UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FMRP - DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
PÓS-GRADUAÇÃO EM CLÍNICA MÉDICA

KAROLYNE DELL DUCAS

**Conectividade estrutural e rede de modo padrão em
surdos profundos**

Dissertação apresentado à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo, como parte das exigências
para a obtenção do título de Mestre em
Investigação Biomédica, Área: Clínica
Médica.

Ribeirão Preto - SP
2018

KAROLYNE DELL DUCAS

**Conectividade estrutural e rede de modo padrão em
surdos profundos**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Investigação Biomédica.

Área de Concentração:
Clínica Médica.

Orientador:
Antonio Carlos dos Santos.

Versão original
Disponível na FMRP -

Ribeirão Preto - SP
2018

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Dell Ducas, Karolyne

Conectividade estrutural e rede de modo padrão em surdos profundos / Karolyne Dell Ducas; orientador Antonio Carlos dos Santos. Ribeirão Preto - SP, 2018.

90 f.:il.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, 2018.

1. Surdez. 2. Rede de modo padrão. 3. Imagem por Ressonância Magnética. 4. Conectividade cerebral 5. Língua de sinais.

Nome: DELL DUCAS, Karolyne

Título: Conectividade estrutural e rede de modo padrão em surdos profundos

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo,
como parte das exigências para a obtenção do
título de Mestre em Investigação Biomédica.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca Examinadora

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof(a). Dr(a). : _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

AGRADECIMENTOS

Durante esses anos só tenho a agradecer a todos que passaram pelo meu caminho e que com certeza deixaram um pouco de si. Os momentos de alegria serviram para me permitir acreditar na beleza da vida, e os de sofrimento, serviram para um crescimento pessoal único. É muito difícil transformar sentimentos em palavras, mas serei eternamente grata a vocês, pessoas imprescindíveis para a realização e conclusão deste trabalho.

Início meus agradecimentos por DEUS, já que Ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta!

A meus pais, Agenor e Sueli, e minha irmã Monyze meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam A MELHOR de todas, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser A MELHOR, mas a fazer o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional!

Ao meu querido esposo, Antonio Carlos (Bizuzinho), por ser tão importante na minha vida. Sempre ao meu lado, me pondo para cima e me fazendo acreditar que posso mais do que imagino. Por ter permanecido ao meu lado, me incentivando a percorrer este caminho, por compartilhar angústias e dúvidas estendendo sua mão amiga em momentos difíceis. Devido a seu companheirismo, amizade, paciência, compreensão, apoio, alegria e amor, este trabalho pôde ser concretizado. Obrigada por ter feito do meu sonho o nosso sonho!

A equipe da Sonido, por todos os momentos compartilhados e especialmente meus agradecimentos à Flávia e Gilberto. Obrigada pela confiança, pela oportunidade de trabalhar ao lado de vocês e a me incentivarem na superação dos meus limites.

Ao amigo Pedro Henrique R da Silva, por seu interesse pessoal em nossa pesquisa; pela revisão e contribuições ao longo do estudo.

Ao Professor Dr. Luiz Otávio Murta Junior pelo seu apoio e por disponibilizar seu laboratório para que o estudo fosse desenvolvido.

Ao meu orientador, Professor Dr. Antonio Carlos dos Santos por ter me recebido em seu departamento de portas abertas, sempre disposto a ajudar.

Agradeço, também, à CAPES pelo apoio financeiro, sem o qual não seria possível ter dado continuidade a este estudo.

As amigas de longa data: Maria Helena e Yole. Mais que amigas, irmãs. Muito obrigada por sempre estarem comigo, me apoiando e ajudando nas minhas decisões.

Por fim, mas não menos importante, aos voluntários do estudo que não mediram esforços, disposição e vivências, as quais, definitivamente, contribuíram para o meu aprendizado e evolução pessoal.

Muito obrigado a todos!

“As melhores e mais lindas coisas do mundo não
podem ser vistas nem tocadas. Elas devem ser
sentidas com o coração.”

Helen Keller

RESUMO

DELL DUCAS, K. **Conectividade estrutural e rede de modo padrão em surdos profundos**. 2018. 90 f. Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Clínica Médica) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2018.

A perda auditiva consiste na perda, parcial ou total, da capacidade de ouvir determinados sons e compreensão de palavras. De acordo com o Censo Demográfico do ano de 2000, o Brasil apresenta aproximadamente 5.700.000 de indivíduos com surdez, sendo deste total aproximadamente 2 milhões de indivíduos possuidores de perda auditiva severa e profunda. Atualmente diversos estudos têm sido realizados a fim de verificar a plasticidade neural e o processo de linguagem em indivíduos surdos, entretanto pouco se conhece acerca do funcionamento do cérebro em repouso, e.g. a rede de modo padrão. O objetivo deste estudo é observar e analisar como se manifesta a organização neuronal, tanto funcional quanto estrutural, em surdos, no estado de repouso. Foram utilizadas imagens fMRI, para a obtenção de dados a respeito do funcionamento cerebral em seu estado de repouso basal, e imagens DTI, a fim de se determinar as conexões neuronais. Os dados dos mapas de conectividade funcional e estrutural foram comparados com os achados definidos para sujeitos ouvintes. Nossos achados ilustram que o indivíduo surdo têm maior suporte para a atenção dirigida à tomada de decisão, monitoramento ambiental baseado nos movimentos de objetos e também no controle motor e visual. Podemos afirmar que a privação auditiva não oferece barreiras intransponíveis para o convívio familiar ou social, sendo o indivíduo surdo tão produtivo e capaz quanto qualquer outro, desde que a abordagem linguística seja condizente com suas capacidades sensoriais.

Palavras-chave: 1. Surdez. 2. Rede de modo padrão. 3. Imagem por Ressonância Magnética. 4. Conectividade cerebral 5. Língua de sinais.

ABSTRACT

DELL DUCAS, K. **Structural brain connectivity and default mode network in profound deafness**. 2018. 90 f. Dissertation (M.Sc. - Postgraduate program in Medical Clinics) - Medicine School of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto - SP, 2018.

Hearing loss consists of partial or total loss of the ability to hear certain sounds and comprehension of words. According to the Brazilian Demographic Census of the year 2000, there are approximately 5,700,000 deaf individuals, of which approximately 2 million of them have severe and profound hearing loss. Several studies have now been carried out to verify neural plasticity and the language process in deaf individuals, however little is known about the brain functioning at rest, e.g. the network in standard mode. The objective of this study is to observe and analyze how neuronal organization, both in terms of functional and structural brain networks, is manifested in deaf individuals at resting state. We used fMRI images to obtain data on brain functioning in its basal state of rest and DTI images in order to determine neural connections. The data from the functional and structural connectivity maps were compared with the defined findings for hearing subjects. Our findings illustrate that the deaf individual has greater support for attention directed to decision making, environmental monitoring based on movement of objects and also on motor and visual control. We can affirm that hearing deprivation does not offer impossible barriers to family or social life, being the deaf individual as productive and capable as any other, since the linguistic approach is consistent with their sensorial capacities.

Key-words: 1. Deafness. 2. Default mode network 3. Magnetic Resonance Imaging.

4. Brain connectivity 5. Sign language.

LISTA DE FIGURAS

1.1	Exemplo de uma frase representada em Língua Brasileira de Sinais . . .	5
1.2	Representação da interpretação de Língua de Sinais Americana em estruturas corticais.	9
1.3	Exemplo de uma rede funcional	14
1.4	Redes funcionais comumente apresentadas no estado de repouso. . . .	15
1.5	Rede de modo padrão	16
1.6	Acoplamento entre a conectividade funcional e estrutural.	17
4.1	Diferenças na conectividade funcional entre surdos e ouvintes (global)	27
4.2	Diferenças na conectividade funcional entre surdos e ouvintes (DMN)	28
4.3	Diferenças na conectividade funcional entre surdos e ouvintes (axial, sagital e coronal)	34
4.4	Mudanças do padrão de ativação cortical	36
4.5	Diferenças na conectividade estrutural entre surdos e ouvintes	37
4.6	Diferenças nos padrões de organização da DMN no cérebro de surdos e ouvintes	38

LISTA DE TABELAS

4.1	Diferenças globais da conectividade funcional nas redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI. A lateralidade está representada como (E) e (D) para lado esquerdo e direito, respectivamente.	29
4.2	Diferenças da conectividade funcional da rede DMN em relação às redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI. A lateralidade está representada como (E) e (D) para lado esquerdo e direito, respectivamente.	35
4.3	Diferenças topológicas apresentadas na conectividade funcional entre surdos e ouvintes, sendo apresentadas em relação ao atlas cortical Harvard-Oxford. Somente a maior parcela percentual de cada região cortical foi considerada.	37
4.4	Diferenças globais na conectividade estrutural entre surdos e ouvintes, sendo apresentadas em relação a todas as redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI.	39
4.5	Diferenças locais na conectividade estrutural entre surdos e ouvintes, sendo apresentadas em relação a rede DMN.	39

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde.
NA	Nível de Audição.
PAIR	Perda Auditiva Induzida por Ruído.
LIBRAS	Língua Brasileira de Sinais.
ASL	do inglês, American Sign Language.
fMRI	do inglês, Functional Magnetic Resonance Imaging.
BOLD	do inglês, Blood Oxygen Level Dependent.
EPI	do inglês, Echo Planar Imaging.
GH	Giro de Heschl.
PET	do inglês, Positron Emission Tomography.
DMN	do inglês, Default Mode Network.
DTI	do inglês, Diffusion Tensor Imaging.
FA	do inglês, Fractional Anisotropy.
AD	do inglês, Axial Diffusivity.
RA	do inglês, Radial Diffusivity.
CCIFM	Centro de Ciências da Imagem e Física Médica.

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa.
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.
FOV	do inglês, Field of View.
FH	do inglês, Field Height.
TR	Tempo de Repetição.
TE	Tempo ao Eco.
GRE	do inglês, Gradient Recovery Echo.
3D	3 Dimensões (referente à imagens volumétricas).
T1	Tempo de relaxação longitudinal.
FSL	do inglês, FMRIB Software Library.
Conn	do inglês, Connectivity Toolbox.
SPM	do inglês, Statistical Parametric Mapping.
ICBM	do inglês, International Consortium for Brain Mapping (referente ao padrão cerebral internacional).
BET	do inglês, Brain Extraction Tool.
B0	Imagem sem gradiente de campo (pertencente à DTI).
BEDPOSTX	do inglês, Bayesian Estimation of Diffusion Parameters Obtained using Sampling Techniques.
PROBTRACKX	do inglês, Probabilistic Tracking with Crossing Fibres.
ROI	do inglês, Region of Interest.
GLM	do inglês, General Linear Model.

ICA	do inglês, Independent Component Analysis.
HCP	do inglês, Human Connectome Project.
rsfMRI	do inglês, resting state fMRI.
FDR	do inglês, False Discovery Rate.
LP(D ou E)	Lateral Parietal.
mPFC	do inglês, medial PreFrontal Cortex.
PCC	do inglês, Posterior Cingulate Cortex.
SMG	do inglês, SupraMarginal Gyrus.
ACC	do inglês, Anterior Cingulate Cortex.
IFG	do inglês, Inferior Frontal Gyrus.
RPFC	do inglês, Rostal PreFrontal Cortex.
pSTG	do inglês, posterior Superior Temporal Gyrus.
IPS	do inglês, IntraParietal Sulcus.
LPFC	do inglês, Lateral PreFrontal Cortex.
FEF	do inglês, Frontal Eye Field.
HARDI	do inglês, High Angular Resolution Diffusion Imaging.

LISTA DE SÍMBOLOS

Hz	Hertz.
kHz	kilo Hertz (referente à 1000xHertz).
dB	decibel.
mm	milímetro.
ms	milisegundo.
s	segundo.

SUMÁRIO

Lista de Figuras	xi
Lista de Tabelas	xii
Lista de Abreviaturas	xiii
Lista de Símbolos	xvi
1 Introdução	1
1.1 Surdez: visão clínica e em pesquisa	1
1.2 Imagens por ressonância magnética: visão geral aplicada ao estudo da surdez	6
1.2.1 Imagens por ressonância magnética funcional	6
1.2.2 Redes neurais	11
1.2.3 O cérebro no estado de repouso	12
1.2.4 Organização estrutural do encéfalo: as conexões da substância branca	14
2 Objetivos	20
3 Materiais e Métodos	21
3.1 Casuística	21
3.2 Audiometria	21
3.3 Protocolo de aquisição	22
3.4 Tratamento de imagens	23
3.5 Processamento dos dados de fMRI	23
3.6 Processamento dos dados de DTI	24

3.7	Análise dos Dados	24
4	Resultados	26
4.1	Conectividade funcional	26
4.2	Conectividade estrutural	34
5	Discussão	40
5.1	Conectividade funcional	40
5.2	Conectividade estrutural	47
5.3	Limitações e estudos futuros	52
6	Conclusões	55
	Referências Bibliográficas	57
	Anexo A - Documentos complementares ao estudo	73
	Anexos	73
	Comitê de Ética	73
	Parecer da Unidade de Pesquisa Clínica (UPC)	73
	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73
	Resumo expandido apresentado no evento: DTI IPEM London	73
	Resumo expandido apresentado no evento: ISMRM 2018	73

INTRODUÇÃO

Surdez: visão clínica e em pesquisa

A audição é um dos sentidos essenciais no processo da comunicação humana, oferecendo assim a possibilidade da diferenciação de sons da fala. Quando há a deficiência auditiva, é perceptível o seu impacto sobre a qualidade de vida do indivíduo, principalmente devido a complicações relacionadas à comunicação no meio social. De fato, alterações no sistema auditivo podem ocorrer a qualquer etapa da vida, sendo de grande importância o seu estudo e tratamento, quando possível.

De acordo com o Censo Demográfico do ano de 2000, o Brasil apresenta aproximadamente 5.700.000 de indivíduos com deficiência auditiva, o que representa 14,5% do total da população [1]. Deste total, aproximadamente 2 milhões de indivíduos possuem perda auditiva severa ou profunda. Embora dados estatísticos sobre a deficiência auditiva no Brasil sejam escassos, dados disponibilizados pelo Ministério da Saúde indicam que a ocorrência de deficiência auditiva em recém-nascidos seja de 30 para 10.000 nascidos vivos. Além disso, em 2005, de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), havia 278 milhões de pessoas no mundo com perda auditiva sendo que, no Brasil, 1,5% da população apresentaria algum grau de deficiência auditiva ao longo da vida .

