessas técnicas. De acordo com as diretrizes PRISMA, usando as bases de dados *PubMed*, *Web of Science*, *PsycNET* e *CENTRAL*, uma busca por artigos foi conduzida até o dia 12 de janeiro de 2021. No total, a busca retornou 4.024 artigos, com 49 permanecendo após a revisão. Vinte e cinco artigos usaram alguma forma de *voxel-based morphometry*, 14 usaram *machine learning* e 10 usaram técnicas avançadas de MRI. Apenas um artigo descreveu um estudo prospectivo. A taxa de detecção de lesões variou bastante entre estudos, com técnicas de *machine learning* demonstrando taxas mais consistentes, todas acima de 50% em grupos de pacientes com imagem negativa. Isso pode ser útil em centros onde outros métodos investigativos, como PET, SPECT, MEG ou sEEG não estão prontamente acessíveis.

Palavras-chave

epilepsia refratária; IRM negativa; pós-processamento; machine learning; detecção de lesão.

Abstract

Loureiro, L. M.; Landeira-Fernandez, J. (Advisor); Duinkerken, E. van (Advisor). **Improving epilepsy lesion detection using advanced techniques of acquisition and analysis of MRI: A systematic review.** Rio de Janeiro, 2022, 54p. Dissertação de Mestrado – Departamento de Psicologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro.

In approximately one third of patients with epilepsy, surgery is the only form of intervention to diminish seizure burden or achieve seizure freedom. In patients without a lesional focus on MRI, surgical intervention depends on other investigative methods, not always readily accessible. Advanced MRI postprocessing and acquisition methods may help with lesion localization in those cases. The aim of this systematic review was to summarize the availability and success rate of such MRI techniques. In accordance with the PRISMA guidelines, using PubMed, Web of Science, PsycNET, and CENTRAL, a search for papers was performed until the 12th of January of 2021. In total, the search returned 4,024 papers, of which 49 remained after revision. Twenty-five used a form of voxel-based morphometry, 14 used machine learning techniques, and 10 used advanced MRI sequences not commonly part of the standard MRI-protocol. Only one paper described a prospective study. The lesion detection rate greatly varied between studies, with machine learning techniques showing a more consistent rate, all above 50% in MRI-negative groups. This could be particularly helpful in center where other investigative methods, including PET, SPECT, MEG and stereo EEG are not readily available.

Keywords

refractory epilepsy; MRI-negative; post-processing; machine learning; lesion detection.

Sumário

| | |
|----------------------------------------------------------------------|----|
| 1. Introdução | 11 |
| 1.1. Epilepsia | 11 |
| 1.2. Ressonância Magnética | 16 |
| 2. Objetivos | 18 |
| 3. Métodos | 19 |
| 3.1. Busca de Artigos | 19 |
| 3.2. Critérios de Elegibilidade | 19 |
| 3.4. Seleção de Estudos | 20 |
| 4. Resultados | 21 |
| 4.1. Busca na Literatura | 21 |
| 4.2. Métodos de Morfometria Baseada em <i>Voxels</i> | 23 |
| 4.2.1. <i>Morphometric Analysis Program</i> (MAP) | 23 |
| 4.2.2. Morfometria baseada em <i>voxels</i> e segmentação automática | 24 |
| 4.2.3. Método Laplace | 26 |
| 4.3. <i>Machine Learning</i> | 26 |
| 4.4 Técnicas Avançadas de MRI | 29 |
| 5. Discussão | 34 |
| 6. Conclusão | 39 |
| 7. Referências | 40 |
| Apêndice | 46 |

Lista de Figuras

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 – Fluxograma da pesquisa inicial, baseado em outra publicação | 22 |
| Figura 2 – Fluxograma da pesquisa de atualização, baseado em outra publicação | 22 |
| Figura 3 – Gráfico da porcentagem de detecção de lesões de de cada estudo | 33 |

Lista de Tabelas

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Estudos que usaram métodos de morfometria baseada em <i>voxels</i> para detectar lesões. | 46 |
| Tabela 2 – Estudos que usaram métodos de <i>machine learning</i> para detectar lesões. | 51 |
| Tabela 3 – Estudos que usaram técnicas avançadas de MRI para detectar lesões. | 53 |

1 Introdução

1.1 Epilepsia

A epilepsia é um transtorno neurológico que possui como traços a tendência de se originarem crises epiléticas, recorrentes em um indivíduo, além das consequências cognitivas, psicológicas e sociais advindas destas. As crises epiléticas podem ser definidas, por sua vez, como alterações agudas na função neurológica causadas por uma descarga hipersíncrona e excessiva nas células nervosas no cérebro, trazendo transformações comportamentais que podem ter sinais claros e concretos, ou apresentarem sintomas subjetivos. Uma crise, se proveniente de um insulto momentâneo, reversível, se denomina crise epilética provocada, e se trata de uma condição secundária, relacionada a um incidente específico, e não de um estado crônico (DEVINSKY; VEZZANI; O'BRIEN; JETTE *et al.*, 2018; STAFSTROM; CARMANT, 2015).

Segundo a *International League Against Epilepsy* (ILAE), a epilepsia é estabelecida no contexto clínico operacional é estabelecida como uma doença do cérebro definida por algumas das seguintes possíveis condições: 1) Pelo menos duas crises não provocadas em menos de 24 horas; 2) Uma crise não provocada e a possibilidade de outras crises similares com risco geral de recorrência – pelo menos 60% - depois de duas crises não provocadas, ocorrendo nos próximos 10 anos; e 3) Um diagnóstico de uma síndrome epilética. Além disso, a epilepsia é considerada como resolvida para aqueles que tiveram uma síndrome epilética dependente da idade e estão fora da idade aplicável ou aqueles que permaneceram livres de crises por pelo menos 10 anos, sem o uso de medicamentos pelos últimos 5 anos (FISHER; ACEVEDO; ARZIMANOGLU; BOGACZ *et al.*, 2014).

A classificação das epilepsias se dá de diversas formas, sendo esta feita em multiníveis. O primeiro nível se refere ao tipo de crise, o segundo ao tipo de epilepsia e o terceiro à síndrome epilética (SCHEFFER; BERKOVIC; CAPOVILLA; CONNOLLY *et al.*, 2017).

Em relação ao tipo de crise, temos: focal - quando a atividade anormal surge em uma rede neuronal em uma parte de um dos hemisférios cerebrais -, generalizada -quando a atividade anormal começa em uma distribuição ampla nos dois hemisférios, com a possibilidade de um começo focal que se torna generalizado posteriormente -, ou de causa desconhecida - quando não se identifica se o início é focal ou generalizado. (DEVINSKY; VEZZANI; O'BRIEN; JETTE *et al.*, 2018; SCHEFFER; BERKOVIC; CAPOVILLA; CONNOLLY *et al.*, 2017).

Apesar de poder acontecer em qualquer população de neurônios, o transtorno geralmente ocorre ao redor de áreas que sofreram algum tipo de dano. Um grupo de neurônios super excitáveis é denominado foco epilético (SENDROWSKI; SOBANIEC, 2013).

Crises com origem focal são mais comuns nos lobos temporais. As epilepsias focais envolvem de 40% a 60% de novos casos diagnosticados. Para uma determinação mais precisa da origem das crises, as características clínicas, as informações coletadas dos pacientes e cuidadores, e os dados de eletroencefalografia (EEG) e de neuroimagem, por exemplo, se apresentam importantes (DEVINSKY; VEZZANI; O'BRIEN; JETTE *et al.*, 2018; SALMENPERA; DUNCAN, 2005).

Ao menos 70 milhões de pessoas ao redor do mundo possuem diagnóstico de epilepsia, existindo uma estimativa de aproximadamente 50 novos casos por ano a cada 100.00 pessoas, tornando o transtorno o mais comum dentre os neurológicos (STAFSTROM; CARMANT, 2015; THIJS; SURGES; O'BRIEN; SANDER, 2019). A literatura sugere que em torno de 75% dos casos de epilepsia se iniciam durante a infância, o que demonstra uma certa vulnerabilidade do cérebro em desenvolvimento quando se trata desse quadro clínico (STAFSTROM; CARMANT, 2015).

Ainda, o transtorno se mostra mais presente em países subdesenvolvidos, com a sua incidência sendo duas vezes maior em regiões de baixa ou média renda quando comparadas à regiões de alta renda (ZHAO; ZHOU; ZHU; XIANG, 2017). A diferença da prevalência pode ser ainda mais complicada se considerado o fato de indivíduos de países considerados subdesenvolvidos terem maiores dificuldades de acesso à equipamentos de neuroimagem e aos tratamentos cirúrgicos e medicamentosos.

Fármacos anticonvulsivantes podem ser usados na tentativa de combate às crises. Apesar dessa disponibilidade, em aproximadamente um terço dos pacientes a epilepsia é refratária, onde crises persistem e a possibilidade de desaparecimentos destas é muito baixa de se atingir mesmo com maiores manipulações na terapia com fármacos antiepilépticos. (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015; DEVINSKY; VEZZANI; O'BRIEN; JETTE *et al.*, 2018; KWAN; ARZIMANOGLU; BERG; BRODIE *et al.*, 2010; STAFSTROM; CARMANT, 2015; THIJS; SURGES; O'BRIEN; SANDER, 2019).

A epilepsia fármacorresistente é definida pela ILAE como aquela em que há um fracasso em ensaios de utilização de dois esquemas de medicamentos antiepilépticos tolerados e escolhidos de forma apropriada., usados – em combinação ou como monoterapia – para alcançar uma liberdade das crises. É proposta a aplicação de um *framework* de dois níveis, onde o primeiro se refere a categorização de cada intervenção terapêutica através de um modelo geral, e o segundo fornece a descrição central da epilepsia refratária baseada em quantos ensaios com fármacos antiepilépticos resultaram em tentativas ineficazes (KWAN; ARZIMANOGLU; BERG; BRODIE *et al.*, 2010). A improdutividade da intervenção medicamentosa diminui as possibilidades de tratamentos, não somente diminuindo a qualidade de vida de pacientes de forma geral, mas também lhes trazendo maiores riscos à saúde, com aumento um aumento de mortalidade, por exemplo (DALIC; COOK, 2016).

Nesses casos fármacorresistentes, a cirurgia pode trazer um término de crises em 30% até 80% dos pacientes, sendo considerada o método com a maior possibilidade de se atingir um controle das crises. No entanto, muitos pacientes não são elegíveis para cirurgia, deixando o método subutilizado (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015; DEVINSKY; VEZZANI; O'BRIEN; JETTE *et al.*, 2018). Nos casos de ilegitimidade ou na continuidade de crises pós cirurgia, dispositivos de neuroestimulação, terapias dietéticas ou novos fármacos sendo testados se tornam outros meios de tratamento (DEVINSKY; VEZZANI; O'BRIEN; JETTE *et al.*, 2018).

As duas maiores causas da epilepsia focal são a esclerose hipocampal (EH) e a displasia cortical focal (DCF). A EH é uma neuropatologia caracterizada por alterações na estrutura do hipocampo, com a degeneração de neurônios piramidais, proliferação patológica de redes interneurônios e reação glial severa, podendo

acarretar quadros de epilepsia do tipo refratária (MUHLHOFER; TAN; MUELLER; KNOWLTON, 2017; SENDROWSKI; SOBANIEC, 2013; WALKER, 2015). Também é uma base anatômica para casos de epilepsia de lobo temporal (ELT), a forma mais comum de epilepsia em adultos (SENDROWSKI; SOBANIEC, 2013).

Na imagem por ressonância magnética (IRM), a EH pode se apresentar através de uma atrofia hipocampal, hiperintensidade no sinal da sequência T2-FLAIR e perda da arquitetura interna ou má rotação do hipocampo (HENRY; CHUPIN; LEHÉRICY; STRUPP *et al.*, 2011). Apesar da variedade de apresentações, até 30% dos pacientes com ELT possuem IRM normais, sem alterações visíveis na inspeção visual (MUHLHOFER; TAN; MUELLER; KNOWLTON, 2017).

Já a DCF se trata de uma má formação no desenvolvimento cortical que surge em sua fase inicial como consequência de irregularidades na proliferação e diferenciação neuroglial pós migração. É considerada o tipo de lesão epilética mais comum em pacientes pediátricos e a terceira maior causa de epilepsia fármaco-resistente em adultos (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015; BAST; RAMANTANI; SEITZ; RATING, 2006; ZHAO; AHMED; THESEN; BLACKMON *et al.*, 2016). As DCFs podem ser localizadas em qualquer parte do córtex, e possuem tamanho e localização variadas, podendo também afetar múltiplos lobos (BLÜMCKE; THOM; ARONICA; ARMSTRONG *et al.*, 2011; CAMARGO; PALMINI; PAGLIOLI; TORRES *et al.*).