Uma das abordagens mais comumente aplicadas para a classificação do grau de perda auditiva em indivíduos adultos foi proposta por Lloyd e Kaplan [2], sendo empregados exames audiológicos específicos para a obtenção de limiares do nível de audição sonora, representadas em escala decibel. Em resumo, o procedimento de análise audiométrica utiliza o valor médio da intensidade sonora obtida em diferentes

frequências, sendo estas usualmente aplicadas sobre as faixas de 500 Hz, 1 kHz, 2 kHz. Assim, os limiares podem ser definidos como:

Audição Normal: Limiares auditivos entre 0 - 25dB

Perda auditiva Leve: Limiares auditivos entre 26 - 40dB

Perda auditiva Moderada: Limiares auditivos entre 41 - 55dB

Perda auditiva Moderadamente Severa: Limiares auditivos entre 56 - 70dB

Perda auditiva Severa: Limiares auditivos entre 71- 90dB

Perda auditiva Profunda: Limiares auditivos acima de 91dB

Com relação a localização da lesão, a alteração auditiva pode ser classificada como tendo caráter condutivo, neurosensorial, misto ou central. Para tal classificação, consideramos a descrição com base nos autores Silman e Silverman [3], assim como descrita a seguir:

Condutiva: Está localizada no ouvido externo e/ou ouvido médio, sendo em sua maioria reversíveis após o tratamento específico. Neste caso, obtemos os limiares de via óssea menores ou iguais a 15 dB NA e limiares de via aérea maiores que 25 dB NA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB.

Neurosensorial: Perda de audição decorrente de alterações no ouvido interno (cóclea ou em fibras do nervo auditivo) de caráter irreversível. Em avaliação audiológica obtemos os limiares de via óssea maiores do que 15 dB NA e limiares de via aérea maiores que 25 dB NA, com gap aéreo-ósseo de até 10 dB.

Mista: Quando a alteração auditiva está localizada no ouvido externo e/ou médio e também no ouvido interno. Se enquadram nesta categoria as perdas auditivas que apresentam limiares de via óssea maiores do que 15 dB NA e limiares de via aérea maiores que 25 dB NA, com gap aéreo-ósseo maior ou igual a 15 dB.

Central: A alteração pode se localizar desde o tronco cerebral até às regiões subcorticais e córtex cerebral.

Os principais fatores etiológicos da deficiência auditiva na infância incluem as causas genéticas e neonatais, i.e. prematuridade, baixo peso ao nascimento, anóxia, hiperbilirrubinemia, uso de medicamentos ototóxicos, além das sequelas e/ou complicações de doenças, como as otites médias, rubéola, sarampo e meningite. Na população adulta, por sua vez, a presbiacusia, seguida da perda auditiva induzida por ruído (PAIR) apresentam-se como as causas mais comuns das alterações auditivas [4].

As deficiências auditivas, além de serem classificadas quanto ao grau, também são passíveis de classificação de acordo com o momento de seu aparecimento. Com isso, levamos em conta o momento da aquisição da linguagem e a capacidade de leitura que o indivíduo surdo adquire ao longo do tempo [5]. Assim, podemos considerar os períodos do surgimento da surdez como pré-lingual, peri-lingual e pós-lingual segundo o critério comum de aquisição da fala, que está em torno dos 3 anos de idade.

Além das classificações baseadas no período de desenvolvimento da leitura e escrita, há também a relação entre o impacto da perda auditiva sobre a capacidade de desenvolvimento linguístico. A linguagem é inata e parte essencial a qualquer ser humano, independente da forma adotada [6]. Um fator crucial para o desenvolvimento da linguagem de crianças surdas não é a modalidade sensorial através da qual elas recebem e produzem sua língua, mas sim seu desenvolvimento cognitivo e linguístico baseado na exposição precoce à uma forma de expressão linguística adaptada sob uma ótica rica e completa segundo suas capacidades sensoriais [7].

É evidenciado que quando existe uma perda auditiva o desenvolvimento da linguagem pode ser comprometido, principalmente se o déficit auditivo for congênito ou ocorrer no período pré-lingual [8]. Vale ressaltar que crianças que nascem com perdas auditivas bilaterais, de grau severo ou profundo, são classificadas como surdas, apresentando assim uma grande dificuldade no entendimento e produção da fala coloquial. Uma das consequências atreladas a isto é a incapacidade do desenvolvimento da linguagem oral de forma natural [7], o que pode vir a se tornar

um obstáculo social e de isolamento [9]. É por meio da linguagem que a criança consegue organizar o seu universo, entender o mundo que a rodeia, compreender o outro, interagir em seu meio sociofamiliar e adquirir conhecimento [10].

Felizmente, as dificuldades de linguagem encontradas em crianças que nascem surdas são completamente evitáveis, uma vez que a grande causa do isolamento social é dado pela falta de exposição precoce à uma língua acessível às suas capacidades naturais [7]. Para tal, o diagnóstico precoce é um dos fatores decisivos, possibilitando ao indivíduo com deficiência auditiva um melhor desenvolvimento, visto que é nos primeiros anos de vida que ocorre a maturação neurológica responsável pelo desenvolvimento cognitivo associado à linguagem [11].

Observa-se que o adiamento da aquisição da primeira língua para além da primeira infância tem efeitos significativamente negativos e permanentes a longo prazo, no que se refere a compreensão da linguagem na idade adulta [7]. Estudos mostram que a exposição à linguagem, no primeiro ano de vida, influenciam a estruturação neurológica mesmo antes dos bebês falarem suas primeiras palavras [12]. Interessantemente, é observado que crianças surdas que são expostas a língua de sinais desde o seu nascimento não apresentam qualquer tipo de deficiência linguística. Ainda quando comparado a crianças ouvintes, o período de maturação linguística apresenta um comportamento semelhante para ambas as crianças, sendo surdas ou não [13, 7, 14, 15, 16].

A Língua de Sinais Brasileira (LIBRAS) é uma língua natural para os surdos, possuindo níveis de organização linguística idênticos aos de línguas orais (como sistemas morfológico, sintático, fonológico, semântico, etc.) [17]. É uma língua baseada em padrões visuo-espaciais, onde os comunicadores fazem uso das mãos, como articuladores de gestos ordenados, e da visão, como canal de percepção, para fazer uso da linguagem. De acordo com Capovilla, Capovilla e Macedo [18], a língua de sinais, como língua primária, desenvolve-se de modo natural desde que as capacidades visuais e manuais estejam preservadas. A Figura 1.1 apresenta um simples exemplo de uma sentença representada em LIBRAS.

A linguagem oral e a linguagem de sinais utilizam diferentes modalidades sensoriais, pois o controle motor da língua e das mãos ativam diferentes substratos neurais no cérebro. Análises comparativas dessas formas de linguagem nos fornecem

Figura 1.1: Exemplo de uma frase representada em Língua Brasileira de Sinais (LIBRAS). Adaptado de *Dicionário Enciclopédico Ilustrado Trilíngue Língua de Sinais Brasileira LIBRAS* [18]

informações importantes acerca da especificidade da arquitetura neural que são responsáveis pela aquisição e interpretação da linguagem em humanos [15].

Em geral, uma forma de expressão linguística baseada em sinais visuo-espaciais é considerada uma ferramenta de comunicação natural do ser humano. O uso de símbolos na comunicação remete aos períodos mais antigos do desenvolvimento humano em sociedade e mostra-se tão importante, como forma de comunicação para os indivíduos privados de audição, quanto a audição e a fala para a comunicação dos indivíduos ouvintes [19].

A suposição de que a linguagem oral prevalece sobre a de sinais não é corroborada pelos estudos do ponto de vista biológico. De fato, não foram encontradas evidências de que o cérebro de crianças recém-nascidas está neurologicamente definido para determinada forma de comunicação, o que sugere uma não diferenciação entre a linguagem oral e de sinais, do ponto de vista neurológico. A princípio, o desenvolvimento da linguagem de forma geral não segue uma relação direta com o desenvolvimento da sua forma oralizada, o que leva a concluir que o cérebro é igualmente adaptável ao uso da língua de sinais assim a

língua oral [15].

Mais adiante, há outras evidências que relacionam a forma de linguagem adotada pelo indivíduo e a conformação das redes neurológicas. Diversos estudos em neuroimagem realizados com indivíduos surdos usuários de língua de sinais observaram a ativação do hemisfério esquerdo nas áreas de Wernicke e Broca, sendo estas responsáveis pela linguagem em indivíduos ouvintes [20, 16, 7, 21, 22]. De forma complementar, Bavelier et al [23] também observaram mudanças específicas na organização de áreas relacionadas ao córtex motor após surdez congênita e exposição precoce à língua de sinais. Sacks [24] observou que algumas regiões auditivas do cérebro são realocadas para o uso visual em surdos congênitos que fazem uso da língua de sinais, fortalecendo assim a idéia da adaptação cerebral dado a privação auditiva.

Além disso, estes mesmos achados estão correlacionados com outros estudos de casos referentes a danos cerebrais em surdos sinalizadores onde lesões no hemisfério esquerdo levam a déficits na linguagem de sinais [25, 20, 24, 26, 21]; sendo que este mesmo tipo de lesão em indivíduos ouvintes leva também a déficits na linguagem e a afasia [27]. Tais estudos reafirmam o grande potencial das técnicas de imagens por ressonância magnética para o entendimento mais profundo do funcionamento cerebral em surdos.

Imagens por ressonância magnética: visão geral aplicada ao estudo da surdez

Imagens por ressonância magnética funcional

A ressonância magnética funcional (do inglês, functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI) é uma técnica de neuroimagem amplamente utilizada na prática clínica e nos estudos de neurociências, que nos permite explorar funções cerebrais como memória, linguagem e controle da motricidade [28]. Ela nos permite medir indiretamente a atividade cerebral, pois é sensível às alterações na oxigenação, fluxo e volume sanguíneo que ocorrem em resposta à atividade neuronal [29].

O princípio geral das imagens fMRI é intrinsecamente relacionado com as propriedades magnéticas do tecido sanguíneo. O sangue é um tecido conjuntivo líquido que pode ser separado de modo geral em dois componentes básico: o plasma e os glóbulos vermelhos. As células sanguíneas são classificadas em três grupos básicos, sendo os leucócitos (glóbulos brancos), as hemácias (glóbulos vermelhos) e as plaquetas. As células do corpo humano, para funcionar adequadamente, precisam consumir oxigênio, sendo este transportado pelas moléculas de hemoglobina, contidas nos glóbulos vermelhos do sangue [30].

Dependendo da atividade neuronal que está sendo requisitada, surge um aumento no fluxo sanguíneo local, o que leva a um aumento do consumo de oxigênio. A hemoglobina (molécula que apresenta um estado diamagnético) perde a associação com o oxigênio durante a atividade neuronal, tornando-se desoxi-hemoglobina, e com isso também muda sua propriedade magnética, neste caso apresentando comportamento paramagnético [29]. A partir desta transformação veiculada pelo transporte de oxigênio, a estrutura morfológica da hemoglobina sofre alterações, expondo o núcleo ferroso, mudando assim suas propriedades de susceptibilidade magnética. Como a intensidade do sinal do equipamento de ressonância magnética é sensível à perturbação de moléculas paramagnéticas, podemos associar a atividade neuronal com a distorção no campo magnético local [31, 32]. Essa técnica de imagem faz uso do chamado efeito BOLD (do inglês, Blood Oxygen Level Dependent), que é um processo de contraste endógeno veiculado pelas mudanças de fluxo sanguíneo local [31].

As técnicas de imagens fMRI permitem a obtenção de imagens com uma boa resolução espacial, mostrando diversos aspectos do funcionamento cerebral de forma não invasiva. Entretanto, para que observemos uma boa resolução temporal, é necessário fazer uso de uma técnica de aquisição rápida, sendo atualmente o método imagem eco-planar (do inglês, Echo Planar Imaging - EPI) amplamente utilizada [33]. De forma resumida, esta técnica de imagem nos permite a aquisição sequencial de imagens do cérebro, acompanhando assim a evolução temporal do efeito BOLD [34]. Embora rápidas, as técnicas EPI apresentam baixa relação sinal/ruído, dificultando assim a visualização das áreas de atividade cerebral com os dados brutos extraídos do tomógrafo [32]. Para sanar essa limitação, existem

atualmente diversas técnicas computacionais para o pré e pós processamento de imagens [35, 36, 37], tornando seu uso viável para o estudo do funcionamento cerebral.

Estudos utilizando imagens de fMRI, envolvendo a execução de tarefas direcionadas, visam induzir diferentes regiões de ativação cerebral com o intuito de entender o funcionamento de funções cerebrais básicas, como exemplo da audição, visão, memória, e outros [38]. Em um estudo pioneiro na área da audiologia, foi constatado que indivíduos surdos conhecedores de língua de sinais apresentaram ativação em áreas clássicas de linguagem (áreas de Broca e Wernicke) durante o processamento de sentenças em Língua de Sinais [39, 40]. Estes achados foram pareados com indivíduos ouvintes que desconheciam a língua de sinais e foram expostos a leitura de frases em inglês. Ambos os grupos apresentaram padrões de ativação semelhantes, sendo que o grupo de indivíduos surdos revelou uma ativação adicional no hemisfério direito nas áreas do lóbulo temporal superior, região angular, e o córtex pré-frontal inferior. Contudo, quando são apresentadas sentenças somente em língua de sinais, a ambos os grupos, apenas indivíduos surdos mostraram ativações corticais. A Figura 1.2 ilustra este último panorama.

De forma semelhante, Bavelier e colaboradores [23] também relataram que surdos sinalizadores apresentaram uma ativação aumentada do córtex parietal posterior, oferecendo suporte a idéia de que as funções parietais são modificadas em indivíduos com privação auditiva precoce. Os autores observaram, ainda, que apenas em surdos sinalizadores era notado o aumento do recrutamento do sulco temporal superior posterior, mostrando pela primeira vez em humanos que essa área polimodal é modificada após privação sensorial precoce.