Na IRM a DCF pode se demonstrar de diversas maneiras, como espessamento cortical, desfoque na junção entre matéria branca e cinzenta, padrões de dobra cortical anormais, aumento de sinal em T2-FLAIR, atrofia cerebral localizada e assimetria entre hemisférios (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015). Entretanto, a literatura apresenta que de 25% até 35% de pacientes com DCF possui uma IRM normal, sem lesões detectadas até mesmo em campos de força magnética maior (WANG; ALEXOPOULOS; JONES; NAJM *et al.*, 2014). Como a DCF possui diversas formas de se apresentar, e aparece de forma sutil em imagens, a sua detecção em IRM convencionais é difícil (BAST; RAMANTANI; SEITZ; RATING, 2006; WANG; JONES; JAISANI; NAJM *et al.*, 2015).

A ILAE classifica a DCF em três níveis. A DCF Tipo I representa lesões isoladas, que se apresentam como uma perda do padrão laminar do neocórtex radial - DCF Tipo Ia - ou tangencial - DCF Tipo Ib -, identificadas em um ou vários lobos. Já a DCF Tipo II é uma lesão isolada descrita como uma perda do padrão laminar cortical com a presença de células anormais, podendo ser presentes neurônios dismórficos sem -Tipo IIa - ou com a presença de células balão - Tipo IIb. Por fim, temos a DCF Tipo III, que ocorre em combinação com a EH - Tipo IIIa - ou com tumores associados à epilepsia -Tipo IIIb -, além da possibilidade de ser encontrado adjacente a más formações vasculares - Tipo IIIc - ou diagnosticada em associação a lesões adquiridas - Tipo IIId – como lesões traumáticas, por exemplo (BLÜMCKE; THOM; ARONICA; ARMSTRONG *et al.*, 2011). Alguns subtipos da DCF são considerados mais difíceis de se detectar em IRM, com o Tipo IIa trazendo maiores complicações na detecção em relação ao Tipo IIb, e a DCF Tipo I como o menos detectado (BLÜMCKE; THOM; ARONICA; ARMSTRONG *et al.*, 2011; KABAT; KRÓL, 2012)

Devido às complicações na detecção das EH e DCF nas IRM, a intervenção cirúrgica se torna muitas vezes impossível. Caso uma lesão não seja detectada nas imagens, o paciente possui menos chances de ter uma operação oferecida (BAST; RAMANTANI; SEITZ; RATING, 2006; WANG; JONES; JAISANI; NAJM *et al.*, 2015).

Em casos em que a lesão não é observada visualmente nas IRM, ou seja, tem-se uma imagem normal – considerada uma imagem negativa -, exames adicionais com PET, SPECT, MEG e sEEG são indicados. Dados demonstram que até 50% dos pacientes com epilepsia refratária criptogênica, ou seja, sem lesão aparente em IRM, e que passam por tratamento cirúrgico demonstram ter um tipo de DCF (BAST; RAMANTANI; SEITZ; RATING, 2006). Uma análise mais profunda se demonstra, então, de extrema necessidade.

Entretanto, esses exames nem sempre estão disponíveis ao paciente, seja por falta de equipamento ou outros recursos, especialmente em países em desenvolvimento, trazendo mais dificuldades ao encontro do foco epiléptico (ZHAO; ZHOU; ZHU; XIANG, 2017). Como a IRM pode ser mais acessível, métodos de análise de imagens mais avançados podem ser essenciais no auxílio de detecção de lesões.

1.2

Imagem por Ressonância Magnética

A imagem por ressonância magnética (*magnetic resonance imaging*, no inglês, ou MRI) é uma técnica não invasiva capaz de produzir imagens anatômicas tridimensionais detalhadas através da produção de um campo magnético que força prótons do corpo a alinharem com este. Quando uma energia adicional, em radiofrequência é direcionada ao paciente e adicionada no campo magnético, os prótons são tirados do equilíbrio (BERGER, 2002; MAZZOLA, 2015).

Ao se retirar a fonte de radiofrequência, os prótons voltam ao equilíbrio e um sinal é emitido. Esse é o sinal utilizado para criar as imagens. A intensidade do sinal varia de acordo com a localização do próton e possíveis lesões, e, ao ser recebida, essa intensidade é então registrada em uma escala de cinza e imagens seccionais são criadas (BERGER, 2002; MAZZOLA, 2015).

Os pulsos de radiofrequência direcionados podem ser usados múltiplas vezes. O tempo que leva para os prótons entrarem em estado de repouso completo é medida de formas diferentes. Enquanto o tempo de relaxamento, ou volta ao estado de repouso, T1 é ligado ao tempo necessário para o retorno da magnetização ao eixo longitudinal – o tempo que leva para o vetor formado pelos prótons voltarem ao estado de repouso -, o T2 é relacionado à redução da magnetização no plano transversal – o tempo necessário para que o spin axial retorne ao estado de repouso (BERGER, 2002; MAZZOLA, 2015).

De forma geral, a literatura sugere que todos os pacientes diagnosticados com epilepsia que não tiverem sido completamente acessados devem ser investigados com MRI. Em casos de epilepsia resistente à medicamentos, os pacientes indicados à cirurgia devem passar ter uma MRI examinada, pois é considerado que o sucesso desse tipo de intervenção é diretamente relacionado à habilidade de se localizar precisamente o foco lesional e outras anormalidades estruturais implícitas (SALMENPERA; DUNCAN, 2005; ZHAO; ZHOU; ZHU; XIANG, 2017), assim como da junção da IRM com outros exames.

Conforme a sua utilização ficou mais recorrente, tendo em vista sua utilidade e suas contribuições no meio clínico, novas técnicas de MRI foram sendo descobertas e desenvolvidas. Atualmente alguns métodos de aquisição de imagem são capazes de demonstrar características não somente estruturais, mas também

funcionais, do cérebro, como, por exemplo a *diffusion-weighted* (DW) *perfusion*, a *magnetization transfer* (MT), e a MRI funcional. Por essas técnicas serem mais complexas de se implementar e interpretar do que as já convencionais, elas são consideradas técnicas avançadas de MRI na prática clínica (PAGANI; BIZZI; DI SALLE; DE STEFANO *et al.*, 2008).

Não apenas novas formas de aquisição surgem, mas também formas de pós-processamento das imagens coletadas. Alguns exemplos são os programas de *machine learning* (ML) e de morfometria baseada em *voxels* (*voxel-based morphometry*, VBM) que têm demonstrado uma melhora na detecção de imagens inicialmente consideradas negativas, podendo guiar investigações e ajudar no planejamento pré-cirúrgico, sendo vital para o sucesso da intervenção por cirurgia (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015; KOTIKALAPUDI; MARTIN; ERB; SCHEFFLER *et al.*, 2019; WANG; LIN; WANG; JONES *et al.*, 2019).

Tendo em vista o potencial benéfico da detecção de lesão em MRI negativa tanto para os profissionais da área quanto para pacientes, e a falta de uma revisão sistemática que trate do tema, demonstrando o estado atual da arte, o estudo aqui proposto buscou sintetizar o estado atual dos métodos de pós-processamento e de aquisição de imagens utilizado no aprimoramento da detecção de lesões epiléticas em pacientes com MRI inicialmente tidas como negativas. Com o alto índice de casos de epilepsia refratária onde as MRI aparentam normais, sem qualquer lesão, e a necessidade de dados para a intervenção cirúrgica, esses métodos podem ser de grande avanço, trazendo a chance de uma diminuição dos impactos das convulsões e aprimoramento de qualidade de vida dos pacientes.

2 Objetivos

Objetivo Geral: Sistematizar os estudos que utilizaram técnicas “avançadas” de MRI e de pós-processamento em pacientes diagnosticados com epilepsia e MRI negativa.

Objetivos Específicos:

- Relatar os métodos alternativos mais utilizados na detecção de lesões em MRI negativas;
- Analisar qual o método retorna atualmente maiores taxas de detecção de lesão;
- Compreender a aplicabilidade das técnicas avançadas de MRI e pós processamento de imagens nos casos de pacientes com MRI-.

3 Método

3.1 Busca de Artigos

As diretrizes propostas pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) foram utilizadas durante o estudo (PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et al.*, 2021). Uma busca sistemática por artigos foi conduzida em 4 bases de dados: PubMed, Web of Science, PsycNET, e a *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL). As palavras-chave inseridas em todas as bases foram “((((“MRI-negative”) OR (“advanced MRI”) OR (“machine learning”) OR (“MAP”) OR (“BOLD MRI”)) AND (“epilepsy”))”, sem qualquer variação. Inicialmente, nenhum filtro de busca foi inserido.

Uma primeira busca por artigos ocorreu no dia 10 de maio de 2020. Uma segunda pesquisa, para a atualização dos artigos, foi conduzida no dia 12 de janeiro de 2021, onde o filtro “ano de publicação” foi adicionado à pesquisa, a fim de um retorno apenas dos estudos publicados entre 2020 e a data de busca.

3.2 Critérios de Elegibilidade

Os critérios de inclusão para esta revisão foram: 1) Artigos publicados em inglês ou português; 2) Estudos publicados a partir do ano 2000. Esse limite foi escolhido por técnicas avançadas de pós-processamento serem menos comuns antes desse ano; 3) Os participantes dos estudos devem ter diagnóstico de epilepsia; 4) Ao menos uma parte dos participantes deve ter uma MRI negativa; 5) Técnicas avançadas de MRI ou de pós-processamento devem ter sido aplicadas para localizar lesões. Foram excluídas revisões, estudos com animais ou com apenas pacientes com MRI positiva, além de estudos que usaram outros métodos investigativos, como PET, SPECT, MEG, sEEG em combinação com a MRI e que não usaram métodos avançados de pós-processamento.

3.3 Seleção de Estudos

Após a busca, coleta de resultados e remoção dos artigos duplicados foram removidos, dois revisores seguiram com o processo de seleção independentemente. Em uma primeira etapa, os títulos dos artigos foram analisados. Depois, todos os resumos foram acessados. Por fim, ambos os revisores leram cada artigo em sua íntegra. Após cada parte da seleção, os resultados eram comparados e discutidos e, em qualquer desacordo entre revisores, um terceiro revisor tomava as decisões finais quanto à inclusão ou exclusão dos estudos. O processo da pesquisa inicial é demonstrado nas Figura 1, enquanto o da pesquisa de atualização é apresentado na Figura 2.

4 Resultados

4.1 Busca na Literatura

A pesquisa inicial retornou 3.537 artigos. O fluxograma demonstrando o processo de inclusão/exclusão dos estudos nessa primeira busca, de acordo com as diretrizes do PRISMA (PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et al.*, 2021), pode ser observado na Figura 1. Após a remoção de 1.360 duplicatas, 2.177 estudos foram analisados de acordo com seu título e, na etapa seguinte, de acordo com seu resumo, com os critérios de inclusão como a base para as tomadas de decisão. Seguindo a exclusão de 1996 estudos a partir dos títulos e 99 a partir dos resumos, 82 artigos foram lidos na íntegra. Desses, 36 foram excluídos por: usarem técnicas que não fazem parte da MRI para encontrar lesões (n=5), não buscarem o local da lesão (n=8), serem estudos de caso (n=1), apenas incluírem participantes com MRI positiva (n=21), outros tipos de trabalhos (n=2). No total, 45 artigos restaram e foram incluídos nessa revisão.

A pesquisa de atualização, por sua vez, retornou 487 resultados, sendo 175 estudos duplicados. Na fase de análise por título, 288 artigos foram excluídos. Durante a fase de análise por resumos, 11 artigos foram excluídos. Ao fim, 13 artigos foram lidos na íntegra, onde 5 artigos foram excluídos por não buscarem lesões e 4 foram excluídos por incluírem apenas pacientes com MRI positiva. Ao final dessa nova busca, 4 artigos foram incluídos.

Ao todo, 49 estudos foram incluídos. Desses, 25 usaram alguma forma de VBM, 14 de ML e 10 utilizaram técnicas avançadas de MRI.

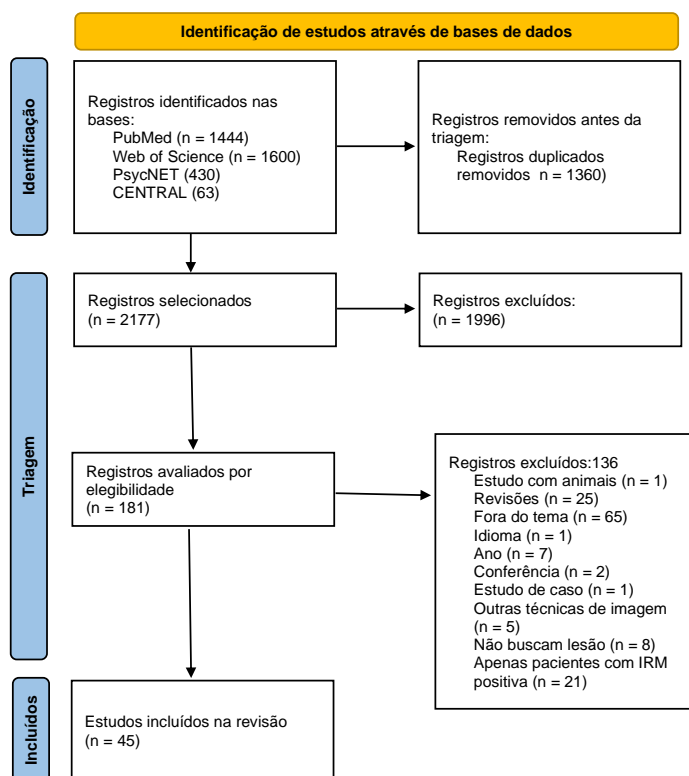


Figura 1. Fluxograma da pesquisa inicial, baseado em outra publicação (PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et al.*, 2021).

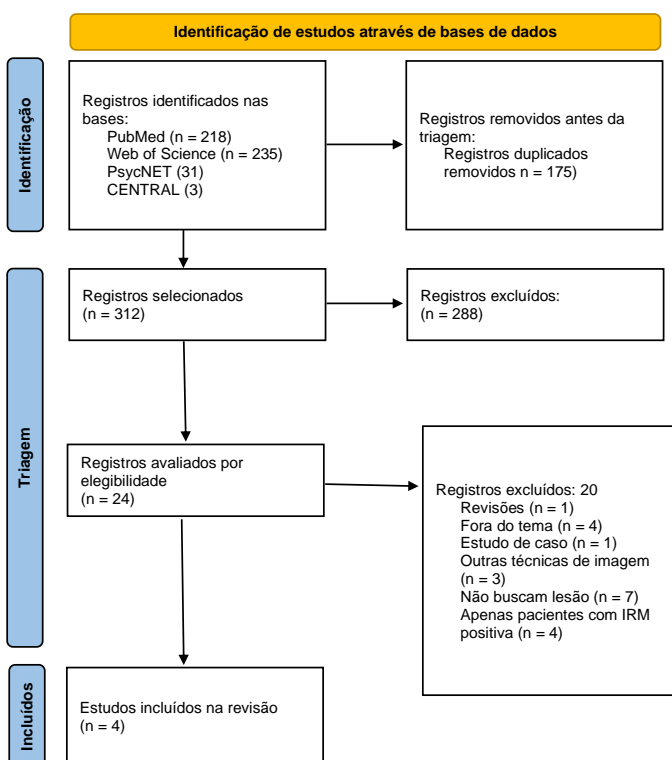


Figura 2. Fluxograma da pesquisa de atualização, baseado em outra publicação (PAGE; MCKENZIE; BOSSUYT; BOUTRON *et al.*, 2021).

4.2

Métodos de Morfometria Baseada em Voxels

Dos 25 artigos incluídos nessa categoria, 15 usaram um *software* denominado *Morphometric Analysis Program* (MAP), enquanto 6 usaram formas regulares de VBM, 1 apresentou um método de VBM multiespectral, 2 fizeram uso do método Laplace, e um adotou um método de segmentação automática (ANTEL; BERNASCONI; BERNASCONI; COLLINS *et al.*, 2002; BERNASCONI; ANTEL; COLLINS; BERNASCONI *et al.*, 2001; DELEV; QUESADA; GROTE; BOSTRÖM *et al.*, 2018; DOELKEN; MENNECKE; HUPPERTZ; RAMPP *et al.*, 2012; EL TAHRY; SANTOS; VRIELYNCK; DE TOURTCHANINOFF *et al.*, 2020; FENG; ZHAO; TIAN; LU *et al.*, 2020; HU; WANG; LIU; SHAO *et al.*, 2018; HUPPERTZ; GRIMM; FAUSER; KASSUBEK *et al.*, 2005; KOTIKALAPUDI; MARTIN; ERB; SCHEFFLER *et al.*, 2019; KOTIKALAPUDI; MARTIN; MARQUETAND; LINDIG *et al.*, 2018; MARTIN; WINSTON; BARTLETT; DE TISI *et al.*, 2017; RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2005; SALMENPERA; SYMMS; RUGG-GUNN; BOULBY *et al.*, 2007; SEPÚLVEDA; ROJAS; FAURE; PARDO *et al.*, 2020; WAGNER; WEBER; URBACH; ELGER *et al.*, 2011; WANG; OH; BLÜMCKE; CORAS *et al.*, 2020; WANG; JIN; AUNG; KATAGIRI *et al.*, 2018; WANG; TANG; AUNG; CHEN *et al.*, 2019; WANG; LIN; WANG; JONES *et al.*, 2019; WANG; ZHOU; ZHANG; LI *et al.*, 2020; WANG; ALEXOPOULOS; JONES; NAJM *et al.*, 2014; WANG; JONES; JAISANI; NAJM *et al.*, 2015; WANG; RISTIC; WONG; JONES *et al.*, 2013; WANG; SUWANPAKDEE; JONES; JAISANI *et al.*, 2016; WONG-KISIEL; TOVAR QUIROGA; KENNEY-JUNG; WITTE *et al.*, 2018). Todos os estudos podem ser encontrados na Tabela 1 e suas respectivas taxas de detecção de lesões estão demonstradas na Figura 3.

4.2.1

Morphometric Analysis Program (MAP)

A maioria dos artigos que trabalhou com alguma forma de VBM optou pelo MAP, um *software* que, através de técnicas da VBM, compara a anatomia de um paciente com uma base de dados repleta de imagens normais, que servem como controle, provida pelo próprio programa. O MAP, então, ressalta diferenças de girificação, espessura cortical e diferenças no encontro da substância branca e

cinzenta (DELEV; QUESADA; GROTE; BOSTRÖM *et al.*, 2018; DOELKEN; MENNECKE; HUPPERTZ; RAMPP *et al.*, 2012; EL TAHRY; SANTOS; VRIELYNCK; DE TOURTCHANINOFF *et al.*, 2020; HU; WANG; LIU; SHAO *et al.*, 2018; WAGNER; WEBER; URBACH; ELGER *et al.*, 2011; WANG; OH; BLÜMCKE; CORAS *et al.*, 2020; WANG; JIN; AUNG; KATAGIRI *et al.*, 2018; WANG; TANG; AUNG; CHEN *et al.*, 2019; WANG; LIN; WANG; JONES *et al.*, 2019; WANG; ZHOU; ZHANG; LI *et al.*, 2020; WANG; ALEXOPOULOS; JONES; NAJM *et al.*, 2014; WANG; JONES; JAISANI; NAJM *et al.*, 2015; WANG; RISTIC; WONG; JONES *et al.*, 2013; WANG; SUWANPAKDEE; JONES; JAISANI *et al.*, 2016; WONG-KISIEL; TOVAR QUIROGA; KENNEY-JUNG; WITTE *et al.*, 2018). Dentre os artigos que optaram pelo *software*, o menor tamanho de amostra foi de 6 pacientes, enquanto o maior foi composto por 150 indivíduos, com a maioria dos estudos incluindo tanto pacientes pediátricos como adultos, com as idades de participantes entre 2.1 e 66 anos (WANG; JONES; JAISANI; NAJM *et al.*, 2015; WANG; RISTIC; WONG; JONES *et al.*, 2013).

Dos 15 estudos, 11 incluíram apenas pacientes com MRI negativa, e tiveram uma taxa de detecção de lesão entre 23.5% (DOELKEN; MENNECKE; HUPPERTZ; RAMPP *et al.*, 2012) e 83.3% (WANG; RISTIC; WONG; JONES *et al.*, 2013). Nos 4 estudos que incluíram tanto pacientes com lesões detectadas em MRI quanto pacientes com MRI negativas, 3 incluíram uma maioria com lesões detectadas. Nesses estudos, as taxas de detecção foram mais altas, chegando a até 92.3% (WONG-KISIEL; TOVAR QUIROGA; KENNEY-JUNG; WITTE *et al.*, 2018), enquanto o estudo que incluiu uma maioria de participantes com MRI negativa obteve uma taxa de detecção de 67% no grupo inteiro e de 50% no grupo apenas de pacientes com MRI negativa (WANG; JIN; AUNG; KATAGIRI *et al.*, 2018). Todos os dados podem ser observados na Tabela 1 e Figura 3.

4.2.2

Morfometria Baseada em Voxels e Segmentação Automática

Seis estudos usaram formas regulares de VBM, uma técnica que envolve a normalização de uma imagem T1 para um espaço comum, a segmentação das matérias cinzenta e branca e a adição de um filtro de suavização de sua junção, e a comparação entre *voxels* de cada imagem com as imagens de outros indivíduos (BERNASCONI; ANTEL; COLLINS; BERNASCONI *et al.*, 2001; HUPPERTZ;

GRIMM; FAUSER; KASSUBEK *et al.*, 2005; KOTIKALAPUDI; MARTIN; ERB; SCHEFFLER *et al.*, 2019; MARTIN; WINSTON; BARTLETT; DE TISI *et al.*, 2017; RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2005; SALMENPERA; SYMMS; RUGG-GUNN; BOULBY *et al.*, 2007). Um estudo usou uma forma de VBM denominada multiespectral, onde tanto imagens de T1 e FLAIR foram utilizadas, e outro usou uma segmentação automática para determinar a espessura cortical, área da superfície curvatura e a superfície normal do córtex (KOTIKALAPUDI; MARTIN; MARQUETAND; LINDIG *et al.*, 2018; SEPÚLVEDA; ROJAS; FAURE; PARDO *et al.*, 2020).

Alguns estudos se apropriaram de técnicas diferentes de segmentação da imagem, como as inclusas no *software* SPM, cálculos da espessura cortical, desfoque da junção entre substância branca e cinzenta e alteração da intensidade do sinal da lesão. De forma semelhante aos estudos que usaram o MAP, apesar da maioria incluir apenas adultos na amostra, 2 também incluíram pacientes pediátricos, com a idade dos pacientes variando entre 3 e 61 anos (MARTIN; WINSTON; BARTLETT; DE TISI *et al.*, 2017; SEPÚLVEDA; ROJAS; FAURE; PARDO *et al.*, 2020).

Dos estudos que usaram formas regulares de VBM, 2 incluíram apenas pacientes com MRI negativas (RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2005; SALMENPERA; SYMMS; RUGG-GUNN; BOULBY *et al.*, 2007). Nos estudos com MRI negativa apenas adultos foram incluídos, com os autores encontrando 9% (SALMENPERA; SYMMS; RUGG-GUNN; BOULBY *et al.*, 2007) e 51% (RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2005) das lesões. Os estudos com pacientes que possuíam MRI tanto positivas quanto negativas tiveram amostras que incluíram pacientes pediátricos e uma detecção de 31,8% (MARTIN; WINSTON; BARTLETT; DE TISI *et al.*, 2017) e 84% (HUPPERTZ; GRIMM; FAUSER; KASSUBEK *et al.*, 2005) das lesões, enquanto os estudos com apenas pacientes adultos encontraram 37,5% (KOTIKALAPUDI; MARTIN; ERB; SCHEFFLER *et al.*, 2019) e 87,5% (BERNASCONI; ANTEL; COLLINS; BERNASCONI *et al.*, 2001). As taxas de 84% e 87,5% englobam os grupos de pacientes mistos como um todo, enquanto as taxas de 31,8% e 37,5% representam apenas o grupo de MRI negativa.

O estudo com VBM multiespectral incluiu 13 pacientes com MRI negativa, com idade média de 35,9 anos e relatou uma taxa de detecção de lesões de 46,2%

(KOTIKALAPUDI; MARTIN; MARQUETAND; LINDIG *et al.*, 2018), enquanto o estudo usando segmentação automática incluiu 8 pacientes com MRI negativa e 12 com MRI positiva, com uma amplitude de idade de 3 a 43 anos, e relatou uma taxa de 25% somente no grupo de MRI negativa e de 65% na amostra como um todo (SEPÚLVEDA; ROJAS; FAURE; PARDO *et al.*, 2020).