Os autores Poizner, Klima e Bellugi (apud [21]) publicaram em 1987 um estudo englobando seis indivíduos surdos, nativos em língua de sinais, que haviam sofrido lesões cerebrais decorrentes de acidentes vasculares cerebrais. Neste estudo, houve a constatação de que os indivíduos surdos que sofreram danos em regiões frontais do hemisfério esquerdo, apresentaram dificuldades em se expressar por meio da língua de sinais, apresentando limitações semelhantes às encontradas em casos de afasia de Broca em pessoas ouvintes. Em contrapartida, lesões em regiões temporais do hemisfério esquerdo levaram a dificuldades na compreensão da língua de sinais,

Língua Americana de Sinais (ASL)

Figura 1.2: Representação global da interpretação de Língua de Sinais Americana (do inglês, American Sign Language - ASL) em relação a diversas estruturas corticais. **a)** Nenhuma ativação foi observada em indivíduos ouvintes que desconheciam língua de sinais. **b)** Contudo, sujeitos surdos mostraram que áreas clássicas de interpretação de linguagem foram requisitadas em ambos os hemisférios. O processamento de sentenças de ASL foi fortemente recrutado no hemisfério direito, o que oferece suporte a proposta que a ativação dentro de áreas parieto-occipitais e frontal anterior direitas podem ter especificidade para interpretação linguística visuo-espacial. Adaptado de (Neville et al, 1998)

sendo estas as dificuldades semelhantes a afasia de Wernicke em indivíduos ouvintes. Mais adiante, também foi observado que indivíduos surdos que apresentaram o hemisfério esquerdo lesionado tornaram-se afásicos, perdendo a faculdade de transmitir e compreender a linguagem [24]. Já o grupo de indivíduos surdos com lesões no hemisfério direito apresentou desorganização visual, acometendo um déficit visuo-espacial, porém estes mesmos indivíduos continuaram a utilizar a língua de

sinais (ibid.).

Além dos achados que relacionam o estado funcional do cérebro, outros biomarcadores também obtiveram resultados significantes para o estudo da surdez. Penhune et al [41] observaram, por meio da aquisição de imagens de ressonância magnética, a preservação do volume cortical, a sobreposição das medidas de substância branca e cinzenta, bem como a sua localização e extensão em indivíduos surdos e ouvintes. Foi possível observar ainda o aumento da densidade da substância cinzenta na área motora esquerda em sujeitos surdos, embora a região cortical auditiva não tenha sido evidenciada diferenças significativas. Este aumento da densidade cortical poderia estar relacionada ao uso mais ativo da mão dominante em línguas de sinais, devido a intensa atividade motora no processo de comunicação. Mais especificamente, segundo a região do córtex auditivo primário definido com o Giro de Heschl (GH) e lóbulo temporal superior, foi evidenciado que surdos e ouvintes não diferem quanto ao volume total de substância cinzenta, sugerindo assim que a privação auditiva não leva à perda celular nessas regiões corticais. Contudo, foi evidenciado que indivíduos surdos apresentaram uma diminuição significativa do volume da substância branca no GH, em ambos hemisférios, sugerindo que a privação auditiva desde o nascimento resulta em menor mielinização e/ou fibras no córtex auditivo [42, 43, 44]. Mais adiante achados mostraram que houve aumento no volume cortical do cerebelo de indivíduos surdos, inferindo que a surdez precoce leva a reorganizações estruturais no cérebro; bem como a ausência do estímulo auditivo e o uso da linguagem de sinais [45].

Apesar de toda a contribuição fornecida por estes estudos, muitas questões ainda permanecem em aberto, como exemplo, um melhor conhecimento sobre o padrão de atividade cortical no repouso, bem como a configuração global dos tratos de substância branca [21]. Os avanços atuais das técnicas de imagens e métodos computacionais oferecem suporte para novos achados, necessários para o melhor entendimento do processo adaptativo cerebral, no caso da privação auditiva. Dentre estas novas ferramentas, a abordagem da organização cerebral definida como *redes* é amplamente discutida na literatura, sendo aqui adotada como método base no estudo da surdez.

Redes neurais

Estudos sobre a conectividade funcional revelaram que o cérebro humano é caracterizado por diversas redes corticais, distribuídas em larga escala e presentes durante o estado de repouso [46, 47]. A idéia de que o sistema nervoso é uma rede de neurônios interligados tem uma longa história na neurociência. Estudos anatômicos do cérebro, de seus circuitos e fibras trouxeram o conhecimento sobre como se dá a organização estrutural do cérebro [48], ampliando a visão do sistema nervoso como sendo uma imensa rede de conexões sinápticas entre unidades neuronais que podem ser modificados em função das experiências individuais e estimulações recebidas [49].

O cérebro é considerado uma rede complexa, ou seja, apresenta organização macroscópica baseada ao nível cortical. Porém, a sua interpretação ainda é pouco conhecida, no que diz respeito às vastas interligações entre tais entidades [50]. Os mapas de conexões funcionais do cérebro dão forma a conformação global que define uma rede de conectividade, oferecendo assim a possibilidade de inferir a organização cerebral com base nos padrões de ativações neuronais [51].

Por meio da conectividade funcional, elucidada pelas métricas quantitativas anteriormente apresentadas, podemos observar os padrões estatísticos de interações dinâmicas entre regiões corticais anatomicamente separadas, demonstrando assim seus padrões de ativação correlacionados ao longo do tempo. As redes funcionais podem ser medidas por uma grande variedade de modalidades de imagens, tanto no cérebro em repouso quanto na realização de uma atividade direcionada [52].

A plasticidade cerebral faz alusão à capacidade do sistema nervoso para alterar sua estrutura e função ao longo da vida, frente às diversidades [53], permitindo que a organização neuronal seja capaz de se adaptar tanto anatomicamente quanto funcionalmente. Segundo Hebb [54], o nível de atividade pode modular a força da conexão sináptica entre os neurônios funcionalmente conectados, por exemplo quando dois neurônios estão simultaneamente ativos, suas conexões são reforçadas. Em contrapartida, quando apenas um determinado conjunto de neurônios é recrutado e ativado sem que haja uma ativação síncrona de outro conjunto de neurônios, suas conexões são enfraquecidas. Esta capacidade de auto regulação tem sido também observada em casos de recuperação pós-traumática, presença de lesões e na reorganização neurocognitiva [54, 55]. Desta forma, esta

habilidade de adaptação é inerente a todo ser humano e está ativa ao longo da vida.

Inferir que a plasticidade cerebral é somente ativada em resposta a uma lesão para promover a recuperação funcional é considerado uma relação de causa e efeito simplista [56]. Alguns mecanismos sustentam que a plasticidade também é apresentada para compensar uma determinada função perdida. Exemplos como das representações sensoriais, mais especificamente da audição, tem sido apresentadas como fortes moduladores na reorganização cerebral, oferecendo tanto novas conexões pelo desenvolvimento dos terminais axonais ou crescimento dos dendritos, quanto alterações na efetividade das conexões existentes ou pela alteração da estrutura sináptica [57]. Esta habilidade cerebral de se auto organizar após uma privação sensorial permite que ocorra uma expansão de áreas vizinhas para o território que antes era ocupado pela região sensorial privada de estímulos, mostrando assim que o indivíduo é capaz de adaptar o modo como conexões cerebrais são estabelecidas frente às capacidades sensoriais disponíveis (ibid.).

O cérebro no estado de repouso

A primeira proposição de que o cérebro está constantemente em atividade, mesmo quando não há uma execução de tarefa dirigida, foi apresentada por Hans Berger, em 1929. Este, por meio de eletroencefalografia, verificou que as oscilações elétricas não cessavam mesmo quando o indivíduo estava em estado de repouso. Entretanto, entre os neurologistas da época, permaneceu a idéia de que o cérebro tornaria-se ativo apenas quando é exercida alguma função dirigida [48].

Na década de 90, com o advento do uso da tomografia por emissão de pósitrons (do inglês, Positron Emission Tomography - PET), os estudiosos começaram a notar que mesmo quando um indivíduo está envolvido em atividade relacionadas a percepção (por exemplo na linguagem ou testes de atenção), haviam determinadas áreas cerebrais perceptivelmente menos ativas. Interessantemente, estas mesmas áreas cerebrais apresentaram maior ativação quando o indivíduo estava em repouso [47]. Mais adiante, experimentos mostraram que o cérebro está constantemente ativo, sendo que algumas regiões do encéfalo apresentam uma maior atividade durante o estado de repouso consciente [31]. Assim, podemos definir um padrão de funcionamento de diversas regiões cerebrais que formam uma

rede funcional na ausência de comportamentos dirigidos a objetivos ou estímulos [48, 58, 59].

O processo usual de definição de uma rede funcional é dado como o conjunto temporalmente correlacionado de sinais corticais que são anatomicamente separados [31]. Utilizando esta definição de correlação temporal, diversas redes funcionais no estado de repouso já foram descritas, como exemplo a rede do córtex motor ilustrado na Figura 1.3. A Figura 1.4 apresenta um conjunto de redes de repouso usualmente reconhecidas na comunidade científica. Dentre elas, a rede conhecida como rede de modo padrão (do inglês, Default Mode Network - DMN) tem sido amplamente estudada atualmente, sendo comumente definida pelo córtex pré-frontal medial (mPFC), córtex cingulado posterior (PCC), precúneo, regiões do lobo parietal inferior e do giro temporal medial e posterior [60]. A Figura 1.5 exemplifica a rede DMN. Vale ressaltar que esta rede apresenta maior ativação quando o indivíduo não está focado no ambiente ou realizando qualquer tipo de tarefa [47], porém sua presença é frequentemente observada mesmo quando é feita uma atividade dirigida [59, 52], apresentando um estado de subativação.

Há diversas aplicações da DMN em neurociência, e.g. na avaliação de indivíduos com disfunções cognitivas ou físicas de diversas idades [61, 62], para o estudo de doenças neurológicas como Alzheimer e Esquizofrenia [63, 64, 65, 66, 67, 68, 69] e também na avaliação do seu papel colaborativo na conectividade cerebral entre diversas regiões corticais [70]. Embora haja um número crescente de estudos abordando a DMN, seu impacto efetivo sobre as diversas funções adjacentes do cérebro ainda permanece em aberto. Acredita-se que esta rede cerebral tenha ligação com processos de evocação de memória, monitoramento ambiental, realização de simulações mentais, estados de meditação, autojulgamento, associação de estados mentais introspectivos [47] e divagação [71].

Diversos estudos têm sido feitos em indivíduos ouvintes para o melhor entendimento e definição das redes cerebrais e suas possíveis implicações no funcionamento global do cérebro. Contudo, pouco tem sido explorado sobre a adaptação cerebral em indivíduos surdos. Segundo os achados de plasticidade neural sobre o processo de linguagem em indivíduos surdos, Bavelier e colaboradores [23] sugerem que seja evidenciada também a adaptação da rede de modo padrão em

Figura 1.3: Exemplo de uma rede funcional que é evidenciada no estado de repouso. *a)* Quando é adquirida uma sequência de fMRI em repouso, podemos atribuir uma *b)* região de interesse (semente) para avaliar todos os padrões temporais do encéfalo. Quando há uma correspondência temporal entre regiões anatomicamente desconexas (usualmente definida com a medida de correlação), podemos inferir que estas regiões formam uma rede. *c)* O conjunto de todas as regiões funcionalmente correlacionadas forma um mapa de conectividade funcional. Adaptado de [59]

surdos profundos, incentivando assim novos estudos para outras regiões cerebrais. O fundamento dessa idéia é devido a necessidade de adaptação cerebral sobre diversas regiões interconectadas do cérebro, mostrando que o campo da linguagem também pode oferecer suporte para outras auto regulações neurológicas. De fato, fortes indícios têm sido apresentados informando que a DMN tem um papel primordial para o processamento de dados, o que justifica sua averiguação em surdos profundos.

Organização estrutural do encéfalo: as conexões da substância branca

Em conjunto com a definição das redes funcionais, podemos expandir nossa análise para outro conceito de conectividade cerebral associado a conformação

Figura 1.4: Exemplos das redes funcionais de repouso comumente evidenciadas na literatura. Dentre estas, a rede de modo padrão tem sido apresentada como um fator importante para diversas funções neurológicas, sendo interessante para o estudo da surdez. Adaptado de [59].

estrutural que provê suporte para tal atividade funcional. Em outras palavras, é possível investigar a força de conexão dos conjuntos axonais que formam a substância branca encefálica do indivíduo e assim evidenciar quais são as adaptações, à luz das conexões físicas, entre entidades corticais.

Atualmente, a imagem ponderada por tensor de difusão (do inglês, Diffusion Tensor Imaging - DTI) é a modalidade de imagem mais adequada para tal avaliação [72, 73], sendo amplamente consolidada como técnica de imagem com grande potencial para o estudo da substância branca. De forma geral, o princípio de imagem no qual DTI está baseado é o deslocamento da água presente no microambiente cerebral. Desta forma, é natural que a substância branca disponha maior contraste devido a sua conformação intrínseca definida por diversos conjuntos axonais responsáveis pela comunicação entre as diversas regiões corticais.

A idéia base para o acoplamento da fMRI com a DTI é a utilização da regiões corticais ativas observadas na fMRI como pontos de partida, ou sementes, para o estudo das conexões axonais evidenciadas na DTI. Assim, é possível determinar quais os conjuntos de fibras utilizados para a troca de informações entre as regiões corticais de interesse, sendo capaz de evidenciar conexões entre giros adjacentes ou

Figura 1.5: Um exemplo da conformação espacial da rede DMN sobreposta sobre um exame de imagem T1 de um indivíduo ouvinte. São vistas as regiões do mPFC, PCC e parte do temporal e parietal posterior.

áreas distantes no encéfalo [74, 75].

A Figura 1.6 apresenta a ideia do acoplamento entre fMRI e DTI, no qual ilustra qualitativamente uma abordagem entre redes funcionais e estruturais. Como proposto anteriormente, as regiões previamente identificados como zonas corticais ativas na fMRI são adotadas como ponto de partida para a definição dos conjuntos de axônios que interligam tais regiões. Com esta abordagem, é possível verificar o panorama completo da comunicação estabelecida entre entidades cerebrais, provendo tanto a troca de informação pontual (dada pela atividade funcional) quanto pelo transporte da mesma (dada pelas fibras axonais).

Devido a sua alta sensibilidade para distorções na substância branca, o exame de DTI tem sido adotado como técnica de imagem ideal para o estudo de diferenças microestruturais cerebrais [33, 73, 76, 77, 78]. Seguindo esta idéia, alguns autores têm observado diferenças significativas na substância branca em regiões associadas a audição e também no corpo caloso, em indivíduos surdos [79, 80]. Tais mudanças morfológicas estão fortemente relacionadas aos achados com fMRI, no qual evidenciam diferenças anatômicas tanto no giro de Heschl quanto no giro temporal superior [80], sendo estas mais evidenciados no hemisfério direito [81, 79].