4.2.3

Método Laplace

O método Laplace é uma forma de mensuração da espessura cortical e segmentação utilizada em 2 estudos (ANTEL; BERNASCONI; BERNASCONI; COLLINS *et al.*, 2002; FENG; ZHAO; TIAN; LU *et al.*, 2020). Depois de uma segmentação e delineamento da matéria cinzenta, o córtex é dividido em subcamadas e a distância entre cada camada é calculada, ao invés de se calcular a distância entre as fronteiras diretamente. Essa técnica provê uma maior precisão e confiança no cálculo da espessura cortical (ANTEL; BERNASCONI; BERNASCONI; COLLINS *et al.*, 2002; JONES; BUCHBINDER; AHARON, 2000).

Um estudo incluiu 6 pacientes com MRI negativa e uma idade média de 32 anos, atingindo uma taxa de detecção de 75% (FENG; ZHAO; TIAN; LU *et al.*, 2020). Apesar da porcentagem alta, o estudo não foi capaz de detectar quaisquer lesões no lobo temporal dos pacientes, apenas naqueles com lesões em outras regiões do cérebro. Outro estudo incluiu tanto participantes com MRI negativa quanto positiva, conseguindo detectar 78,58% das lesões de seus pacientes (ANTEL; BERNASCONI; BERNASCONI; COLLINS *et al.*, 2002). Já nesse estudo, apenas um dos participantes tinha uma MRI negativa.

4.3

Machine Learning

Ao todo, 14 artigos usaram algoritmos e trabalharam com ML para detectar lesões e regiões de interesse nas MRI de pacientes de forma automática (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015; AHMED; THESEN; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2016; ALAVERDYAN; JUNG; BOUET; LARTIZIEN, 2020; ANTEL; COLLINS; BERNASCONI; ANDERMANN *et al.*, 2003; CANTOR-RIVERA; KHAN; GOUBRAN; MIRSATTARI *et al.*, 2015; EL

AZAMI; HAMMERS; JUNG; COSTES *et al.*, 2016; FENG; ZHAO; LI; CHENG *et al.*, 2021; GILL; HONG; FADAIE; CALDAIROU *et al.*, 2018; HONG; BERNHARDT; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2016; HONG; KIM; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2014; JIN; KRISHNAN; ADLER; WAGSTYL *et al.*, 2018; KULASEHARAN; AMINPOUR; EBRAHIMI; WIDJAJA, 2019; MO; LIU; SUN; MA *et al.*, 2019; ZHAO; AHMED; THESEN; BLACKMON *et al.*, 2016). Os tipos de classificadores variaram entre estudos, tendo 5 estudos com *Support Vector Machines* (SVM), 4 com classificadores Bayesianos, e outros estudos com diferentes classificadores e métodos de análise. Cada classificador calcula possibilidades de um *voxel* representar uma lesão de forma diferente, além de terem a possibilidade de trabalhar com diversas características, ou seja, informações, variadas. Todos os estudos podem ser encontrados na Tabela 2 e Figura 3.

Quatro estudos incluíram apenas pacientes com MRI negativa (AHMED; THESEN; BLACKMON; KUZNIEKCY *et al.*, 2016; FENG; ZHAO; LI; CHENG *et al.*, 2021; HONG; KIM; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2014; ZHAO; AHMED; THESEN; BLACKMON *et al.*, 2016). Destes, o número de participantes variou entre 7 e 20 indivíduos. Apesar da maioria dos estudos incluir apenas participantes adultos, um estudo usou ML em uma amostra que incluiu crianças, com uma amplitude de idade do grupo de 10 a 59 anos. Esse estudo relatou uma taxa de detecção de 58% tendo espessura cortical, contraste entre substância cinzenta e branca, profundidade dos sulcos e curvatura como características no seu modelo de mistura entre máquinas de Boltzmann e classificador Bayesiano (ZHAO; AHMED; THESEN; BLACKMON *et al.*, 2016). Essas mesmas características foram utilizadas em dois outros estudos incluindo apenas pacientes com IRM negativa. Um usou um classificador denominado *hierarchical conditional random Fields* em uma amostra de 20 participantes entre as idades de 16 e 61 anos, relatando uma taxa de detecção de 75% (AHMED; THESEN; BLACKMON; KUZNIEKCY *et al.*, 2016), enquanto outro estudo aplicou um classificador de análise discriminante linear de Fisher adicionando como características intensidade relativa e gradiente, obtendo 74% de detecção (HONG; KIM; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2014). No quarto estudo, uma taxa de detecção de 87,5% foi atingida em um grupo de 7 participantes com idade média de 33 ± 12 anos, através de três classificadores do tipo *naïve bayes* e 14 características diferentes para avaliar

áreas de hiperintensidade em scans de FLAIR (FENG; ZHAO; LI; CHENG *et al.*, 2021).

Dez artigos incluíram tanto participantes com MRI negativa como positiva em suas amostras (AHMED; BRODLEY; BLACKMON; KUZNIECKY *et al.*, 2015; ALAVERDYAN; JUNG; BOUET; LARTIZIEN, 2020; ANTEL; COLLINS; BERNASCONI; ANDERMANN *et al.*, 2003; CANTOR-RIVERA; KHAN; GOUBRAN; MIRSATTARI *et al.*, 2015; EL AZAMI; HAMMERS; JUNG; COSTES *et al.*, 2016; GILL; HONG; FADAIE; CALDAIROU *et al.*, 2018; HONG; BERNHARDT; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2016; JIN; KRISHNAN; ADLER; WAGSTYL *et al.*, 2018; KULASEHARAN; AMINPOUR; EBRAHIMI; WIDJAJA, 2019; MO; LIU; SUN; MA *et al.*, 2019). O número de sujeitos variou entre 13 e 80, com apenas 3 estudos incluindo tanto crianças quanto adultos em sua amostra, com idades médias entre 9 ± 6 anos até 35 ± 10 anos (CANTOR-RIVERA; KHAN; GOUBRAN; MIRSATTARI *et al.*, 2015; GILL; HONG; FADAIE; CALDAIROU *et al.*, 2018). Esses estudos encontraram taxas de detecção entre 52,9% e 96%.

Doze dos 14 estudos focaram apenas em DCF, enquanto dois estudos também incluíram EH (KULASEHARAN; AMINPOUR; EBRAHIMI; WIDJAJA, 2019; MO; LIU; SUN; MA *et al.*, 2019), dos quais um consistiu de uma amostra apenas de pacientes diagnosticados com EH (MO; LIU; SUN; MA *et al.*, 2019). Através de um classificador do tipo SVM, e com a inclusão de participantes pediátricos e adultos e idade média de 25.1 ± 8.2 anos, encontrou uma taxa de detecção de 96%. O estudo que incluiu tanto participantes com DCF e EH contou com 23 pacientes pediátricos com MRI negativa e 31 com MRI positiva, com idades entre 5 e 17 anos, atingiu 70% de detecção através de um classificador Bayesiano de duas etapas, com espessura cortical e desfoque da junção entre a massa branca e cinzenta como características (KULASEHARAN; AMINPOUR; EBRAHIMI; WIDJAJA, 2019).

Apesar da grande variedade de classificadores e características utilizadas, as técnicas de ML foram capazes de atingir taxas de detecção acima de 50% em todos os estudos aqui incluídos.

4.4

Técnicas Avançadas de MRI

Técnicas de MRI avançadas que não dependem de VBM ou ML foram utilizadas em 10 estudos (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017; CHEN; LUI; LI; JIANG *et al.*, 2008; DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010; LAM; TOMASZEWSKI; GILBERT; MOREAU *et al.*, 2020; ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018; RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2006; RUGG-GUNN; ERIKSSON; BOULBY; SYMMS *et al.*, 2003; RUGG-GUNN; ERIKSSON; SYMMS; BARKER *et al.*, 2001; SHANG; WANG; FAN; CUI *et al.*, 2018; XU; ERGENE; ZAGARDO; TRACY *et al.*, 2015). A *diffusion tensor imaging* (DTI) foi a técnica mais frequente entre os artigos dessa categoria, presente em 4 estudos (CHEN; LUI; LI; JIANG *et al.*, 2008; DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010; ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018; RUGG-GUNN; ERIKSSON; SYMMS; BARKER *et al.*, 2001).

Outras técnicas presentes nos estudos incluídos foram: *neurite orientation and dispersion density imaging* (NODDI) (ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018), *double inversion recovery imaging* (DIR) (RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2006), *magnetization transfer imaging* (MTI) (RUGG-GUNN; ERIKSSON; BOULBY; SYMMS *et al.*, 2003), *magnetic resonance spectroscopy* (MRS) (XU; ERGENE; ZAGARDO; TRACY *et al.*, 2015), *SUrface-Projected FLuid-Attenuation-Inversion-Recovery* (SUPR-FLAIR) (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017) e *arterial spin labeling* (ASL) (LAM; TOMASZEWSKI; GILBERT; MOREAU *et al.*, 2020; SHANG; WANG; FAN; CUI *et al.*, 2018).

Dentre esses estudos, 5 apenas incluíram pacientes com MRI negativa, com um número de participantes entre 12 e 20, e amplitude de idade entre 14 e 62 anos (CHEN; LUI; LI; JIANG *et al.*, 2008; DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010; ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018; SHANG; WANG; FAN; CUI *et al.*, 2018; XU; ERGENE; ZAGARDO; TRACY *et al.*, 2015). Dois incluíram apenas participantes com DCF (ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018; SHANG;

WANG; FAN; CUI *et al.*, 2018) e um incluiu apenas participantes com EH (XU; ERGENE; ZAGARDO; TRACY *et al.*, 2015).

Os 5 outros estudos incluíram pacientes com MRI negativa e positiva. Nesse grupo, dois estudos incluíram pacientes com DCF (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017; RUGG-GUNN; ERIKSSON; SYMMS; BARKER *et al.*, 2001). Entre os 5 estudos, o número de participantes variou entre 10 e 67, com um amplitude de idade entre 2 e 72 anos (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017; LAM; TOMASZEWSKI; GILBERT; MOREAU *et al.*, 2020; RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2006; RUGG-GUNN; ERIKSSON; BOULBY; SYMMS *et al.*, 2003; RUGG-GUNN; ERIKSSON; SYMMS; BARKER *et al.*, 2001).

A DTI é uma técnica que acessa a microestrutura da matéria branca através da imagem por difusão, retornando valores como a difusividade média e a anisotropia fracionária (ALEXANDER; LEE; LAZAR; FIELD, 2007). Dos 4 estudos que usaram esse método de imagem, 3 incluíram apenas participantes com MRI negativa (CHEN; LUI; LI; JIANG *et al.*, 2008; DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010; ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018), com pacientes entre 15 e 53 anos de idade. Um estudo também usou NODDI, uma extensão da DTI (ZHANG; SCHNEIDER; WHEELER-KINGSHOTT; ALEXANDER, 2012) e atingiu uma taxa de detecção de 47,06% (ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018) num grupo de 17 indivíduos. Os outros dois estudos chegaram a taxas de detecção de 86,67%, (CHEN; LUI; LI; JIANG *et al.*, 2008) em um grupo de 20 pacientes entre 16 e 53 anos – tendo difusividade média e anisotropia fracionária como valores – e 100% (DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010) em um grupo de 12 pacientes entre 21 e 62 anos – com a anisotropia fracionária calculada.

A MRS é uma técnica de imagem que fornece informações sobre a composição bioquímica de um tecido através de sinais do próton de hidrogênio. Seus valores são representados em um gráfico com picos relacionados a concentrações metabólicas (MANIAS; PEET, 2018). Esse método foi utilizado por um estudo com 20 pacientes com MRI negativa e EH, idade média de 36.1 ± 11.7 anos, que reportou uma taxa de detecção de 60% (XU; ERGENE; ZAGARDO; TRACY *et al.*, 2015).

A ASL é uma técnica de perfusão baseada em sangue arterial rotulado, não havendo a necessidade de nenhum agente de contraste (PETCHARUNPAISAN; RAMALHO; CASTILLO, 2010). Essa técnica foi usada em dois estudos, onde um incluiu 20 pacientes com MRI negativa e DCF entre as idades de 14 e 52 anos e atingiu uma taxa de 83.3% (SHANG; WANG; FAN; CUI *et al.*, 2018) enquanto outro incluiu 5 participantes com MRI negativa e 10 com MRI positiva, entre as idades de 2 e 71 anos de idade, e não conseguiu encontrar nenhuma lesão epilética nos casos de MRI negativa através da técnica, com uma taxa de detecção de 0% (LAM; TOMASZEWSKI; GILBERT; MOREAU *et al.*, 2020).