Figura 1.6: Ilustração da conectividade funcional e estrutural. **a)** os pontos representam as regiões corticais que estão ativadas durante a aquisição da fMRI. **b)** A partir da séries temporais do sinal BOLD em fMRI, é feita a correlação entre cada região cortical, obtendo **c)** uma representação final de todas as conexões funcionais. De forma conjunta, a **d)** tractografia obtida pelo exame DTI pode ser **e)** sobreposta com as redes funcionais, tornando possível **f)** uma representação conjunta da conectividade estrutural e funcional. Traços em verde representam a conectividade funcional e os traços em roxo representam a conectividade estrutural. Adaptado de [59].

Em geral, os achados da literatura são referenciados a medidas quantitativas baseadas em mapas de difusibilidade, retiradas do volume DTI, tanto com mapas de anisotropia fracionada (do inglês, Fractional Anisotropy - FA) quanto com mapas de difusibilidade axial e radial (do inglês, Axial Diffusivity - AD, e Radial Diffusivity - RA) [81, 82]. Estes estudos indicam que as diferenças na substância branca estão subjacentes às regiões do córtex temporal superior, devido principalmente à associação com o córtex auditivo primário. Foi evidenciado uma redução dos valores de FA e no volume da substância branca nas estruturas bilaterais do GH, giro temporal superior anterior e posterior nos hemisférios direito e esquerdo; bem como no corpo caloso. Além disso, as análises estatísticas sobre as assimetrias hemisféricas indicaram diferenças mais proeminentes no giro temporal superior posterior, sendo estas mais evidentes no hemisfério direito. Finalmente, de forma geral, foi identificado um padrão predominante de redução bilateral de FA em regiões auditivas [81, 79].

A hipótese corrente no estudo da audição é que a perda auditiva precoce

pode prover maiores alterações no volume da substância branca do que na substância cinzenta [81], devido a idéia de que as diferenças de volume refletem um perfil de mielinização diferente no córtex auditivo [82]. Estudos envolvendo sujeitos surdos profundos podem ser de grande valia no entendimento sobre a plasticidade cerebral em face da privação auditiva. Alguns autores já obtiveram resultados preliminares sobre a modificação da arquitetura neuronal quando há a ausência de estímulo auditivo. Contudo, algumas dúvidas ainda permanecem em aberto, e.g. se o efeito da estruturação da substância branca é dada pela surdez ou somente pelo conhecimento prévio da língua de sinais [83]. Apesar de haver muitas questões em aberto, esses achados já fornecem os primeiros passos para o entendimento da neuroplasticidade em humanos e mostram os efeitos da surdez e da aquisição precoce da Língua de Sinais. Além disso, seria interessante estudar se, apesar de haver mudanças morfológicas da substância branca, o sistema de conexões axonais se mantém eficiente. Em outras palavras, é interessante conhecer os efeitos da surdez sobre a conectividade estrutural.

De forma similar ao que é definido para conectividade funcional, a conectividade estrutural é definida a partir da análise quantitativa do conjunto de fibras que conecta duas regiões anatomicamente separadas [35]. Uma forma de interpretação dos dados de conectividade estrutural é explicitada por meio da matriz de conectividade (ou matriz de adjacência) (ibid.), sendo esta formulada a partir da estatística de conexões entre pares de regiões corticais interligadas por um conjunto de fibras axonais plausíveis. Uma vez que as regiões de interesse (*nós*) são definidos, seus acoplamentos estruturais podem ser estimados (*links*), formando assim um conjunto completo de todos os acoplamentos axonais presentes no encéfalo [59].

A forma mais utilizada para interpretar a matriz de conectividade é por meio de métricas baseadas na teoria de grafos, ou seja, fazem parte da análise de redes complexas [84, 85]. De forma geral, a teoria de grafos é uma representação matemática que caracteriza as redes cerebrais [35, 84, 59], podendo ser útil para estimar as tendências que definem a arquitetura do cérebro e sua variabilidade entre sujeitos [86].

De modo geral, os padrões de conexões cerebrais são modelados por

características globais de segregação e integração, tanto de forma funcional quanto estrutural. A característica segregação é definida pela capacidade de processamento especializado em grupos densamente interconectados de regiões cerebrais [35]. Em outras palavras, a organização do cérebro é direcionada para a especificidade local, no ponto de vista da execução de tarefas determinadas, fazendo com que as redes sejam independentes entre si. De forma antagônica, a característica de integração é definida como a capacidade de combinar rapidamente informações especializadas de regiões cerebrais distribuídas. Assim, diversas redes cerebrais podem ser recrutadas, em conjunto, para uma determinada função [59]. Em resumo, o modelo de teoria de grafos nos fornece subsídios macroscópicos de redes complexas para que possamos identificar e quantificar a organização cerebral, sendo útil na avaliação da capacidade adaptativa do cérebro.

OBJETIVOS

Dando continuidade aos achados da literatura sobre os processos de adaptação modulados pela surdez, torna-se natural a questão sobre a organização cerebral à luz da conectividade funcional e estrutural. Como principal objetivo deste estudo, buscamos evidenciar as principais adaptações cerebrais presentes em surdos profundos, à luz das redes cerebrais presentes no estado de repouso e, concomitantemente, a sua organização axonal. Além disso, de forma mais específica, também colocaremos ênfase sobre as adaptações na rede DMN, devido aos achados recentes sobre o impacto desta rede de repouso sobre diversos processos cognitivos.

MATERIAIS E MÉTODOS

Casuística

Como método de inclusão ao estudo, apenas sujeitos com surdez congênita ou manifestada até os três anos de idade, de grau profundo em ambas as orelhas, faixa etária entre 18 até 45 anos, de ambos os sexos foram considerados. Foram removidos do estudo indivíduos que apresentaram qualquer distúrbios neurológicos, psicológicos, cognitivos perceptíveis ou de qualquer outra natureza que pudessem comprometer os dados da pesquisa. Vale ressaltar que as aquisições de imagens propostas na seção Protocolo de aquisição foram realizadas somente no grupo de surdos, sendo o grupo de ouvintes pareados em sexo, idade e protocolo de aquisição de imagens a partir do banco de imagens de pesquisa do Centro de Ciências da Imagem e Física Médica (CCIFM), da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

O recrutamento de sujeitos para o estudo seguiu conforme aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, onde todos os voluntários, convidados a participar do estudo, estavam cientes e em acordo com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) aprovado pelo CEP responsável. A seção Anexo 1 informa todos os documentos complementares e produzidos por este estudo.

Audiometria

Todos os voluntários, do grupo de indivíduos surdos, realizaram audiometria tonal limiar por via aérea nas frequências de 250 Hz, 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz,

3000 Hz, 4000 Hz, 6000 Hz e 8000 Hz, com tom puro, fones de ouvido, em cabine acústica, estando esta inserida em uma sala também tratada acusticamente, em condições adequadas de temperatura, umidade e luminosidade.

A audiometria tonal limiar, por via óssea, foi realizada nas frequências de 500 Hz, 1000 Hz, 2000 Hz, 3000 Hz, 4000 Hz sempre que os limiares por via aérea foram maiores que 25 dB NA, limiar tonal máximo para a normalidade. O sinal de tom puro foi apresentado por meio de vibrador ósseo (acoplado a um arco) posicionado na mastóide. O audiômetro utilizado foi o AD 28 (Interacoustics), que se encontrava em adequadas condições de uso, funcionamento e calibração.

Vale ressaltar que o grupo de indivíduos ouvintes não realizou a avaliação audiométrica pois foi adquirido retrospectivamente, utilizando o banco de dados de pesquisa situado no Centro de Ciência da Imagem e Física Médica (CCIFM), Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. É assumido que os indivíduos deste grupo possuíam limiares auditivos dentro dos padrões de normalidade devido a sua caracterização como sujeitos normais em outros estudos conduzidos na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto.

Protocolo de aquisição

Neste estudo foram utilizados três modalidades de imagem, sendo elas a imagem ressonância magnética funcional (fMRI), imagem por tensor de difusão (DTI) e imagem estrutural ponderada em T1.

A aquisição de imagens fMRI foi realizada com uma bobina de cabeça padrão de 32 canais, através de sequências de pulsos do tipo eco-planar, com os seguintes parâmetros: 200 volumes, 29 fatias trans-axiais de 4 mm em ordem ascendente, tamanho de voxel 1,83 x 1,83 mm, tempo por fatia: 66 ms, FOV = 240 x 240 mm, FH (altura do campo) = 95 mm, TR/TE = 2000/30 ms. A sequência do tipo DTI foi realizada com 32 direções de gradiente, compostos por 72 imagens axiais de 2 mm de espessura com FOV de 256x256 mm (matriz de 128x128, voxel isotrópico de 2 mm), TR/TE = 8391/65 ms e fator b = 1000 mm/s². O tempo estimado para a aquisição DTI e fMRI foi de aproximadamente 6 min/imagem por voluntário. Juntamente com as fMRI e DTI, foram adquiridas, para cada sujeito, imagens anatômicas com

a utilização de uma seqüência de pulso do tipo GRE (gradient-echo) 3D ponderada em T1, TR/TE = 9.7/4 ms; ângulo flip 12°; matriz 256 x 256; FOV = 256 mm; espessura da fatia = 1 mm; dimensão 1 mm isotrópico. As imagens anatômicas foram utilizadas como substrato para a apresentação dos resultados estatísticos e para o procedimento de alinhamento anatômico baseado em atlas. O tempo total do estudo foi de aproximadamente 25 minutos por voluntário, sendo todas as imagens adquiridas com o tomógrafo de ressonância com campo de 3 Tesla (Philips Achieva 3T, Philips, Eindhoven-Holanda), localizado no Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Tratamento de imagens

Os dados de DTI/fMRI coletados foram analisados com programas de computador amplamente reconhecidos na literatura, ou seja, tanto o programa FSL (oferecido pelo grupo Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford University) [87] quanto o pacote Brain Connectivity Tool [35] e Connectivity Toolbox (Conn) [88], estes últimos como parte do programa SPM (Statistical Parametric Mapping, University College London) [89]. Com o objetivo de visualização dos resultados, foi utilizado o software 3D Slicer (Surgical Planning Laboratory, Harvard University) [90]. Os procedimentos detalhados de análise estão descritos a seguir.

Processamento dos dados de fMRI

A partir dos dados coletados no tomógrafo MRI, os seguintes passos de tratamento de imagens foram adotados:

1. Correção da orientação da imagem em relação à comissura anterior
2. Correção temporal seguindo interpolação spline, em ordem ascendente dado ao padrão de aquisição da imagem fMRI
3. Correção de movimento com interpolação trilinear com referência no primeiro volume e critério de exclusão baseado no desvio maior que 2 mm em qualquer direção ou rotação

4. Normalização espacial a partir do padrão anatômico ICBM152 com 2mm de resolução espacial [91].

Processamento dos dados de DTI

As imagens DTI foram processadas com a seguinte sequência de tratamento:

1. Correção de correntes de fuga com aproximação não linear [92]
2. Delimitação do volume cerebral com o uso da ferramenta BET [93]
3. Coregistro do volume B0 com atlas ICBM-DTI-81 [72] a partir de duas etapas, sendo a primeira aproximação com coregistro affine de 12 graus de liberdade e uma etapa de coregistro não linear com interpolação spline. Após a criação das transformadas espaciais no volume B0, o campo tensorial também foi ajustado para o espaço padrão
4. A partir dos mapas tensoriais, foi possível estudar os mapas de conectividade, seguindo o modelo de reconstrução por tractografia probabilística oferecido pelos pacotes BEDPOSTX [94] e PROBTRACKX [95, 94]

Análise dos Dados

Quanto aos resultados da fMRI, a análise estatística foi baseada no modelo de correlação temporal dado os pares de regiões de interesse (ROI) [88]. A análise de conectividade funcional foi feita a partir de correlações *ROI-to-ROI*, sendo as ROIs definidas pelo template funcional de 32 redes do Conn [88]. As séries temporais médias de cada semente foram utilizadas como um preditor em um modelo GLM (General Linear Model) de regressão múltipla em cada voxel. Regressores correspondiam aos seis parâmetros de correção de movimento e seus primeiros derivativos temporais para cada tecido cerebral, i.e. sinais de substância cinzenta global, substância branca e líquido cefalorraquidiano. Finalmente, com os volumes funcionais previamente filtrados, podemos seguir para a análise de componentes independentes (ICA) [52], sendo esta amplamente adotada para a definição das redes funcionais. As redes de atividade encontradas pelo algoritmo ICA serão separadas

e selecionada em acordo com as principais redes funcionais em modo de repouso, sendo elas descritas por Whitfield-Gabrieli e Nieto-Castanon [88].

Desta forma, podemos observar quais *voxels* tiveram o comportamento síncrono com a região de interesse, mostrando um nível de conectividade funcional. Vale lembrar que as regiões de interesse adotadas aqui são definidas a partir dos mapas das redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI [88], dando maior enfoque na DMN. Além disso, também utilizamos o atlas cortical e sub-cortical Harvard-Oxford [96], quando se faz necessária uma análise com maior enfoque sobre regiões corticais menores.

Em relação a conectividade estrutural, evidenciada pelo exame de DTI, foram atribuídas comparações de densidade de fibra da substância branca, sendo esta obtida pelo método de tractografia probabilística (PROBTRACKX). Os tractos foram representados no volume da imagem DTI com os seguintes parâmetros: tamanho de passo = 0,70, inércia = 0, anisotropia fracionada (FA) menor que 0,60; limiar de projeção = 0,55, ângulo mínimo entre caminhos consecutivos maior que 30° e probabilidade a posteriori de no máximo dois conjuntos de fibras por voxel [94].

Com a reconstrução da substância branca de todo o encéfalo, é possível montar a matriz de adjacência a partir tanto das regiões de interesse do atlas HCP-rsfMRI quanto das regiões definidas pelo grupo de indivíduos surdos (redes de repouso da análise ICA). Assim, parâmetros de rede baseado na *teoria dos grafos* podem ser calculados, sendo aqui selecionadas as métricas: grau, centralidade de integração, força de conexão e eficiência global [35]. A comparação estatística, para estas métricas foram calculadas a partir do teste *t de Student* bicaudal.

Em ambas as análises, seja sobre as redes funcionais ou estruturais, foi aplicado o nível de significância estatística de $p = 0,05$, sendo estas corrigidas com o método de múltiplas comparações por False Discovery Rate (FDR).

RESULTADOS

Conectividade funcional

Inicialmente, ilustramos os resultados relativos a conectividade funcional como comparação entre ouvintes e surdos. Na Fig. 4.1, ilustramos as diferenças estatisticamente significativas ($p\text{-FDR} < 0,05$) usando como comparação todas as redes funcionais em repouso definidas no atlas HCP-rsfMRI. Em primeira análise, a Fig. 4.1 demonstra uma ampla diferenciação nos padrões de conectividade funcional, remetendo a uma grande flexibilidade adaptativa em diversos aspectos de redes de repouso. Em relação a Fig. 4.2, nós colocamos foco nas diferenças no padrão de conectividade funcional somente na rede DMN. Desta forma, é possível avaliar as diferenças mais sutis vinculadas somente nas regiões corticais desta rede cerebral, ou seja, as regiões definidas como o PCC, mPFC e os laterais parietais direito e esquerdo (LP(D) e LP(E), respectivamente).

Como visto, a região do PCC e mPFC foram as mais afetadas pela privação auditiva. Mais especificamente, a região do PCC apresentou um aumento de conectividade associado às redes visuais e motoras, evidenciando o papel central desta região cortical na interligação entre atividades associadas à língua de sinais. Mais adiante, é possível notar que há uma forte diminuição da conectividade funcional em relação às redes de Saliência, que são associadas a atividade de foco e atenção. Em primeira análise, as regiões LP não mostraram diferenças significativas, em ambos os hemisférios, no que abrange a conectividade funcional.

De forma complementar, a Fig. 4.3 ilustra os mesmos resultados da Fig. 4.1 e 4.2, porém com orientações cerebrais canônicas, ou seja, em orientação axial,

Figura 4.1: Representação das diferenças na conectividade funcional entre surdos e ouvintes, em relação ao atlas HCP-rsfMRI. Nota-se uma ampla diferenciação nos padrões de conectividade funcional, inferindo diversos processos de adaptação modulados pela privação auditiva.

coronal e sagital. Assim, é possível avaliar a conformação espacial das diferenças encontradas entre grupos. Podemos ressaltar uma tendência para diferenciações no hemisfério direito, majoritariamente nas regiões frontoparietal, temporal (medial e superior) e precúneo. Um resultado interessante é a evidente diminuição da conectividade funcional sobre as regiões do lobo temporal superior posterior, sendo

Figura 4.2: Representação das diferenças na conectividade funcional entre surdos e ouvintes, em relação a rede DMN. As regiões do PCC e mPFC mostram uma ampla diferenciação nos padrões de conectividade funcional, inferindo diversos processos de adaptação modulados pela privação auditiva.

estes classicamente vinculadas às áreas de processamento da linguagem.

Os resultados apresentados nas Figuras 4.1, 4.2 e 4.3 estão também ilustrados nas Tabelas 4.1 e 4.2, fornecendo assim os valores quantitativos das diferenças estatísticas. Como apresentado, a região do PCC demonstrou a maioria das diferenças na conectividade funcional, com especial atenção para o aumento nas

redes Motora e Visual e, também, na diminuição nas redes de Linguagem e Saliência. Outro ponto interessante é o aumento da conectividade funcional intrínseca, ou seja, um maior recrutamento das conexões funcionais internas à rede DMN, vinculadas ao aumento da conectividade do PCC com o mPFC.

Tabela 4.1: *Diferenças globais da conectividade funcional nas redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI. A lateralidade está representada como (E) e (D) para lado esquerdo e direito, respectivamente.*

Regiões de semente	Regiões com diferenças na conectividade funcional	Valor t	p-FDR
Saliência - SMG(E)	DMN - PCC	-4.91	0.0007
	Saliência - ACC	3.67	0.0126
	Saliência - SMG(D)	3.34	0.0211
	Linguagem - IFG(D)	3	0.0366
	Cerebelar - Posterior	-2.94	0.0366
DMN - PCC	Saliência - SMG(E)	-4.91	0.0007
	Saliência - SMG(D)	-4.2	0.0028
	Saliência - RPF(C)(D)	-3.41	0.0157
	Saliência - Ínsula Anterior(D)	-3.34	0.0157
	Saliência - ACC	-3.22	0.0173
	Linguagem - pSTG(D)	-3.15	0.0176
	Sensório Motor - Superior	3.07	0.0187
	Visual - Occipital	2.83	0.0303
	Linguagem - IFG(D)	-2.74	0.0332
	Saliência - Ínsula Anterior(E)	-2.63	0.0398

	DMN - mPFC	2.52	0.0472
Atenção Dorsal - FEF(D)	Atenção Dorsal - IPS(D)	4.88	0.0005
	Atenção Dorsal - IPS(E)	4.79	0.0005
	Sensório Motor - Superior	3.52	0.013
	Visual - Medial	3.87	0.0145
	Frontoparietal - LPFC(D)	3.29	0.0365
	DMN - LP(D)	-2.91	0.0315
	Sensório Motor - Lateral(E)	2.86	0.0315
	Frontoparietal - LPFC(D)	-2.65	0.0472
Sensório Motor - Superior	Visual - Occipital	4.79	0.001
	Atenção Dorsal - FEF(D)	3.52	0.0196
	Atenção Dorsal - FEF(E)	3.31	0.0228
	DMN - PCC	3.07	0.0327
Saliência - SMG(D)	DMN - PCC	-4.2	0.0049
	Linguagem - IFG(E)	4.01	0.0049
	Saliência - SMG(E)	3.34	0.0211
	Linguagem - pSTG(E)	3.15	0.0262
	Cerebelar - Posterior	-2.97	0.0337
	Visual - Lateral(E)	-2.72	0.0474
	DMN - mPFC	-2.67	0.0474
	Atenção Dorsal - IPS(E)	2.65	0.0474
Frontoparietal - LPFC(D)	DMN - mPFC	5.01	0.0005

	Frontoparietal - LPFC(E)	3.29	0.0365
	Visual - Medial	3.1	0.0397
Cerebelar - Posterior	Saliência - ACC	-3.49	0.0415
	Saliência - RPFC(D)	-3.09	0.0458
	Saliência - SMG(D)	-2.97	0.0458
	Saliência - SMG(E)	-2.94	0.0458
Atenção Dorsal - IPS(D)	Atenção Dorsal - FEF(D)	4.88	0.0008
	Visual - Occipital	3.78	0.0093
	Frontoparietal - PPC(E)	3.24	0.0211
	Linguagem - pSTG(E)	3.18	0.0211
	Saliência - RPFC(D)	3.15	0.0211
	Frontoparietal - LPFC(D)	2.88	0.0356
Saliência - RPFC(D)	Atenção Dorsal - IPS(E)	6.57	0.0001
	DMN - PCC	-3.41	0.0261
	Atenção Dorsal - IPS(D)	3.15	0.0309
	Cerebelar - Posterior	-3.09	0.0309
Saliência - ACC	Saliência - SMG(E)	3.67	0.0189
	Cerebelar - Posterior	-3.49	0.0189
	DMN - LP(D)	-3.38	0.0189
	DMN - PCC	-3.22	0.0216
Atenção Dorsal - IPS(E)	Saliência - RPFC(D)	6.57	0.0001
	Atenção Dorsal - FEF(D)	4.79	0.0005

	Visual - Occipital	3.76	0.0066
	Linguagem - pSTG(E)	3.56	0.0087
	Visual - Lateral(D)	3.26	0.0157
	Frontoparietal - LPFC(D)	2.87	0.0365
Visual - Occipital	Sensório Motor - Superior	4.79	0.001
	Atenção Dorsal - IPS(D)	3.78	0.0066
	Atenção Dorsal - IPS(E)	3.76	0.0066
	Saliência - Ínsula Anterior(D)	-3.15	0.0216
	Atenção Dorsal - FEF(E)	3.14	0.0216
	Atenção Dorsal - FEF(D)	3.07	0.0218
	DMN - PCC	2.83	0.0346
	Linguagem - IFG(D)	-2.76	0.0358
Frontoparietal - PPC(E)	Atenção Dorsal - IPS(D)	3.24	0.0325
	DMN - mPFC	3.13	0.0325
	Sensório Motor - Lateral(D)	3.12	0.0325
	DMN - LP(D)	3.07	0.0325
Linguagem - pSTG(E)	Atenção Dorsal - IPS(E)	3.56	0.0349
	Atenção Dorsal - IPS(D)	3.18	0.0349
	Saliência - SMG(D)	3.15	0.0349
Saliência - Ínsula Anterior(E)	Saliência - Ínsula Anterior(D)	4.15	0.0066
	Saliência - Ínsula Anterior(E)	4.15	0.0066
	Saliência - Ínsula Anterior(D)		

	DMN - PCC	-3.34	0.0314
	Visual - Occipital	-3.15	0.0352
DMN - mPFC	Frontoparietal - LPFC(D)	5.01	0.0005
Linguagem - IFG(E)	Saliência - SMG(D)	4.01	0.0098
	Frontoparietal - LPFC(E)	3.87	0.0145
Visual - Medial	Frontoparietal - LPFC(D)	3.1	0.0476
	DMN - mPFC	-2.94	0.0476
	Sensório Motor - Lateral(D)	-2.92	0.0476
Frontoparietal - LPFC(E)	Visual - Medial	3.87	0.0145
	Frontoparietal - LPFC(D)	3.29	0.0365

Outra informação importante no estudo das diferenças de conectividade funcional apresentada na rede DMN é a sua mudança topológica, ou seja, o aumento ou diminuição da área de atividade cortical requisitada pela rede de repouso. A Figura 4.4 ilustra as posições espaciais onde houve mudanças significativas na topologia da DMN, sendo possível notar um aumento da região do mPFC e também uma pequena diminuição nas regiões parietais laterais e no PCC.

De forma geral, é possível inferir a diminuição da área de atividade cortical devido à diminuição da conectividade funcional, sendo o contrário também válido. Assim, como evidenciado na Fig. 4.1, 4.2 e 4.3, a diminuição da conectividade funcional nas redes de Linguagem e Saliência podem estar relacionadas a uma concomitante diminuição da região cortical recrutada para tal atividade funcional. O mesmo vale para a região do mPFC, no qual o recrutamento funcional com a região do PCC fez com que houvesse um aumento na extensão cortical a fim de suprir a maior demanda funcional.

Figura 4.3: Representação das diferenças na conectividade funcional entre surdos e ouvintes apresentadas nas orientações canônicas, i.e. axial, sagital e coronal. Aqui é possível notar uma tendência para a lateralidade das diferenciações das redes de repouso, sendo estas mais frequentes no hemisfério direito.

Conectividade estrutural

Com os resultados evidenciados pelas redes funcionalmente conectadas é possível investigar as relações entre entidades corticais para determinadas funções de repouso. Contudo, a atividade cortical também necessita de um suporte físico para a troca de informação, sendo esta referenciada sobre a rede estruturada da substância branca. Em outras palavras, é plausível que haja mudanças nas conexões axonais entre áreas corticais, tendendo assim a mudanças nos padrões de conectividade estrutural da substância branca.

A Fig. 4.5 representa as diferenças significativamente contrastantes nos tractos da substância branca entre surdos e ouvintes. Como visto, há uma diversificação de mudanças estruturais apresentadas na comparação de grupos, que neste caso apresentou uma menor lateralidade, ou seja, ambos os hemisférios tiveram uma considerável mudança no padrão da substância branca. Contudo, é possível

Tabela 4.2: *Diferenças da conectividade funcional da rede DMN em relação às redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI. A lateralidade está representada como (E) e (D) para lado esquerdo e direito, respectivamente.*

Regiões de semente	Regiões com diferenças na conectividade funcional	Valor t	p-FDR
DMN - PCC	Saliência - SMG(E)	-4.91	0.0007
	Saliência - SMG(D)	-4.2	0.0028
	Saliência - RPFC(D)	-3.41	0.0157
	Saliência - Insula(D)	-3.34	0.0157
	Saliência - ACC	-3.22	0.0173
	Linguagem - pSTG(D)	-3.15	0.0176
	Sensório Motor - Superior	3.07	0.0187
	Visual - Occipital	2.83	0.0303
	Linguagem - IFG(D)	-2.74	0.0332
	Saliência - Insula(E)	-2.63	0.0398
	DMN - mPFC	2.52	0.0472
DMN - mPFC	FrontoParietal - LPFC(D)	5.01	0.0005

notar uma tendência para mudanças na porção posterior do encéfalo, mostrando alterações preponderantes no lobo occipital e parietais.

A Tabela 4.4 complementa a informação da Fig. 4.5, ilustrando os pares de regiões cerebrais que apresentaram mudanças significativas na conectividade estrutural. Nota-se que há diversas regiões da substância branca com diferenças na densidade de fibras axonais, envolvendo tanto regiões clássicas do suporte à linguagem de sinais (e.g. rede de Linguagem e Visual) quanto redes concentradas para atividade de foco, atenção e filtragem cognitiva (e.g. rede Dorsal Atencional e Saliência). A Tabela 4.5 apresenta também os resultados das mudanças da conectividade estrutural com maior foco sobre a rede DMN.

Mais adiante, uma pergunta importante a se fazer frente às diferenças estruturais e funcionais é se o cérebro está adaptado segundo suas capacidades sensoriais disponíveis. É importante evidenciar se o déficit auditivo pode influenciar

Figura 4.4: *Mudanças do padrão de ativação cortical do conjunto de redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI em sobreposição das estruturas corticais definidas no atlas Harvard-Oxford. É possível evidenciar o aumento da área de ativação sobre o pólo occipital e putamen. Em contrapartida, também são evidenciadas diminuições nas áreas corticais referentes ao córtex occipital lateral e córtex insular, ambos no hemisfério direito.*

a capacidade de processamento de dados e inserção do indivíduo no ambiente do cotidiano. Seguindo este pensamento, podemos analisar os resultados ilustrados na Fig. 4.6 no qual resume os achados das métricas globais baseadas na *teoria de grafos*, sendo estas referentes a grau, centralidade de integração, eficiência global e força de conexão. Vale ressaltar que estas medidas foram atribuídas somente a rede da DMN, devido ao seu papel central neste estudo.

Comparando tais resultados, é possível destacar que a grande maioria das métricas não apresentam diferenças significativas, em relação às regiões da rede DMN. Desta forma, é possível inferir que, no que tange a rede DMN, ambos os grupos apresentam o mesmo potencial de adaptação, apesar de evidentes diferenças nas conformações de redes funcionais e estruturais. Interessantemente, a única diferença significativa, da conectividade estrutural sobre a rede DMN, foi apresentada pela medida de centralidade de integração referente a região do LP esquerdo.