A MTI envolve uma troca de magnetização entre prótons livres em água e núcleos de hidrogênio ligados à macromoléculas semissólidas, representada pela razão de transferência magnética (RUGG-GUNN; ERIKSSON; BOULBY; SYMMS *et al.*, 2003). O estudo que usou esse método incluiu 42 participantes com MRI negativa e 15 com MRI positiva. A amplitude de idade era de 18 a 54 anos, e a porcentagem de lesões encontradas foi de 35,71% (RUGG-GUNN; ERIKSSON; BOULBY; SYMMS *et al.*, 2003).

A DIR aumenta o contraste entre a lesão e plano de fundo através da aplicação de dois pulsos de recuperação de inversão (SOARES; PORTER; SAINDANE; DEHKHARGHANI *et al.*, 2016). A técnica foi utilizada por um estudo em um grupo de 33 pacientes com MRI negativa e 24 com MRI positiva e uma amplitude de idade de 21 a 72 anos, chegando a uma taxa de detecção de 45% (RUGG-GUNN; BOULBY; SYMMS; BARKER *et al.*, 2006).

Uma SUPR-FLAIR foi utilizada em um estudo com um grupo de participantes misto e idades entre 15 e 47 anos. O estudo atingiu uma taxa de detecção de 100%, encontrando todas as lesões nos 10 participantes incluídos (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017).

Através dos estudos aqui resumidos, nota-se a utilização de diversas técnicas consideradas avançadas em casos de pacientes com MRI negativa. A grande variedade se torna um empecilho para comparações diretas. Em estudos que incluíram apenas participantes sem lesões visíveis, a taxa de detecção variou entre 47,06% (ROSTAMPOUR; HASHEMI; NAJIBI; OGHABIAN, 2018) e 100% (DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010). No caso de estudos com pacientes com e sem lesões visíveis em MRI, os resultados variaram entre 0% (LAM; TOMASZEWSKI; GILBERT; MOREAU *et al.*, 2020)

dos casos de MRI negativa e 100% (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017). Todos os estudos podem ser encontrados na Tabela 3 e Figura 3.

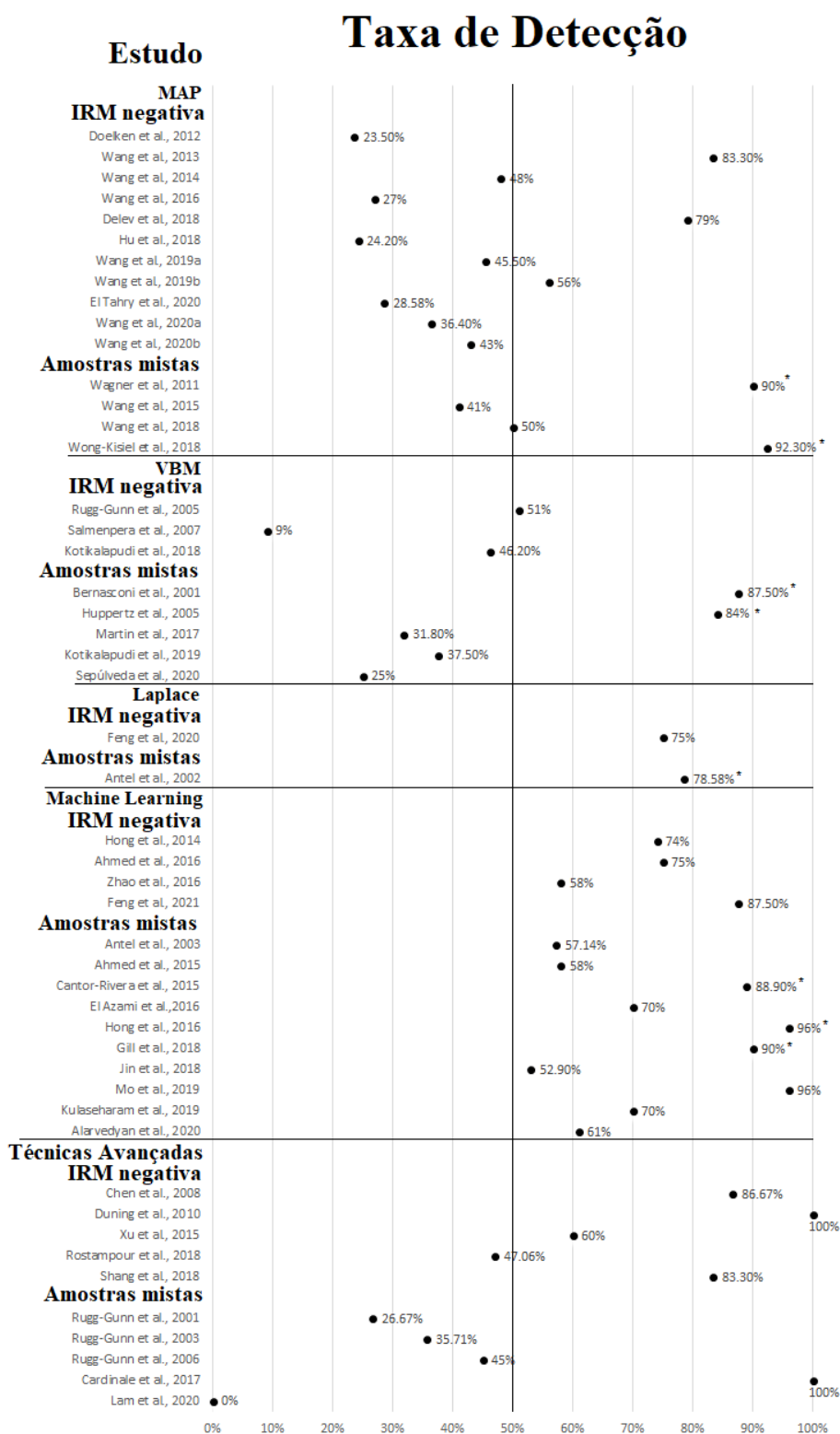


Figura 3: Gráfico da porcentagem de detecção de lesões de cada estudo. As taxas se referem aos grupos de IRM negativa apenas, com exceção dos casos demarcados por um *. Nesses casos, a porcentagem de detecção se refere ao grupo inteiro de participantes, envolvendo tanto os casos de IRM negativa quando os de positiva.

5 Discussão

O objetivo desse trabalho foi o de revisar de forma sistemática o estado atual das técnicas de pós-processamento e atuação das técnicas avançadas de MRI na detecção de lesões epiléticas em pacientes com MRI convencional negativa após inspeção visual. A nossa pesquisa retornou 4.024 artigos, que foram selecionados através da aplicação de critérios pré-definidos de inclusão e exclusão e do prosseguimento das diretrizes propostas pelo PRISMA. Ao final do processo de inclusão, 49 artigos restaram e foram apresentados nessa revisão. Esses 49 estudos podem ser divididos em três grandes categorias: 1) métodos de VBM; 2) métodos de ML; 3) Técnicas avançadas de MRI.

Estudos com amostras de apenas pacientes com MRI negativa, assim como estudos com amostras mistas – aquelas que consistiam em pacientes com MRI negativa e positiva – se encontram dentre os incluídos. Nos casos dos pacientes com MRI negativa, outros exames, como por exemplo o PET e sEEG, forneceram os dados necessários para encaminhar os pacientes para a intervenção cirúrgica e guiar a confirmação de possíveis lesões encontradas.

As taxas de detecção estão representadas graficamente na Figura 3. Os estudos, como um todo, demonstraram resultados diversos, com um artigo encontrando 0% das lesões em pacientes com MRI negativa, usando ASL em 5 sujeitos (LAM; TOMASZEWSKI; GILBERT; MOREAU *et al.*, 2020), enquanto outros dois encontraram 100% das lesões, um usando SUPR-FLAIR (CARDINALE; FRANCIONE; GENNARI; CITTERIO *et al.*, 2017) em 3 pacientes com MRI negativa e outro usando DTI (DUNING; KELLINGHAUS; MOHAMMADI; SCHIFFBAUER *et al.*, 2010) em 12. Ainda nesses casos, a diversidade de técnicas de MRI avançadas utilizadas na tentativa de se encontrar lesões demonstra a busca por alternativas à MRI convencional.

Métodos de VBM como MAP, por exemplo, foram utilizados em aproximadamente metade dos estudos, o que pode ser explicado, pelo menos parcialmente, pelas palavras-chave utilizadas. Entretanto, apesar do grande número de artigos, o gráfico apresentado na Figura 3 demonstra que esses métodos não apresentaram taxas de detecção consistentes, com baixas porcentagens de localização principalmente em estudos que incluíram apenas pacientes com MRI

negativa. Nota-se, por exemplo, que apenas três artigos que apresentaram resultados apenas dos grupos com MRI negativa encontraram lesões em mais da metade dos casos estudados (DELEV; QUESADA; GROTE; BOSTRÖM *et al.*, 2018; WANG; LIN; WANG; JONES *et al.*, 2019; WANG; RISTIC; WONG; JONES *et al.*, 2013).

Na maioria dos estudos, houve um aumento considerável na taxa de detecção de lesões quando houve a inclusão de pacientes com MRI positiva. Isso pode ser explicado pela diferenciação mais clara na imagem, com um sinal mais alterado que lesões têm em MRI quando podem ser detectados visualmente. Como a dificuldade de se detectar uma lesão visualmente pode se dar pela comparabilidade de seu sinal com aqueles de tecidos saudáveis que se encontram próximos, uma maior diferença no sinal entre lesões visíveis e tecidos saudáveis ao entorno faz com que essas lesões se tornem mais facilmente perceptíveis por *softwares*. Além disso, variações no tipo de lesão podem impactar nos resultados dos estudos. EH, por exemplo, é mais facilmente reconhecida que as DCF, por apresentar alterações mais fortes na MRI.

Em imagens negativas o método ML, apesar da variedade de classificadores e características utilizadas, demonstrou uma consistência nos resultados, com todos os artigos apresentando uma taxa de detecção de 58% para cima, chegando até os 96% (Figura 3). Além disso, não houve mudanças significativas, se comparado às técnicas de VBM, em estudos que reportaram apenas resultados dos grupos de participantes com MRI negativa e positiva em conjunto daqueles que apresentaram os resultados do grupo com MRI negativa separadamente, o que pode sugerir que ML pode ser um meio mais interessante para se detectar lesões não detectadas visualmente em relação à VBM.

Apesar de ser mais difícil de se trabalhar com ML do que MAP ou outros *softwares* de VBM, já que necessita de treinamento, a liberdade e flexibilidade no uso de diferentes modalidades de imagem que podem ser usadas em conjunto propiciada pelo uso de ML a tornam uma ferramenta poderosa. O treinamento dos classificadores, apesar de desafiador, necessitando de uma enorme quantidade de dados, pode ser vantajosa, pois cada classificador possui propriedades diferentes e o melhor para cada situação pode ser escolhido.

Vale ressaltar, entretanto, que a implementação de ML no contexto clínico pode não ser viável. Existe uma necessidade de um bom treino do algoritmo e de profissionais especializados. O *software* MAP, ao contrário, é mais simples de ser

utilizado, possui um suporte técnico e possui uma base de dados própria, podendo ser implementado com mais facilidade.

O método Laplace, o cálculo da espessura cortical através da segmentação e delineamento da substância cinzenta, a divisão do córtex em subcamadas e a medida da distância entre cada camada é visto como um meio mais confiável e preciso de se obter esse valor (ANTEL; BERNASCONI; BERNASCONI; COLLINS *et al.*, 2002; JONES; BUCHBINDER; AHARON, 2000) e pode ser uma alternativa mais flexível que o MAP e menos complexa que ML. Dois estudos usaram esse método. Um dos estudos incluiu 6 participantes com MRI negativa e atingiu 75% (FENG; ZHAO; TIAN; LU *et al.*, 2020) de detecção, enquanto outro incluiu 13 pacientes com MRI positiva e apenas 1 com MRI negativa, apresentando 78,58% (ANTEL; BERNASCONI; BERNASCONI; COLLINS *et al.*, 2002) de detecção.

Dois estudos usaram ML em grupos de pacientes com MRI negativa e tiveram os valores obtidos pelo cálculo utilizando o método Laplace como características, reportando taxas de detecção de 74% (HONG; KIM; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2014) e 87,5% (FENG; ZHAO; LI; CHENG *et al.*, 2021). Embora as porcentagens sejam altas, os números de sujeitos nos dois estudos podem ser considerados pequenos, tendo apenas 7 (HONG; KIM; SCHRADER; BERNASCONI *et al.*, 2014) e 19 (FENG; ZHAO; LI; CHENG *et al.*, 2021) participantes. Dessa forma, os resultados devem ser analisados com cautela e novos estudos com maiores números de participantes podem ser úteis na avaliação do método Laplace como alternativa para as abordagens VBM e ML.

Dez artigos usaram técnicas de MRI consideradas avançadas, das quais apenas 4 foram publicadas nos últimos 5 anos. Também nesses estudos o número de participantes foi geralmente pequeno, diminuindo o impacto de alguns resultados, inclusive os de 100% encontrados nessa categoria, e inviabilizando suas generalizações. Em geral, o foco através dos anos encaminhou para imagens multimodais, e com a disponibilidade de técnicas mais potentes e computadores mais capazes, o uso de uma única modalidade parece abaixo do ideal. Não obstante, os artigos aqui apresentados demonstram que, em casos de centros com recursos limitados, DTI, ASL e até DIR podem fazer a diferença.

A variação nos tamanhos de amostra e na inclusão de indivíduos com MRI positiva em alguns estudos aqui relatados se demonstram importantes quando

avaliamos os resultados. Como pode ser visto nas Tabelas 1-3, o tamanho amostral varia enormemente entre estudos. Apesar disso, metade dos estudos incluíram menos de 25 indivíduos. A forma em que grupos de participantes tão pequenos podem interferir nos resultados de VBM ou ML é incerto, já que eles dependem grupos controle para funcionar. De forma geral, os resultados de estudos com números de sujeitos incluídos maiores podem trazer um melhor retrato da eficiência e possibilidade do método utilizado em detectar lesões.

O número baixo de sujeitos pode ser entendido através da dificuldade que centros de epilepsia possuem em incluir pacientes com MRI negativa suficientes no teste de novas abordagens, já que esses pacientes não são geralmente encaminhados para cirurgia. Dessa forma, uma abordagem multicêntrica de cooperação pode ser essencial no aumento do número de participantes e, conseqüentemente, na precisão e validação de diferentes técnicas.

Outra limitação dos estudos incluídos é a de que todos, com exceção de um, é retrospectivo. Esse fator é importante para entendermos a possível inflação dos resultados, estes obtidos através da aplicação de uma metodologia em sujeitos que já tinha suas lesões detectadas por outros meios de imagem e já passaram por cirurgia, enquanto aqueles que não tiveram suas lesões detectadas por outros métodos não puderam ser encaminhados para uma intervenção cirúrgica e não foram incluídos nesses estudos. Lesões que aparecem em outros meios podem apresentar sinais de MRI mais fortes que aquelas lesões que se mantiveram invisíveis às análises.

Além disso, para avaliar a possibilidade de incorporação desses métodos no contexto clínico, estudos prospectivos possuem enorme importância. O estudo encontrado nesta revisão utilizou o MAP em 21 participantes entre 5 e 54 anos com MRI negativa e DCF, chegando a uma taxa de detecção de 28,58% (EL TAHRY; SANTOS; VRIELYNCK; DE TOURTCHANINOFF *et al.*, 2020). Alguns métodos como o MAP costumam apresentar diferentes áreas de possível lesão, que necessitam de outros métodos investigativos para a determinação da área mais provável de ser, de fato, uma área lesionada. No contexto clínico, o aparecimento de diversas possíveis áreas diminui a utilidade do método, já que os resultados se tornam inespecíficos e a necessidade de outras formas de investigação continuam. Assim, a necessidade de grupos de referência grandes e bem definidos se torna aparente, podendo aumentar a utilidade clínica.

A maioria dos estudos que incluiu crianças também incluiu adultos nas amostras. Como a DCF é a forma mais comum de epilepsia refratária em crianças, estudos que englobem apenas crianças e adolescentes se tornam vitais. Nesse sentido, um estudo com ML incluiu apenas pacientes pediátricos, enquanto outro incluiu crianças e adultos, mas relatou os resultados do grupo pediátrico e do grupo adulto separadamente. Em ambos os estudos, estavam inclusos pacientes com MRI negativa e positiva, mas o primeiro estudo relatou a taxa de detecção do grupo com MRI negativa separadamente, atingindo 70% (KULASEHARAN; AMINPOUR; EBRAHIMI; WIDJAJA, 2019) e o segundo relatou apenas a taxa dos participantes com MRI negativa e positiva juntos, atingindo 90% (GILL; HONG; FADAIE; CALDAIROU *et al.*, 2018). Esses resultados podem sugerir que a utilização de ML pode ser útil também no campo da epilepsia pediátrica.

Essa revisão sistemática tem como ponto forte a incorporação de estudos com diversos métodos distintos, apresentando de forma abrangente técnicas e métodos disponíveis na literatura. Entretanto, esse fator impede a possibilidade de uma análise mais profunda da qualidade dos estudos e de uma meta-análise.

6 Conclusão

Pode-se concluir que atualmente existem diversos métodos que visam aprimorar a detecção de lesões e, apesar dos artigos serem divididos em três categorias, os resultados se demonstram conflitantes. Algoritmos de ML apresentaram resultados mais consistentes que as outras abordagens. Pesquisas futuras devem incluir grupos de participantes maiores e menores amplitudes de idade a fim de uma melhor compreensão da eficácia dos métodos na epilepsia pediátrica e adulta separadamente. O trabalho em conjunto de diferentes centros também se mostra essencial, já que a inclusão de grandes números de pacientes em estudos pode se mostrar desafiadora. Uma abordagem multicêntrica possui o potencial de desenvolver alternativas bem-sucedidas de aprimoramento da detecção de lesões, trazendo, em última instância, uma melhora na qualidade de vida e segurança de pacientes.

7

Referências

AHMED, B.; BRODLEY, C. E.; BLACKMON, K. E.; KUZNIECKY, R. *et al.* Cortical feature analysis and machine learning improves detection of "MRI-negative" focal cortical dysplasia. **Epilepsy Behav**, 48, p. 21-28, Jul 2015.

AHMED, B.; THESEN, T.; BLACKMON, K. E.; KUZNIECKY, R. *et al.* Decrypting "cryptogenic" epilepsy: semi-supervised hierarchical conditional random fields for detecting cortical lesions in MRI-negative patients. **J. Mach. Learn. Res.**, 17, n. 1, p. 3885–3914, 2016.

ALAVERDYAN, Z.; JUNG, J.; BOUET, R.; LARTIZIEN, C. Regularized siamese neural network for unsupervised outlier detection on brain multiparametric magnetic resonance imaging: Application to epilepsy lesion screening. **Medical Image Analysis**, 60, p. 101618, 2020/02/01/ 2020.

ALEXANDER, A. L.; LEE, J. E.; LAZAR, M.; FIELD, A. S. Diffusion tensor imaging of the brain. **Neurotherapeutics**, 4, n. 3, p. 316-329, Jul 2007.

ANTEL, S. B.; BERNASCONI, A.; BERNASCONI, N.; COLLINS, D. L. *et al.* Computational models of MRI characteristics of focal cortical dysplasia improve lesion detection. **Neuroimage**, 17, n. 4, p. 1755-1760, Dec 2002.

ANTEL, S. B.; COLLINS, D. L.; BERNASCONI, N.; ANDERMANN, F. *et al.* Automated detection of focal cortical dysplasia lesions using computational models of their MRI characteristics and texture analysis. **NeuroImage**, 19, n. 4, p. 1748-1759, 2003/08/01/ 2003.

BAST, T.; RAMANTANI, G.; SEITZ, A.; RATING, D. Focal cortical dysplasia: prevalence, clinical presentation and epilepsy in children and adults. **Acta Neurol Scand**, 113, n. 2, p. 72-81, Feb 2006.

BERGER, A. Magnetic resonance imaging. **BMJ (Clinical research ed.)**, 324, n. 7328, p. 35-35, 2002.

BERNASCONI, A.; ANTEL, S. B.; COLLINS, D. L.; BERNASCONI, N. *et al.* Texture analysis and morphological processing of magnetic resonance imaging assist detection of focal cortical dysplasia in extra-temporal partial epilepsy. **Ann Neurol**, 49, n. 6, p. 770-775, Jun 2001.

BLÜMCKE, I.; THOM, M.; ARONICA, E.; ARMSTRONG, D. D. *et al.* The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus

classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. **Epilepsia**, 52, n. 1, p. 158-174, Jan 2011.

CAMARGO, D. P. C.; PALMINI, A.; PAGLIOLI, E.; TORRES, C. *et al.* Displasia cortical focal, aspectos neurofisiológicos, imaginológicos e histológicos. **J. epilepsy clin. neurophysiol.**, 16, n. 3, p. 106-111.

CANTOR-RIVERA, D.; KHAN, A. R.; GOUBRAN, M.; MIRSATTARI, S. M. *et al.* Detection of temporal lobe epilepsy using support vector machines in multi-parametric quantitative MR imaging. **Comput Med Imaging Graph**, 41, p. 14-28, Apr 2015.

CARDINALE, F.; FRANCIONE, S.; GENNARI, L.; CITTERIO, A. *et al.* SURface-PROjected FLuid-Attenuation-Inversion-Recovery Analysis: A Novel Tool for Advanced Imaging of Epilepsy. **World Neurosurg**, 98, p. 715-726.e711, Feb 2017.

CHEN, Q.; LUI, S.; LI, C.-X.; JIANG, L.-J. *et al.* MRI-negative refractory partial epilepsy: Role for diffusion tensor imaging in high field MRI. **Epilepsy Research**, 80, n. 1, p. 83-89, 2008/07/01/ 2008.

DALIC, L.; COOK, M. J. Managing drug-resistant epilepsy: challenges and solutions. **Neuropsychiatr Dis Treat**, 12, p. 2605-2616, 2016.

DELEV, D.; QUESADA, C. M.; GROTE, A.; BOSTRÖM, J. P. *et al.* A multimodal concept for invasive diagnostics and surgery based on neuronavigated voxel-based morphometric MRI postprocessing data in previously nonlesional epilepsy. **J Neurosurg**, 128, n. 4, p. 1178-1186, Apr 2018.

DEVINSKY, O.; VEZZANI, A.; O'BRIEN, T. J.; JETTE, N. *et al.* Epilepsy. **Nat Rev Dis Primers**, 4, p. 18024, May 3 2018.

DOELKEN, M. T.; MENNECKE, A.; HUPPERTZ, H. J.; RAMPP, S. *et al.* Multimodality approach in cryptogenic epilepsy with focus on morphometric 3T MRI. **J Neuroradiol**, 39, n. 2, p. 87-96, May 2012.

DUNING, T.; KELLINGHAUS, C.; MOHAMMADI, S.; SCHIFFBAUER, H. *et al.* Individual white matter fractional anisotropy analysis on patients with MRI negative partial epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 81, n. 2, p. 136-139, Feb 2010.

EL AZAMI, M.; HAMMERS, A.; JUNG, J.; COSTES, N. *et al.* Detection of Lesions Underlying Intractable Epilepsy on T1-Weighted MRI as an Outlier Detection Problem. **PLOS ONE**, 11, n. 9, p. e0161498, 2016.

EL TAHRY, R.; SANTOS, S. F.; VRIELYNCK, P.; DE TOURTCHANINOFF, M. *et al.* Additional clinical value of voxel-based morphometric MRI post-processing for MRI-negative epilepsies: a prospective study. **Epileptic Disord**, 22, n. 2, p. 156-164, Apr 1 2020.

FENG, C.; ZHAO, H.; LI, Y.; CHENG, Z. *et al.* Improved detection of focal cortical dysplasia in normal-appearing FLAIR images using a Bayesian classifier. **Med Phys**, 48, n. 2, p. 912-925, Feb 2021.

FENG, C.; ZHAO, H.; TIAN, M.; LU, M. *et al.* Detecting focal cortical dysplasia lesions from FLAIR-negative images based on cortical thickness. **Biomedical engineering online**, 19, n. 1, p. 13-13, 2020.

FISHER, R. S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU, A.; BOGACZ, A. *et al.* ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, 55, n. 4, p. 475-482, Apr 2014.