Figura 4.5: *Diferenças na conectividade estrutural entre surdos e ouvintes, sendo ilustrada sobre a) todo o encéfalo e também b) sobre a rede DMN. É possível salientar a preponderância sobre as regiões posteriores do lobo parietal e occipital.*

Tabela 4.3: *Diferenças topológicas apresentadas na conectividade funcional entre surdos e ouvintes, sendo apresentadas em relação ao atlas cortical Harvard-Oxford. Somente a maior parcela percentual de cada região cortical foi considerada.*

Centro do agrupamento cortical (coordenadas MNI)	tamanho (número de voxéis)	região cortical	volume ocupado
-16 -84 -04	176	Pólo Occipital(E)	+2%
+54 -74 +18	92	Córtex Occipital Lateral(D)	-3%
+48 -24 +66	51	Giro Pós-central(D)	-1%
+36 +08 +38	41	Giro Medial Frontal(D)	+1%
+16 +14 -08	40	Putamen(D)	+3%
+12 +40 +34	23	Giro Paracingulado(D)	+1%
+34 +20 -02	23	Córtex Insular(D)	-1%

Figura 4.6: Diferenças nos padrões de organização da DMN no cérebro de surdos e ouvintes. As métricas de Centralidade de integração, Grau, Eficiência global e Força de conexão são apresentadas, sendo estas comumente referenciadas como medidas de organização global, ou seja, fornecem uma estimativa da eficiência da troca de informações desta rede cerebral com todas as outras redes de repouso.

Tabela 4.4: *Diferenças globais na conectividade estrutural entre surdos e ouvintes, sendo apresentadas em relação a todas as redes de repouso do atlas HCP-rsfMRI.*

Regiões que apresentam diferenças na conectividade estrutural	Valor t	p-FDR
Visual Medial - Cerebelar Posterior	3,40	0.001
Visual Medial - Visual Occipital	3,90	0.011
DMN PCC - Dorsal Atencional IPS(E)	4,64	0.016
Visual Lateral(D) - Dorsal Atencional IPS(E)	4,00	0.016
Dorsal Atencional IPS(E) - Dorsal Atencional IPS(D)	3,67	0.004
Saliência RPF(C)(D) - FrontoParietal LPFC(E)	2,74	0.014
DMN LP(D) - Saliência SMG(D)	-2,95	0.008
DMN LP(E) - Linguagem pSTG(D)	-2,93	0.009
Dorsal Atencional IPS(D) - Cerebelar Anterior	-3,45	0.003
DMN PCC - Linguagem pSTG(E)	-2,95	0.011
Linguagem pSTG(E) - Cerebelar Anterior	-3,39	0.004
Visual Medial - Linguagem pSTG(E)	-3,02	0.000
DMN PCC - Cerebelar Anterior	-3,81	0.013

Tabela 4.5: *Diferenças locais na conectividade estrutural entre surdos e ouvintes, sendo apresentadas em relação a rede DMN.*

Regiões que apresentam diferenças na conectividade estrutural	Valor t	p-FDR
DMN PCC - Dorsal Atencional IPS(E)	4,64	0.016
DMN LP(D) - Saliência SMG(D)	-2,95	0.008
DMN LP(E) - Linguagem pSTG(D)	-2,93	0.009
DMN PCC - Linguagem pSTG(E)	-2,95	0.011
DMN PCC - Cerebelar Anterior	-3,81	0.013

DISCUSSÃO

Conectividade funcional

Primeiramente, iniciamos a discussão das diferenças de conectividade funcional apresentadas por indivíduos surdos e ouvintes, referentes a todo o conjunto de redes de repouso representadas pelo atlas HCP-rsfMRI. Como visto na Fig. 4.1, de forma geral, há uma preponderância no aumento da conectividade funcional em diversas redes de repouso. Foi observado que redes cerebrais como Saliência, Dorsal Atencional, Linguagem, Frontoparietal e Visual foram funcionalmente mais conectadas em indivíduos surdos.

No que se refere a interpretação das propriedades funcionais de cada uma destas redes de repouso, alguns autores têm apresentado hipóteses que podem ser correlacionadas com a adaptação auditiva e o suporte da língua de sinais. Menon e Uddin [97] afirmam que a rede de Saliência tem função regulatória, servindo como filtro entre os estímulos do ambiente e o processo de tomada de decisão, envolvendo o controle cognitivo, atenção e respostas emocionais. A rede Dorsal Atencional têm um papel central nas atividades que requerem foco e atenção [50], podendo estar vinculadas a processos mentais como a memória de trabalho (foco e atenção durante a execução de tarefas cognitivas complexas), a memória episódica e as imagens mentais [98]. Além disso, têm sido discutido na literatura o papel da rede Frontoparietal nos processos de tomada de decisão, atividades basais de atenção e monitoramento ambiental [98, 99], sendo estes também modificados pela privação auditiva. Outro ponto importante visto na Fig. 4.1, é o aumento da conectividade intrínseca de determinadas redes, e.g. as redes Dorsal Atencional (IPS - FEF),

Frontoparietal (LPFC bilateral) e Saliência (SMG bilateral), sugerindo assim que tais redes auto organizadas sejam mais fortemente conectadas para suprir o déficit auditivo.

As diferenças funcionais das redes associadas à visão e atividade sensório motora também mostraram-se mais fortemente conectadas nos indivíduos surdos. Tais diferenciações formam uma ponte para outros achados da literatura relacionados ao estudo da surdez em com atividade dirigida. De acordo com Petitto [16], a linguagem oral e a linguagem de sinais utilizam diferentes modalidades sensoriais, sendo que o controle motor da língua e das mãos ativam diferentes substratos neurais no cérebro. Há diversos estudos que demonstram o aumento do recrutamento de regiões visuais e motoras devido ao uso da língua de sinais [23, 24, 41, 100], evidenciando que diferenças no córtex visual, principalmente relacionado à visão periférica, foram apresentadas quando há a comunicação entre indivíduos conhecedores de língua de sinais [101, 102]. Por fim, devido a natural adaptação apresentada com finalidade da representação da linguagem, principalmente pela necessidade do uso de comandos gestuais e visuais, é esperado que seja apresentada modificações funcionais globais em relação às redes de repouso, assim como visto em nossos achados da Fig. 4.1.

Mais adiante, podemos centralizar a discussão sobre as mudanças encontradas na rede de modo padrão devido a ampla representatividade desta rede cerebral em diversas funções, e.g., seu papel no monitoramento do ambiente externo [31, 103, 104], autojulgamento, realização de simulações mentais, estados de meditação, divagação [47, 71, 105], evocação do passado e planejamentos futuros [105]. Segundo os achados representados na Fig. 4.2, podemos salientar as regiões do PCC e mPFC como regiões centrais da adaptação funcional em surdos. Interessantemente, a região do PCC apresentou um decréscimo da conectividade funcional em relação às redes de Saliência (porção anterior da ínsula, SMG e RPFC) e de Linguagem (pSTG e IFG), sendo o contrário evidenciado para as redes Visual (porção occipital) e Sensório Motora (porção superior). Em relação a porção do mPFC, é visto um forte aumento na conectividade funcional com relação a rede Frontoparietal na porção do LPFC. Outro ponto interessante a ser salientado é que não foi apresentada diferença significativa nas porções parietais laterais da DMN.

Os resultados apresentados pela rede DMN abrem uma ampla discussão sobre os efeitos da privação auditiva na adaptação das redes de repouso. Inicialmente, podemos salientar o comportamento funcional da região do PCC e também áreas adjacentes (e.g. precúneo), sendo estes usualmente associados com o monitoramento e representação do mundo a nossa volta [103, 106]. Sendo assim, o aumento da conectividade funcional desta rede de repouso, em relação às redes Visuais e Sensorio Motoras, mostram um forte indício do uso das informações visuo-espaciais para o monitoramento ambiental. Da mesma forma, o concomitante decréscimo da rede de Linguagem (porções do pSTG e IFG) pode indicar que, para a função basal na atenção de eventos locais, não se faz necessário um suporte de interpretação linguística. Em outras palavras, as informações de movimentos de objetos não têm papel de prover a comunicação, mas de situar o indivíduo no ambiente onde se encontra.

Em relação a região do mPFC, que apresenta aumento significativo na conectividade funcional com a rede Frontoparietal, podemos inferir um destaque sobre as atividade de tomada de decisão e controles finos. A literatura sugere que o mPFC tem fator dominante no papel na tomada de decisões, incluindo o monitoramento de conflitos [107], detecção de erro [108], controle executivo [109, 110], aprendizagem orientada por recompensas [111] e tomada de decisões sobre risco e recompensa [112]. Além disso, esta região cortical também desempenha um papel fundamental na memória, como destacado pelo seu envolvimento seletivo na recuperação de memórias remotas [113, 114, 115]. Outros autores também afirmam que o mPFC também pode estar vinculado a eventos de resposta emocional ou motora, que será mais adaptável dentro de um determinado contexto [116].

Podemos, a partir do que foi elucidado pela literatura, inferir que os nossos achados relacionados entre o mPFC e a rede Frontoparietal podem estar vinculados com fatores de tomada de decisão, levando em consideração vivências e memórias. Neste caso, o indivíduo surdo, pela ausência do sentido da audição, necessita que o monitoramento do ambiente seja feito o mais rápido possível, auxiliando na resposta a estímulos exteriores. Em outras palavras, a privação do estímulo auditivo pode modular a adaptação destas redes de repouso para que, em resposta da ausência do som, o indivíduo possa ter um maior controle de eventos visuais. Por fim, esta última

hipótese pode justificar o aumento da conectividade funcional intrínseca da DMN, sobre as regiões do mPFC e PCC, mostrando assim que tanto a tomada de decisão quanto monitoramento ambiental são fortemente necessários para o indivíduo surdo.

De forma a complementar ao que foi evidenciado na Fig. 4.1 e 4.2, podemos apresentar hipóteses sobre a tendência da lateralização das adaptações funcionais sobre o hemisfério direito, assim com visto na Fig. 4.3. Segundo achados na literatura, foram evidenciados diferentes padrões de ativação cortical quando há privação auditiva e também ao uso da língua de sinais [39, 20, 100]. Um dos primeiros estudos envolvendo fMRI e compreensão da língua de sinais foi realizado por Neville e colaboradores [117], no qual sugere que o hemisfério direito possui grande importância no processamento da língua de sinais. Indivíduos surdos que foram expostos à língua de sinais desde a infância apresentaram ampla ativação do hemisfério direito, particularmente no córtex pré-frontal, corroborando assim a proposta de que a ativação cortical desta área possa estar especificamente ligada ao uso linguístico do espaço. Por se tratar de um processo de comunicação visuo-espacial, determinadas posições das mãos, movimentos corporais e expressões faciais tem papel preponderante na decodificação de informações linguísticas, oferecendo assim recursos que não estão disponíveis para as línguas orais [118].

Outros estudos descrevem que o hemisfério direito, além de possuir especificidade em funções relacionada à linguagem, como prosódia, coesão e aspectos pragmáticos da comunicação [119, 118, 120], também seria responsável por discriminar tamanhos, configurações de objetos, aspectos relacionados ao movimento de objetos e sua posição no espaço [121]. Interessantemente, foi descrito que indivíduos ouvintes, quando fazem uso de leitura escrita, apresentam grande ativação no hemisfério esquerdo, particularmente dentro da região de Broca [14]. Contudo, quando palavras em língua de sinais são apresentadas para indivíduos surdos, é visto que há outro padrão de ativação cortical, onde ambos os hemisférios são recrutados [117, 14]. Outras evidências sobre o hemisfério direito foram atribuídas nas regiões do giro frontal inferior e no sulco temporal superior, quando apresentadas sentenças em língua de sinais que continham informações narrativas [118], demonstrando assim o suporte de diversas áreas corticais para o processo de comunicação da língua de sinais.

Com isto, é possível inferir que os processos de adaptação das redes funcionais são modulados dependendo da natureza da linguagem adotada, ou seja, indivíduos surdos que utilizam língua de sinais ampliam o recrutamento do hemisfério direito, devido ao uso de uma representação linguística visuo-espacial. Mais adiante, podemos ressaltar que os achados da literatura colocam foco sobre o processo de interpretação e formação da linguagem, tendo como objetivo maior o estudo de suas áreas clássicas, i.e. Broca e Wernicke. Porém, do ponto de vista das redes de repouso, podemos salientar que o processo de adaptação em indivíduos surdos é bem mais amplo, influenciando assim outras regiões corticais do encéfalo, e.g. rede de Saliência que são justapostas na ínsula. Allen e colaboradores [122] observaram mudanças na região do córtex insular direito, supondo assim que indivíduos sinalizadores tenham maiores diferenças na organização das redes do hemisfério direito decorrente do aprendizado e uso da língua de sinais.

Em vista dos resultados fornecidos na Fig. 4.1 e 4.2, podemos aumentar o detalhamento das mudanças nas áreas de ativação cortical tomando como partida as mudanças globais das redes de repouso já apresentadas. A Fig. 4.4 e Tabela 4.3 apresentam os resultados das adaptações das redes de repouso sobre a ótica do atlas cortical e subcortical Harvard-Oxford. Desta forma, é possível destacar quais regiões corticais têm sido recrutadas para as definições das redes de repouso funcionais, nos indivíduos surdos.

Primeiramente, podemos destacar o aumento das regiões corticais do Putâmen(D) (coordenadas MNI: [+48,-24,+66], $p\text{-FDR} = 0,002$) e do Giro Medial Frontal (coordenadas MNI: [+36,+08,+38], $p\text{-FDR} = 0,005$), ambos recrutando um aumento em área de 3% e 2%, respectivamente. A região do Putâmen tem sido associada com o processo de aprendizagem e controle motor, incluindo a articulação da fala [123]. Recentemente, esta região do cérebro também tem sido apresentada como um fator chave para o intercambiamento da linguagem (em conjunto com a porção posterior do lobo temporal superior), sendo esta amplamente estudada na porção do hemisfério esquerdo. Contudo, pouco tem sido discutido na literatura sobre o papel do Putâmen em relação a sua porção do hemisfério direito (ibid). De fato, é intrigante a falta de estudos aplicados sobre a porção direita do Putâmen, no que se refere ao estudo da surdez, pois há diversos achados que apontam o

envolvimento de ambos os hemisférios no processo de linguagem. Foi visto que a região anterior do Putâmen direito tem coativação com a sua porção esquerda, sugerindo um papel secundário sobre a linguagem (ibid). Mais especificamente em um estudo com ouvintes, foi visto que a porção anterior do Putâmen direito pode dar suporte ao Putâmen esquerdo em certos aspectos de semântica, ortografia e também processamento fonológico, enquanto a parte direita posterior seria responsável na assistência do processamento ortográfico em palavras escritas [21]. Nossos achados colocam um questionamento sobre a definição do Putâmen(D) sobre as redes de repouso, porém pouco podemos inferir dado a falta de estudos aplicados sobre esta região cerebral.