GILL, R. S.; HONG, S.-J.; FADAIE, F.; CALDAIROU, B. *et al.*, 2018, Cham. **Deep Convolutional Networks for Automated Detection of Epileptogenic Brain Malformations**. Springer International Publishing. 490-497.

HENRY, T. R.; CHUPIN, M.; LEHÉRICY, S.; STRUPP, J. P. *et al.* Hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: findings at 7 T¹. **Radiology**, 261, n. 1, p. 199-209, 2011.

HONG, S. J.; BERNHARDT, B. C.; SCHRADER, D. S.; BERNASCONI, N. *et al.* Whole-brain MRI phenotyping in dysplasia-related frontal lobe epilepsy. **Neurology**, 86, n. 7, p. 643-650, Feb 16 2016.

HONG, S. J.; KIM, H.; SCHRADER, D.; BERNASCONI, N. *et al.* Automated detection of cortical dysplasia type II in MRI-negative epilepsy. **Neurology**, 83, n. 1, p. 48-55, Jul 1 2014.

HU, W.-H.; WANG, X.; LIU, L.-N.; SHAO, X.-Q. *et al.* Multimodality Image Post-processing in Detection of Extratemporal MRI-Negative Cortical Dysplasia. **Frontiers in neurology**, 9, p. 450-450, 2018.

HUPPERTZ, H.-J.; GRIMM, C.; FAUSER, S.; KASSUBEK, J. *et al.* Enhanced visualization of blurred gray–white matter junctions in focal

cortical dysplasia by voxel-based 3D MRI analysis. **Epilepsy Research**, 67, n. 1, p. 35-50, 2005/10/01/ 2005.

JIN, B.; KRISHNAN, B.; ADLER, S.; WAGSTYL, K. *et al.* Automated detection of focal cortical dysplasia type II with surface-based magnetic resonance imaging postprocessing and machine learning. **Epilepsia**, 59, n. 5, p. 982-992, May 2018.

JONES, S. E.; BUCHBINDER, B. R.; AHARON, I. Three-dimensional mapping of cortical thickness using Laplace's equation. **Hum Brain Mapp**, 11, n. 1, p. 12-32, Sep 2000.

KABAT, J.; KRÓL, P. Focal cortical dysplasia - review. **Polish journal of radiology**, 77, n. 2, p. 35-43, 2012.

KOTIKALAPUDI, R.; MARTIN, P.; ERB, M.; SCHEFFLER, K. *et al.* MP2RAGE multispectral voxel-based morphometry in focal epilepsy. **Human Brain Mapping**, 40, n. 17, p. 5042-5055, 2019.

KOTIKALAPUDI, R.; MARTIN, P.; MARQUETAND, J.; LINDIG, T. *et al.* Systematic Assessment of Multispectral Voxel-Based Morphometry in Previously MRI-Negative Focal Epilepsy. **AJNR Am J Neuroradiol**, 39, n. 11, p. 2014-2021, Nov 2018.

KULASEHARAN, S.; AMINPOUR, A.; EBRAHIMI, M.; WIDJAJA, E. Identifying lesions in paediatric epilepsy using morphometric and textural analysis of magnetic resonance images. **NeuroImage: Clinical**, 21, p. 101663, 2019/01/01/ 2019.

KWAN, P.; ARZIMANOGLU, A.; BERG, A. T.; BRODIE, M. J. *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. **Epilepsia**, 51, n. 6, p. 1069-1077, Jun 2010.

LAM, J.; TOMASZEWSKI, P.; GILBERT, G.; MOREAU, J. T. *et al.* The utility of arterial spin labeling in the presurgical evaluation of poorly defined focal epilepsy in children. **J Neurosurg Pediatr**, p. 1-10, Dec 25 2020.

MANIAS, K. A.; PEET, A. What is MR spectroscopy? **Arch Dis Child Educ Pract Ed**, 103, n. 4, p. 213-216, Aug 2018.

MARTIN, P.; WINSTON, G. P.; BARTLETT, P.; DE TISI, J. *et al.* Voxel-based magnetic resonance image postprocessing in epilepsy. **Epilepsia**, 58, n. 9, p. 1653-1664, Sep 2017.

MAZZOLA, A. A. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. **Revista Brasileira de Física Médica**, 3, n. 1, p. 117-129, 10/03 2015.

MO, J.; LIU, Z.; SUN, K.; MA, Y. *et al.* Automated detection of hippocampal sclerosis using clinically empirical and radiomics features. **Epilepsia**, 60, n. 12, p. 2519-2529, Dec 2019.

MUHLHOFER, W.; TAN, Y. L.; MUELLER, S. G.; KNOWLTON, R. MRI-negative temporal lobe epilepsy-What do we know? **Epilepsia**, 58, n. 5, p. 727-742, May 2017.

PAGANI, E.; BIZZI, A.; DI SALLE, F.; DE STEFANO, N. *et al.* Basic concepts of advanced MRI techniques. **Neurol Sci**, 29 Suppl 3, p. 290-295, Oct 2008.

PAGE, M. J.; MCKENZIE, J. E.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **Systematic Reviews**, 10, n. 1, p. 89, 2021/03/29 2021.

PETCHARUNPAISAN, S.; RAMALHO, J.; CASTILLO, M. Arterial spin labeling in neuroimaging. **World journal of radiology**, 2, n. 10, p. 384-398, 2010.

ROSTAMPOUR, M.; HASHEMI, H.; NAJIBI, S. M.; OGHABIAN, M. A. Detection of structural abnormalities of cortical and subcortical gray matter in patients with MRI-negative refractory epilepsy using neurite orientation dispersion and density imaging. **Phys Med**, 48, p. 47-54, Apr 2018.

RUGG-GUNN, F. J.; BOULBY, P. A.; SYMMS, M. R.; BARKER, G. J. *et al.* Whole-brain T2 mapping demonstrates occult abnormalities in focal epilepsy. **Neurology**, 64, n. 2, p. 318-325, 2005.

RUGG-GUNN, F. J.; BOULBY, P. A.; SYMMS, M. R.; BARKER, G. J. *et al.* Imaging the neocortex in epilepsy with double inversion recovery imaging. **Neuroimage**, 31, n. 1, p. 39-50, May 15 2006.

RUGG-GUNN, F. J.; ERIKSSON, S. H.; BOULBY, P. A.; SYMMS, M. R. *et al.* Magnetization transfer imaging in focal epilepsy. **Neurology**, 60, n. 10, p. 1638-1645, May 27 2003.

RUGG-GUNN, F. J.; ERIKSSON, S. H.; SYMMS, M. R.; BARKER, G. J. *et al.* Diffusion tensor imaging of cryptogenic and acquired partial epilepsies. **Brain**, 124, n. Pt 3, p. 627-636, Mar 2001.

SALMENPERA, T. M.; DUNCAN, J. S. Imaging in epilepsy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, 76, n. suppl 3, p. iii2, 2005.

SALMENPERA, T. M.; SYMMS, M. R.; RUGG-GUNN, F. J.; BOULBY, P. A. *et al.* Evaluation of quantitative magnetic resonance imaging contrasts in MRI-negative refractory focal epilepsy. **Epilepsia**, 48, n. 2, p. 229-237, Feb 2007.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S.; CAPOVILLA, G.; CONNOLLY, M. B. *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. **Epilepsia**, 58, n. 4, p. 512-521, Apr 2017.

SENDROWSKI, K.; SOBANIEC, W. Hippocampus, hippocampal sclerosis and epilepsy. **Pharmacol Rep**, 65, n. 3, p. 555-565, 2013.

SEPÚLVEDA, M. M.; ROJAS, G. M.; FAURE, E.; PARDO, C. R. *et al.* Visual analysis of automated segmentation in the diagnosis of focal cortical dysplasias with magnetic resonance imaging. **Epilepsy Behav**, 102, p. 106684, Jan 2020.

SHANG, K.; WANG, J.; FAN, X.; CUI, B. *et al.* Clinical Value of Hybrid TOF-PET/MR Imaging-Based Multiparametric Imaging in Localizing Seizure Focus in Patients with MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. **AJNR Am J Neuroradiol**, 39, n. 10, p. 1791-1798, Oct 2018.

SOARES, B. P.; PORTER, S. G.; SAINDANE, A. M.; DEHKHARGHANI, S. *et al.* Utility of double inversion recovery MRI in paediatric epilepsy. **The British journal of radiology**, 89, n. 1057, p. 20150325-20150325, 2016.

STAFSTROM, C. E.; CARMANT, L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, 5, n. 6, p. a022426, 2015.

THIJS, R. D.; SURGES, R.; O'BRIEN, T. J.; SANDER, J. W. Epilepsy in adults. **Lancet**, 393, n. 10172, p. 689-701, Feb 16 2019.

WAGNER, J.; WEBER, B.; URBACH, H.; ELGER, C. E. *et al.* Morphometric MRI analysis improves detection of focal cortical dysplasia type II. **Brain**, 134, n. Pt 10, p. 2844-2854, Oct 2011.

WALKER, M. C. Hippocampal Sclerosis: Causes and Prevention. **Semin Neurol**, 35, n. 3, p. 193-200, Jun 2015.

WANG, I.; OH, S.; BLÜMCKE, I.; CORAS, R. *et al.* Value of 7T MRI and post-processing in patients with nonlesional 3T MRI undergoing epilepsy presurgical evaluation. **Epilepsia**, 61, n. 11, p. 2509-2520, Nov 2020.

WANG, S.; JIN, B.; AUNG, T.; KATAGIRI, M. *et al.* Application of MRI Post-processing in Presurgical Evaluation of Non-lesional Cingulate Epilepsy. **Front Neurol**, 9, p. 1013, 2018.

WANG, S.; TANG, Y.; AUNG, T.; CHEN, C. *et al.* Multimodal noninvasive evaluation in MRI-negative operculoinsular epilepsy. **J Neurosurg**, 132, n. 5, p. 1334-1344, Apr 12 2019.

WANG, W.; LIN, Y.; WANG, S.; JONES, S. *et al.* Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging postprocessing in non-lesional pediatric epilepsy patients using pediatric normal databases. **Eur J Neurol**, 26, n. 7, p. 969-e971, Jul 2019.

WANG, W.; ZHOU, Q.; ZHANG, X.; LI, L. *et al.* Pilot Study of Voxel-Based Morphometric MRI Post-processing in Patients With Non-lesional Operculoinsular Epilepsy. **Frontiers in neurology**, 11, p. 177-177, 2020.

WANG, Z. I.; ALEXOPOULOS, A. V.; JONES, S. E.; NAJM, I. M. *et al.* Linking MRI postprocessing with magnetic source imaging in MRI-negative epilepsy. **Annals of neurology**, 75, n. 5, p. 759-770, 2014.

WANG, Z. I.; JONES, S. E.; JAISANI, Z.; NAJM, I. M. *et al.* Voxel-based morphometric magnetic resonance imaging (MRI) postprocessing in MRI-negative epilepsies. **Ann Neurol**, 77, n. 6, p. 1060-1075, Jun 2015.

WANG, Z. I.; RISTIC, A. J.; WONG, C. H.; JONES, S. E. *et al.* Neuroimaging characteristics of MRI-negative orbitofrontal epilepsy with focus on voxel-based morphometric MRI postprocessing. **Epilepsia**, 54, n. 12, p. 2195-2203, Dec 2013.

WANG, Z. I.; SUWANPAKDEE, P.; JONES, S. E.; JAISANI, Z. *et al.* Re-review of MRI with post-processing in nonlesional patients in whom epilepsy surgery has failed. **Journal of neurology**, 263, n. 9, p. 1736-1745, 2016.

WONG-KISIEL, L. C.; TOVAR QUIROGA, D. F.; KENNEY-JUNG, D. L.; WITTE, R. J. *et al.* Morphometric analysis on T1-weighted MRI complements visual MRI review in focal cortical dysplasia. **Epilepsy Res**, 140, p. 184-191, Feb 2018.

XU, M. Y.; ERGENE, E.; ZAGARDO, M.; TRACY, P. T. *et al.* Proton MR Spectroscopy in Patients with Structural MRI-Negative Temporal Lobe Epilepsy. **J Neuroimaging**, 25, n. 6, p. 1030-1037, Nov-Dec 2015.

ZHANG, H.; SCHNEIDER, T.; WHEELER-KINGSHOTT, C. A.; ALEXANDER, D. C. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. **Neuroimage**, 61, n. 4, p. 1000-1016, Jul 16 2012.