Em relação ao Giro Medial Frontal direito, o primeiro ponto a se salientar é sobre a sua definição cortical, que abrange tanto o mPFC quanto o ACC [124]. Com isto, supomos a participação desta região cerebral sobre a coordenação de processamentos finos vinculados com atenção internalizada e a estímulos externos [125]. De acordo com Amodio e Frith [126], esta área cortical está envolvida no monitoramento de resultados, ou seja, atua como mediador para a tomada de decisão de eventos futuros. Além disso, esta mesma região tem grande comunicação com a DMN, sugerindo que esta área mantém o suporte sobre o processamento da atenção espacial (ibid). As evidências correntes baseadas em estudos de neuroimagens sugerem que o Giro Medial Frontal, através de um mecanismo de inibição geolocalizada, tem o papel de selecionar a atenção em relação a estímulos externos, projetando assim estes sinais para o córtex frontal e outras regiões cerebrais (ibid).

Interessantemente, a expansão da área de ativação deste corrobora com os nossos achados sobre a conectividade funcional do mPFC e a rede Frontoparietal (Fig. 4.1). Assim, o aumento da conectividade destas redes de repouso foi supostamente mediada pelo aumento do recrutamento do Giro Medial Frontal, o que aumenta o indício de que o indivíduo surdo apresenta maior foco e atenção sobre os estímulos externos e movimentos de objetos para o monitoramento do ambiente à sua volta. Sendo assim, podemos supor que a privação auditiva prioriza os movimentos de objetos que apresentam maior significância sobre o estado atual do ambiente onde o indivíduo se encontra, podendo assim servir como preditor de algum evento

importante que é detectado visualmente.

Outro achado interessante, é apresentado sobre a diminuição das áreas corticais do Occipital Lateral(D) (coordenadas MNI: [+54,-74,+18], p-FDR = 0,001) e córtex insular(D) (coordenadas MNI: [+34,+20,-02], p-FDR = 0,032), visto que há estudos que sugerem a participação destas regiões corticais no processo de interpretação e desenvolvimento da linguagem baseadas em sinais [127, 122].

O córtex insular, situado na fissura Sylviana, tem sido apresentado com uma região pivotal para funções relacionadas a produção de linguagem e processamento emocional [128, 129]. Estudos de neuroimagens com indivíduos ouvintes elucidam que, além de haver uma forte conexão com áreas de Broca, que são as regiões canônicas da produção da fala, a ínsula é também altamente conectada com outros centros de fala e linguagem [130]; mostrando assim que esta região cerebral tem o papel de mediar aspectos motores da produção da linguagem, especificamente sobre o controle articulatório [128]. Outro ponto interessante é que indivíduos surdos também mostram ativação tanto das áreas clássicas de linguagem quanto regiões posteriores da ínsula [131, 122], indicando assim que a ação dirigida da comunicação, seja pela forma oralizada quanto por língua de sinais, recruta as mesmas regiões cerebrais. Contudo, vale ressaltar que tais estudos foram feitos para o entendimento da produção da linguagem em surdos e ouvintes, fazendo uso de estudos dirigidos. Nossos achados formam um outro espectro de discussão, abrangendo a função das redes cerebrais quando em repouso.

Como visto tanto na Fig. 4.1, as redes de Saliência mostraram uma diminuição de conectividade funcional quando o indivíduo surdo está em repouso. Desta forma, a ativação do córtex insular foi diminuído, pois a rede de Saliência inclui a participação desta área cortical. Em vista destes e outros achados apresentados na Fig. 4.1, 4.2 e Tabelas 4.1 e 4.2, podemos sugerir que o papel da ínsula e suas respectivas áreas adjacentes são pouco recrutadas na função de repouso, pois a representação dos movimentos e ações externas são descorrelacionadas ao significado de comunicação. Em outras palavras, quando não há a intenção direta de se comunicar, o indivíduo surdo não recruta as regiões clássicas de linguagem, podendo assim diminuir a sua influência sobre estas regiões cerebrais.

Outro ponto interessante para discussão são os nossos achados da diminuição

da área de ativação cortical sobre a região do occipital lateral direito. Alguns estudos da literatura mostram que indivíduos surdos têm um aumento do campo de visão lateral para poder auxiliar na detecção dos movimentos das mãos e expressões faciais [132, 127]. Com isto, o lobo occipital é ligeiramente mais recrutado para poder fornecer o apoio na visão lateral e assim aumentar o campo de visão. Porém, como visto na Fig. 4.3 e Tabela 4.3, a região do occipital lateral direito apresentou uma diminuição na área de ativação quando o indivíduo surdo está em repouso. Em contrapartida, o pólo occipital esquerdo aumentou neste mesmo grupo. Contudo, torna-se desafiador comparar nossos achados com outros da literatura, visto que ainda são necessárias outras discussões sobre a surdez e redes de repouso, especificamente sobre regiões visuais.

Conectividade estrutural

Após a nossa discussão sobre os achados referentes a conectividade funcional, tanto de forma global quanto focada sobre a rede DMN, podemos mudar o foco para a estruturação axonal elucidada pela conectividade estrutural. Desta forma, podemos ampliar a discussão com base na organização física da substância branca, fornecendo outros aspectos da neuroplasticidade aplicada à surdez nestas mesmas redes de repouso.

Primeiramente, como visto na Fig. 4.5, o padrão generalizado das conexões da substância branca foi fortemente concentrado sobre a porção posterior do encéfalo, sendo majoritariamente presentes as regiões do lobo occipital, parietal e a porção posterior dos lobos temporais. Desta forma, nota-se que os fascículos que suportam as regiões clássicas da visão e linguagem foram também adaptadas devido a privação auditiva. Em relação aos fascículos conectados às regiões do córtex visual, podemos ressaltar o aumento da conectividade estrutural da rede Visual Lateral(D) com a rede Dorsal Atencional (IPS) (valor $t = 4,0$; $p\text{-FDR} = 0,016$). A partir dos achados elucidados na Fig. 4.5 e Tabelas 4.4 e 4.5, podemos supor que o aprendizado e uso da língua de sinais desde a infância têm um papel importante na adaptação das redes estruturadas que chegam no córtex visual, fornecendo assim suporte para o indivíduo sinalizador no processo de comunicação.

Outro argumento que dá suporte sobre a idéia de que o uso da língua de sinais influi nas mudanças das redes estruturadas é dado pelo aumento da conectividade estrutural com a rede Dorsal Atencional IPS no hemisfério esquerdo. Interessantemente, este resultado é corroborado pelos nossos achados da conectividade funcional que ilustra uma maior interação entre a atividade visual e atenção a estímulos externos.

Como visto anteriormente, há estudos que demonstram que indivíduos surdos apresentam maior campo de visão lateral bem como maior velocidade na identificação de movimentos que acontecem em planos periféricos [102, 133, 134, 132, 127]. Além disso, foi observado um aumento de FA em regiões inter-hemisféricas do córtex visual [135], sendo em nosso estudo também evidenciado um expressivo aumento da conectividade estrutural entre as redes Visual Lateral (D) e Dorsal Atencional IPS (E). Bottari e colaboradores [136] também sugerem que surdos congênitos apresentam uma *reatividade visual* maior (referente a detecção visual de forma mais rápida), no qual foi associado com mudanças no córtex estriado. Podemos assim inferir que com o aprendizado precoce e o uso frequente da língua de sinais o córtex do indivíduo surdo é induzido a um maior acoplamento entre as redes de atenção e visual, favorecendo assim o aumento da densidade de fibras que conectam ambas as redes.

Outro achado interessante é dado pela diminuição da conectividade estrutural apresentada entre as regiões Dorsal Atencional IPS(D) com Cerebelar anterior (valor $t = -3,45$; p-FDR= 0,003), e também em relação ao PCC com a porção do pSTG(E) da rede de linguagem (valor $t = -2,95$; p-FDR= 0,011), ambas apresentadas nas Tabelas 4.4 e 4.5.

Há alguns estudos que apresentam decréscimo do valor de FA especificamente na região do giro temporal superior, giro de Heschl e o esplênio do corpo caloso [82, 79, 137]. Assim, podemos inferir que a região do pSTG(E) apresente uma diminuição da conectividade estrutural, visto que ao longo da vida o indivíduo surdo não apresenta estímulos auditivos nesta área cortical. Vale ressaltar, porém, que estes achados não indicam uma relação direta com inatividade destas mesmas áreas corticais, pois é amplamente conhecido que o uso da língua de sinais recruta as mesmas regiões clássicas da linguagem. Em outras palavras, quando o indivíduo

surdo não está com foco dirigido para a comunicação com seus pares, o estímulo do córtex auditivo é reduzido, fazendo com que, a longo prazo, a rede estruturada seja menos densamente conectada na região da rede de Linguagem pSTG(E).

Após discutir os achados referentes às mudanças da conectividade funcional e estrutural em surdos profundos, sobretudo sobre as mudanças locais entre redes de repouso, é natural a expansão para os efeitos em escala macroscópica. Em outras palavras, é importante evidenciar se as mudanças vistas em regiões particulares do cérebro podem influenciar no funcionamento global do mesmo, inferindo assim se há uma diferenciação da capacidade de processamento. Para tal, podemos discutir os achados elucidados sobre as métricas Centralidade de integração, Grau, Eficiência global e Força de conexão, vistos na Figura 4.6.

Primeiramente, é possível destacar que ambos os grupos não apresentaram diferenças estatisticamente significativas sobre a ampla maioria destas métricas. Assim, é possível supor que os padrões de segregação e integração do cérebro de indivíduos surdos apresentam o mesmo potencial de processamento comparado a indivíduos ouvintes; afirmando assim que ambos os indivíduos têm a mesma capacidade cognitiva para a realização de tarefas comuns, sendo, claro, cada um adaptado sobre as suas capacidades sensoriais.

Outros achados na literatura corroboram com os nossos resultados, apresentando a equivalência destas mesmas métricas sobre as conexões estruturadas referentes ao córtex da linguagem (GH e temporal superior) [135, 138, 139]. Estes mesmos autores ampliam a discussão da neuroplasticidade no que se refere a surdez pré e pós lingual, mostrando que a definição da primeira língua e o tempo de privação auditiva são fatores importantes na modulação das mudanças estruturais do cérebro. A aquisição precoce da linguagem, de fato, influencia na organização neuronal, contudo, após o uso frequente e continuado, os indivíduos sinalizadores apresentam os mesmos potenciais de comunicação, interação social e aprendizado do que observado com os indivíduos ouvintes. Desta forma, podemos inferir que a rede global cerebral tem as mesmas características macroscópicas em ambos os grupos.

A única região que apresentou diferença significativa com base nas métricas globais foi sobre a região LP(E), referente a medida de Centralidade de integração. Como visto na Figura 4.6, esta região da rede DMN apresentou uma diminuição

no grupo de indivíduos surdos, o que pode ser correlacionado com os achados da conectividade estrutural na região do temporal superior, especificamente sobre a rede de Linguagem pSTG(E). Como visto anteriormente, o papel da rede de Linguagem é diminuído sobre a rede DMN em indivíduo surdos, pois, quando em repouso, o mesmo não faz necessário o uso de interpretação linguística para o monitoramento ambiental. Desta forma, podemos dizer que mesmo que sejam apresentadas mudanças em escala local, o conjunto de padrões funcionais e estruturais do cérebro de um indivíduo surdo e ouvinte são equivalentes, no ponto de vista das organizações segregacionais e integracionais do encéfalo.

O desenvolvimento da linguagem depende de fatores neuroanatômicos e neurofisiológicos, sendo estes intrinsicamente ligados a consolidação das representações corticais [140], fazendo com que este pensamento dê um suporte para as mudanças da conectividade funcional em surdos. As pesquisas envolvendo neuroimagens mostraram que, no período de desenvolvimento da primeira infância, todo o sistema de linguagem sofre mudanças marcantes na organização neural, evidenciando que a plasticidade do córtex é criticamente dependente das experiências as quais o indivíduo é exposto (ibid.).

A linguagem oral e a de sinais utilizam diferentes modalidades sensoriais, sendo que o controle motor da língua e das mãos ativam diferentes substratos cerebrais. Análises comparativas dessas formas de linguagem nos fornecem informações importantes acerca da especificidade da arquitetura neural, que são responsáveis pela aquisição da linguagem ao longo da evolução da espécie humana [16]. A forma como o cérebro irá processar uma informação dependerá apenas se a mesma tem cunho linguístico ou não [26]. Assim, o uso de uma língua, seja de forma oralizada ou por sinais, é determinado pela interação de fatores biológicos, cognitivos, psicossociais e ambientais.

A linguagem é a capacidade humana para compreender e usar um sistema complexo e dinâmico de símbolos convencionados, usado em modalidades diversas para comunicar e pensar. Podemos considerar que a linguagem não se restringe apenas a uma forma de comunicação, pois é através dela que o pensamento do indivíduo é constituído [141], que nos apropriamos da cultura ao nosso entorno, estabelecemos relações socio-afetivas, percebemos o mundo como um todo e

construímos nosso entendimento como seres pensantes.

Vivemos em uma sociedade ouvinte, na qual a língua oral é a forma de comunicação amplamente imposta a todos. Logo, cabe aos indivíduos adequarem-se a esta forma de comunicação, independente de suas possibilidades ou dificuldades [142]. O oralismo é considerado pelos estudiosos uma imposição social de uma maioria lingüística sobre uma minoria lingüística [143] sendo esta minoria muitas vezes negligenciada de oportunidades na participação da comunidade, devido a uma forma de comunicação não dominante no meio.

A criança ouvinte desde seu nascimento é exposta à língua oral, sendo esta a forma natural de adquirir uma língua primária. Desta forma, a troca de informações culturais e vivências no seu meio social e familiar é fortemente relacionado à sua linguagem. Já foi visto que crianças que possuem déficits sensoriais não se desenvolvem menos que outras crianças, apenas se desenvolvem de forma diferente [144]. Assim, as mesmas oportunidades de desenvolvimento intelectual e inclusão social deveriam ser oferecidas para crianças surdas [142].

Vale ressaltar que a aquisição da língua de sinais ocorre de forma natural quando as crianças surdas têm o seio familiar (pais, tios, etc) dentro da cultura Surda [144], entretanto observamos que a grande maioria destas possuem pais ouvintes. Neste caso, é imprescindível que os mesmos tenham a iniciativa de aprender a língua de sinais para que o indivíduo surdo, desde a infância, esteja imerso na comunidade sinalizadora, assim como é feito em relação à língua oral e crianças ouvintes [144, 145].