ZHAO, X.; ZHOU, Z.; ZHU, W.; XIANG, H. Role of conventional magnetic resonance imaging in the screening of epilepsy with structural abnormalities: a pictorial essay. **American journal of nuclear medicine and molecular imaging**, 7, n. 3, p. 126-137, 2017.

ZHAO, Y.; AHMED, B.; THESEN, T.; BLACKMON, K. E. *et al.* A Non-parametric Approach to Detect Epileptogenic Lesions using Restricted Boltzmann Machines. *In*: Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, 2016, San Francisco, California, USA. Association for Computing Machinery, p. 373–382. DOI: 10.1145/2939672.2939705. Disponível em: <https://doi.org/10.1145/2939672.2939705>.

Apêndice

Tabela 1. Estudos que usaram métodos de morfometria baseada em voxels para detectar lesões.

| | Tamanho da amostra (MRI negativa/positiva) | Idade em anos (média \pm DP; min – máx) | Regiões incluídas | Neuropatologia | Método utilizado | Taxa de detecção MRI negativa (amostra inteira) |
|----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------|------------------|-------------------------------------------------|
| <i>MRI negativa</i> | | | | | | |
| Doelken et al., 2012 | 51 (51/0) | Média de 30; amplitude 18-52 | Frontal, parietal, e temporal | DCF | MAP | 23.5% |
| Wang et al., 2013 | 6 (6/0) | Média de 21.0 \pm 16.1; amplitude 8-51 | Orbitofrontal | DCF e outras anormalidades | MAP | 83.3% |
| Wang et al., 2014 | 25 (25/0) | Média de 29 \pm 14; amplitude 10-59 | Temporal, frontal, parietal e multilobar | DCF | MAP | 48% |
| Wang et al., 2016 | 56 (56/0) | Média de 29.4; amplitude 9-65 | Não especificado | DCF | MAP | 27% |
| Delev et al., 2018 | 14 (14/0) | Amplitude 8-47 | Extratemporal | DCF | MAP | 79% |
| Hu et al., 2018 | 33 (33/0) | Média de 20.21 \pm 8.34 | Frontal, insular, frontoparietal, occipital | DCF | MAP | 24.2% |
| Wang et al., 2019a | 22 (22/0) | Média de 26.4 \pm 14.1 | Operculoinsular | DCF | MAP | 45.5% |

| | | | | | | |
|---------------------------|-------------|------------------------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| Wang et al., 2019b | 78 (78/0) | Média de 14.2± 4.5; amplitude 3–21 | Frontal, parietal, occipital, and temporal | DCF, EH e outras anormalidades | MAP | 56% |
| El Tahry et al., 2020 | 21 (21/0) | Média de 26± 15; amplitude 5-54 | Temporal and extratemporal | DCF | MAP | 28.58% |
| Wang et al., 2020a | 11 (11/0) | Média de 18.5; amplitude 13-32 | Operculoinsular | DCF | MAP | 36.4% |
| Wang et al., 2020b | 67 (67/0) | Média de 27.5; amplitude 10-55 | Temporal and extratemporal | DCF | MAP | 43% |
| Rugg-Gunn et al., 2005 | 45 (45/0) | Mediana de 36; amplitude 21-58 | Temporal and frontal | Múltiplas anormalidades | VBM | 51% |
| Salmenpera et al., 2007 | 157 (157/0) | Mediana de 30; amplitude 18-56 | Temporal and frontal | DCF, EH e outras anormalidades | VBM | 9% |
| Kotikalapudi et al., 2018 | 13 (13/0) | Média de 35.9 | Não especificado | Não especificado | VBM Multispectral (T1+FLAIR) | 46.2% |
| Feng et al., 2020 | 6 (6/0) | Média de 32± 13 | Temporal and não temporal | DCF | Método Laplace | 75% não temporal; 0% temporal |
| <i>Amostra mista</i> | | | | | | |
| Wagner et al., 2011 | 91 (13/78)) | Média de 23.2; amplitude 2.1-58.3 | Frontal, temporal, parietal, occipital, insular, e multilobar | DCF | MAP | - (90%) * |

| | | | | | | |
|---------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|------------------------|--------------|
| Wang et al., 2015 | 150 (70/80) | Média de 28.5±14.8; amplitude 7-66 | Não especificado | DCF, EH, e outras | MAP | 41% (43%) |
| Wang et al., 2018 | 9 (6/3) | Média de 22; amplitude 14.5–38 | Cingulado anterior, médio,e posterior | DCF | MAP | 50% (67%) |
| Wong-Kisiel et al., 2018 | 19 children and 20 adults (9/30) | C: Média de 3, amplitude 13-14; A: Média de 37, amplitude 32-42 | Não especificado | DCF | MAP | - (92.3%) * |
| Bernasconi et al., 2001 | 16 (8/8) | Não especificado | Não especificado | DCF | VBM | - (87.5%) * |
| Huppertz et al., 2005 | 25 (4/21) | Média de 23.4±11; amplitude 6-45 | Frontal, temporal, e parietal | DCF | VBM | - (84% %) * |
| Martin et al., 2017 | 144 (129/15) | Média de 33; amplitude 17–61 | Temporal e frontal | DCF, EH e outras anormalidades | VBM | 31.8% (-) |
| Kotikalapudi et al., 2019 | 21 (16/5) | Média de 31.5 | Não especificado | Não especificado | VBM | 37.5% (-) |
| Sepúlveda et al., 2020 | 20 (8/12) | Amplitude 3-43 | Frontal, temporal, e occipital | DCF | Segmentação automática | 25% (65%) |
| Antel et al., 2002 | 14 (1/13) | Não especificado | Não especificado | DCF | Método Laplace | - (78.58%) * |

DCF – Displasia Cortical Focal; MAP – Morphometric Analysis Program; EH – Esclerose Hipocampal; VBM – Morfometria baseada em voxels; C – Participantes pediátricos; A – Participantes adultos.

Para estudos com amostras mistas, a taxa de detecção representa a taxa para o grupo com MRI negativa apenas, com a taxa para a amostra inteira colocada entre parênteses. Caso o estudo não tenha reportado a taxa de detecção para o grupo com MRI negativa, apenas a taxa de detecção de toda a amostra é descrita entre parêntesis e marcada com um *.

Tabela 2. Estudos que usaram métodos de *machine learning* para detectar lesões

| | Tamanho da amostra (MRI negativa/positiva) | Idade em anos (média \pm DP; min – máx) | Regiões incluídas | Neuropatologia | Método utilizado | Taxa de detecção MRI negativa (amostra inteira) |
|-----------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| <i>MRI negativa</i> | | | | | | |
| Hong et al., 2014 | 19 (19/0) | Média de 29 \pm 8 | Córtex frontal, cingulado, parietal e insular | DCF | Análise discriminante linear de Fisher | 74% |
| Ahmed et al., 2016 | 20 (20/0) | Média de 33.10; amplitude 16-61 | Córtex frontal, cingulado, temporal, parietal e insular | DCF | <i>Hierarchical conditional random fields</i> | 75% |
| Zhao et al., 2016 | 12 (12/0) | Média de 29 \pm 14; amplitude 10-59 | Temporal | DCF | Modelo mixto de máquinas de Boltzmann e modelo Bayesiano não paramétrico | 58% |
| Feng et al., 2021 | 7 (7/0) | Média de 33 \pm 12 | Frontal, occipital, and temporal | DCF | Três classificadores do tipo <i>naive Bayesian</i> com probabilidade | 87.5% |

| | | | | | | |
|----------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| <i>Amostra mista</i> | | | | | | |
| Antel et al., 2003 | 18(7/11) | Média de 34±2.5 | Não especificado | DCF | Classificador Bayesiano de duas etapas | 57.14% (83%) |
| Ahmed et al., 2015 | 31 (24/7) | Média de 31; amplitude 14-51 | Córtex temporal, frontal, occipital, insular e parietal | DCF | Morfometria quantitativa automatizada + <i>machine learning</i> | 58% (64.52%) |
| Cantor-Rivera et al., 2015 | 17 (Not specified) | Média de 35±10 | Temporal | Esclerose mesial temporal | <i>Support Vector Machine</i> (SVM) + DTI | - (88.9%) * |
| El Azami et al., 2016 | 13 (10/3) | Não especificado | Córtex frontal, temporal roccipital | DCF | <i>One-class support vector machine</i> | 70% (76.92%) |
| Hong et al., 2016 | 41 (10/31) | Média de 29.1±10.4 | Frontal | DCF | <i>Support Vector Machine</i> | - (96%) * |
| Gill et al., 2018 | S1 (test): 40 / S2-S7: 67 (56/51) | Média de 33 ±11 (Adultos), 9±6 (Crianças) | Não especificado | DCF | <i>Convolutional neural network</i> | S2-S7: Adults: - (92%), Children: - (90%) *# |
| Jin et al., 2018 | 61 (17/44) | Média de 20.43±13.36 | Não especificado | DCF | <i>Artificial neural network classifier</i> | 52.9% (73.7%) |

| | | | | | | |
|--------------------------|------------|-------------------------------------------|-------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|--------------|
| Mo et al., 2019 | 80 (25/55) | Média de 25.1±8.2 | Temporal | EH | <i>Support Vector Machine</i> | 96% (96.25%) |
| Kulaseharam et al., 2019 | 54 (23/31) | Média de 11.64±3.84; amplitude 5.17-17.16 | Múltiplas regiões | DCF, EH e outras anormalidades | Classificador Bayesiano de duas etapas | 70% (-) # |
| Alarvedyan et al., 2020 | 21 (18/3) | Média de 29; amplitude 17-47 | Múltiplas regiões | DCF e outras | <i>One-class support vector machine</i> | 61% (62%) |

Para estudos com amostras mistas, a taxa de detecção representa a taxa para o grupo com MRI negativa apenas, com a taxa para a amostra inteira colocada entre parênteses. Caso o estudo não tenha reportado a taxa de detecção para o grupo com MRI negativa, apenas a taxa de detecção de toda a amostra é descrita entre parêntesis e marcada com um *.

Estudos que apresentaram resultados em amostras apenas pediátricas.

Tabela 3. Estudos que usaram técnicas avançadas de MRI para detector lesões.

| | Tamanho da amostra (MRI negativa/positiva) | Idade em anos (média ± DP; min – máx) | Regiões incluídas | Neuropatologia | Método utilizado | Taxa de detecção MRI negativa (amostra inteira) |
|---------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|------------------|------------------|-------------------------------------------------|
| <i>MRI negativa</i> | | | | | | |
| Chen et al., 2008 | 15 (15/0) | Média de 31.9±12.4; amplitude 16-53 | Frontal, temporal e occipital | Não especificado | DTI (MD and FA) | 86.67% |
| Duning et al., 2010 | 12 (12/0) | Média de 39±10.4; amplitude 21-62 | Temporal | Não especificado | DTI (FA) | 100% |

| | | | | | | |
|-------------------------|------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Xu et al., 2015 | 20 (20/0) | Média de 36.1±11.7 | Temporal | EH | Magnetic Resonance Spectroscopy | 60% |
| Rostampour et al., 2018 | 17 (17/0) | Média de 25; amplitude 15-45 | Frontal e temporal | DCF | Neurite orientation and dispersion density imaging (NODDI) and DTI | 47.06% |
| Shang et al., 2018 | 20 (20/0) | Média de 26.5±9.48; amplitude 14-52 | Temporal | DCF | Arterial spin labeling (ASL) | 83.3% |
| <i>Amostra Mista</i> | | | | | | |
| Rugg-Gunn et al., 2001 | 40(30/10) | Mediana de 36; amplitude 18–55 | Frontal, temporal e occipital | DCF | DTI (MD and FA) | 26.67% (45%) |
| Rugg-Gunn et al., 2003 | 67 (42/15) | Média de 32; amplitude 18-54 | Frontal, temporal e occipital | Não especificado | Magnetization transfer imaging (MTI) | 35.71% (41.79%) |
| Rugg-Gunn et al., 2006 | 57 (33/24) | Média de 37; amplitude 21–72 | Frontal e temporal | Não especificado | double inversion recovery imaging (DIR) | 45% (-) |
| Cardinale et al., 2017 | 10 (3/7) | Amplitude 15-47 | Mesial temporal | DCF | SUPR-FLAIR | 100% |
| Lam et al., 2020 | 25 (5/10) | Média de 10.3±4.2; amplitude 2-72 | Casos não definidos | Casos não definidos | ASL | 0% (68%) |

DTI – Diffusion Tensor Imaging; MD – difusividade média; FA – anisotropia fracionária.