A organização cerebral pode sofrer adaptações ou reorganizações de acordo com o aumento ou a privação de estímulos sensoriais [117]. A partir deste conceito, como foi observado por meio dos nossos achados, embora o input linguístico seja diferente, o cérebro tem a capacidade de adaptar-se a fim de manter-se funcionalmente e estruturalmente capaz para as principais tarefas humanas, apresentando o mesmo potencial visto no indivíduo ouvinte.

Desta forma, concordamos com a literatura que nos informa que o cérebro do indivíduo surdo é igualmente adaptável ao uso da língua de sinais assim como o indivíduo ouvinte é para a língua oralizada [15, 146, 21], sendo fundamental que para o desenvolvimento intelectual e cognitivo a criança surda seja exposta

precocemente a uma forma de comunicação natural no período crítico da aquisição da linguagem; levando assim a possibilidade de alcançarem os mesmos patamares de desenvolvimento do que as crianças ouvintes [26, 16, 14, 147, 145, 148]

Os surdos deixaram de ser vistos como deficientes, porém continuam a ser excluídos e subjugados em suas capacidades pela falta da oralidade. Faz-se necessário compreender que, apesar do uso de uma forma de comunicação visuo-espacial, estes indivíduos possuem potencialidades e limitações similares à ouvintes. Assim, reafirmamos que ambos indivíduos são adaptados para a execução de qualquer função cotidiana.

Limitações e estudos futuros

Finalmente, como desfecho de nosso estudo, podemos apresentar algumas limitações a serem superadas e também sugestões para estudos futuros. Primeiramente, nossos grupos apresentam uma amostra de tamanho relativamente reduzido (18 indivíduos ouvintes e 18 indivíduos surdos), quando comparados com grandes estudos internacionais. Assim, podemos supor que há um determinado impacto sobre nossas análises quantitativas, pois as técnicas de neuroimagens utilizadas (i.e. fMRI e DTI) ainda apresentam um considerável nível de ruído. Contudo, mesmo que esta possa ser uma limitação pontual, podemos ressaltar que as inferências estatísticas foram atribuídas com o um nível de significância adequado ($p < 0,05$), sendo que diversos achados apresentaram valores altamente significativos (usualmente $p < 0,01$).

Em segundo lugar, o recrutamento de indivíduos e os critérios de inclusão na casuística são outros pontos importantes a serem salientados. De fato, o processo de recrutamento é delicado e restritivo, visto a ampla seleção de atributos comuns em ambos os grupos, como exemplo, idade, sexo, dominância manual e ausência de doenças neurológicas. Apesar do grande apoio da comunidade Surda de Ribeirão Preto, não podemos deixar de salientar que há uma disparidade, entre grupos, no que diz respeito ao nível de escolaridade dos indivíduos.

Como dito na seção de métodos, nosso grupo de sujeitos ouvintes foram retrospectivamente obtidos a partir de estudos prévios de neuroimagens realizados

na Faculdade de Medicina e Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto (resultando, em média, 20 anos de escolaridade). Contudo, o grupo de sujeitos surdos foi recrutado a partir da participação voluntária de diversas pessoas tanto da cidade quanto de outras regiões do estado de São Paulo (resultando, em média, 11 anos de escolaridade). É visto que há um efeito do nível de escolaridade e algumas métricas de conectividade, e.g. centralidade de intermediação [35, 59]. Apesar desta limitação, supomos que os achados gerais de nosso estudo se mantêm adequados, visto que as medidas macroscópicas de rede complexas se mantiveram equivalentes. De fato, este ponto é primordial para estudos futuros, sendo assim necessário o recrutamento de mais indivíduos.

Mais adiante, outro ponto muito interessante a ser explorado em estudo futuro, é a melhor definição destas mudanças funcionais e estruturais em relação à privação auditiva ou pelo aprendizado e uso da língua de sinais. Em outras palavras, nossos achados elucidam, de forma geral, as adaptações da conectividade funcional e estrutural que são moduladas por ambas características da surdez, i.e. privação do sentido da audição e uso de uma linguagem visuo-espacial. Assim, é interessante buscar novos achados que possam abranger uma maior especificidade sobre as mudanças cerebrais, sendo aqui, a sugestão do recrutamento de indivíduos bilíngues (ouvintes sinalizadores) para uma comparação tríplice.

De forma mais específica à discussão da conectividade estrutural, podemos ressaltar que as métricas de interligação das redes de repouso foram adotadas segundo a estimativa da densidade de fibras local, ou seja, a razão entre o número de fibras e o volume da substância branca local. Esta estimativa é interessante para diminuir o efeito do ruído sobre o processamento tractográfico, ajudando na estimativa dos fascículos axonais que interligam o córtex. Porém, ainda é interessante avaliar aspectos mais fundamentais como perda de volume axonal e/ou disrupção de fibras, sendo estes melhores avaliados quando há uma amostra maior e a utilização de imagens mais precisas (e.g. HARDI [149]).

Por fim, mas não menos importante, podemos estimular outros autores para o estudo mais abrangente da Surdez, visto que há muitos achados relativos ao processo de aprendizagem e adaptação cortical para linguagem (fortemente vinculado às regiões clássicas de Broca e Wernicke e lobo temporal), porém pouco tem sido feito

sobre outras regiões cerebrais. Em nosso estudo, podemos identificar diversas redes de repouso com diferenças significativas entre ouvintes e surdos, contudo, a discussão carece de mais achados específicos sobre os efeitos da privação auditiva em outras regiões cerebrais, e.g. cerebelo e lobo frontal.

CONCLUSÕES

Em nosso estudo, podemos concluir que, de fato, a surdez é um fator importante para a adaptação neuronal tanto do ponto de vista funcional quanto estrutural. Nota-se que, em diversas redes de repouso, há mudanças significativas nos padrões de organização cortical e no nível de substância branca, mostrando a participação de redes como Saliência, Dorsal Atencional e Sensorio Motora. Com isto, ampliamos o foco das adaptações cerebrais para além das regiões clássicas de linguagem. Mais especificamente, em relação a rede DMN, concluimos que o indivíduo surdo têm maior suporte para a atenção dirigida à tomada de decisão, monitoramento ambiental baseado nos movimentos de objetos e também no controle motor e visual.

De forma complementar, apesar das diferenças pontuais, elucidamos também que o padrão de organização global do cérebro é equivalente, seja o indivíduo surdo ou ouvinte. Com isto, podemos afirmar que a privação auditiva não oferece barreiras intransponíveis para o convívio familiar ou social, sendo o indivíduo surdo tão produtivo e capaz quanto qualquer outro, desde que a abordagem linguística seja condizente com suas capacidades sensoriais.

Como apresentado por diversos autores e também corroborado em nosso estudo, o aprendizado e uso de uma língua natural, adequada às necessidades do indivíduo, é primordial. Torna-se indiferente o tipo de estímulo usado para prover a comunicação entre pares, seja este por padrões oralizados ou visuo-espaciais, desde que ambos estejam capacitados para a interação da linguagem. Além disso, é a partir da língua que o indivíduo tem contato com a sua cultura local e pode se sentir inserido nos valores humanos do mundo que o rodeia. Vale dizer que boa parte

do isolamento e preconceito atribuído à surdez é vinculado ao desconhecimento da língua de sinais, o que acaba por limitar a interação com indivíduos tão semelhantes, em capacidade cognitiva e valores, quanto seus pares ouvintes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

- [1] IBGE. 2000. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/>>.
- [2] Harriet Kaplan; LLOYD, L. L. *Audiometric Interpretation: A Manual of Basic Audiometry, 2nd Edition*. [S.l.]: Pearson, 1978.
- [3] SILMAN, S. *Auditory Diagnosis: Principles and Applications*. [S.l.]: Cengage Learning; 1 edition, 1997. ISBN 1565937260.
- [4] CRUICKSHANKS, K. J. et al. Prevalence of hearing loss in older adults in Beaver dam, Wisconsin. The epidemiology of hearing loss study. *American Journal of Epidemiology*, v. 148, n. 9, p. 879–886, nov 1998. ISSN 00029262.
- [5] VALADARES, J. A.; MOREIRA, M. A. *A Teoria da Aprendizagem Significativa - Sua Fundamentação e Implementação*. [S.l.: s.n.], 2009. 134 p. ISBN 9789724040400.
- [6] DUPOUX, E. et al. Persistent stress 'deafness': The case of French learners of Spanish. *Cognition*, Elsevier, v. 106, n. 2, p. 682–706, feb 2008. ISSN 00100277.
- [7] MAYBERRY, R. I.; LOCK, E.; KAZMI, H. Development: Linguistic ability and early language exposure. *Nature*, v. 417, n. 6884, p. 38, may 2002. ISSN 00280836.
- [8] RUSSO, I. C. P.; SANTOS, T. M. *Audiologia infantil: princípios e métodos da avaliação da audição na criança*. [S.l.]: Cortez Editora, 1989. ISBN 9788524901775.
- [9] PINKER, S. *The Language Instinct: How the Mind Creates Language*. [S.l.]: Penguin; 01 edition, 2015. 528 p. ISBN 014198077X.

*De acordo com a Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 6023.

- [10] ROSLYNG-JENSEN, A. *Importância do diagnóstico precoce na deficiência auditiva*. São Paulo: Roca, 1997. 297–309 p.
- [11] BEVILACQUA, M. C.; FORMIGONI, P.; MARIA, G. *Audiologia Educacional - Uma Opção Terapêutica Para A Criança Deficiente Auditiva*. [S.l.]: Pró-fono, 2012. ISBN 9788581290027.
- [12] GAZZANIGA, M. S.; BIZZI, E. *The New Cognitive Neurosciences*. [S.l.]: A Bradford Book, 2000. (A Bradford book). ISBN 9780262071956.
- [13] SCHICK, B.; MARSCHARK, M.; SPENCER, P. E. *Advances in the Sign-Language Development of Deaf Children*. [S.l.]: Oxford University Press, 2005. ISBN 9780195180947.
- [14] NEVILLE, H.; BAVELIER, D. Human brain plasticity: Evidence from sensory deprivation and altered language experience *Progress in Brain Research*. Volume 138, p. 177–188, 2002.
- [15] PETITTO, L. Are signed languages "real" languages. *Evidence from American Sign Language and Langue . . .*, 1994.
- [16] PETITTO, L. A. et al. Speech-like cerebral activity in profoundly deaf people processing signed languages: implications for the neural basis of human language. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 97, n. 25, p. 13961–6, dec 2000. ISSN 0027-8424.
- [17] QUADROS, R. M. de; KARNOPP, L. B. *Língua de sinais brasileira: estudos linguísticos*. [S.l.]: Artmed Editora, 2004. (Biblioteca Artmed). ISBN 9788536303086.
- [18] CAPOVILLA, F. C.; RAPHAEL, W. D. *Dicionário enciclopédico ilustrado trilíngue da língua de sinais brasileira: Sinais de M a Z*. [S.l.]: Edusp, 2001. (Dicionário enciclopédico ilustrado trilíngue da língua de sinais brasileira). ISBN 9788531406690.
- [19] STOKOE, W. C.; MARSCHARK, M. Sign language structure: An outline of the visual communication systems of the american deaf. *Journal of Deaf Studies*

- and Deaf Education*, Oxford University Press, v. 10, n. 1, p. 3–37, jan 2005. ISSN 10814159.
- [20] NEVILLE, H. J. et al. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: biological constraints and effects of experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 95, n. 3, p. 922–9, 1998. ISSN 0027-8424.
- [21] MACSWEENEY, M. et al. Phonological processing in deaf signers and the impact of age of first language acquisition. *NeuroImage*, Elsevier, v. 40, n. 3, p. 1369–1379, apr 2008. ISSN 10538119.
- [22] RAUSCHECKER, J. P. *Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex*. 1995. 36–43 p.
- [23] BAVELIER, D. et al. Impact of early deafness and early exposure to sign language on the cerebral organization for motion processing. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, v. 21, n. 22, p. 8931–42, nov 2001. ISSN 1529-2401.
- [24] SACKS, O. *Seeing Voices: A Journey into the World of the Deaf*. [S.l.]: Picador, 2012. 240 p. ISBN 0330523643.
- [25] CAMPBELL, R.; MACSWEENEY, M.; WATERS, D. *Sign language and the brain: a review*. 2008. 3–20 p.
- [26] MAYBERRY, R. Cognitive development in deaf children: The interface of language and perception in neuropsychology. *Handbook of neuropsychology*, 2002.
- [27] JERGER, S. et al. Effect of hearing loss on semantic access by auditory and audiovisual speech in children. *Ear and Hearing*, NIH Public Access, v. 34, n. 6, p. 753–762, 2013. ISSN 01960202.
- [28] SMITH, S. M. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. In: *NeuroImage*. [S.l.: s.n.], 2004. v. 23, n. SUPPL. 1, p. S208–19. ISBN 1053-8119 (Print). ISSN 10538119.

- [29] BROWN, R. W. et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Properties and Sequence Design*. [S.l.]: Wiley, 2014. ISBN 9781118633984.
- [30] SOUZA, M.; ELIAS, D. *Fundamentos da Circulação Extracorpórea*. [S.l.]: Centro Editorial Alfa Rio, 2006.
- [31] RAICHLE, M. E. et al. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 98, n. 2, p. 676–82, jan 2001. ISSN 0027-8424.
- [32] OGAWA, S. et al. On the characteristics of functional magnetic resonance imaging of the brain. *Annual Review Of Biophysics And Biomolecular Structure*, v. 27, p. 447—+, 1998.
- [33] HAACKE, E. M. et al. *Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design*. [S.l.]: Wiley, 1999. 944 p. ISBN 0471351288.
- [34] SCHMITT, F. et al. Clinical applications and techniques of echo-planar imaging. *Magma: Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology, and Medicine*, Kluwer Academic Publishers, v. 2, n. 3, p. 259–266, oct 1994. ISSN 13528661.
- [35] RUBINOV, M.; SPORNS, O. Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, Elsevier Inc., v. 52, n. 3, p. 1059–1069, 2010. ISSN 10538119.
- [36] PETERSSON, K. M. et al. Statistical limitations in functional neuroimaging. I. Non-inferential methods and statistical models. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 354, n. 1387, p. 1239–1260, jul 1999. ISSN 0962-8436.
- [37] PETERSSON, K. M. et al. Statistical limitations in functional neuroimaging II. Signal detection and statistical inference. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, The Royal Society, v. 354, n. 1387, p. 1261–1281, jul 1999. ISSN 0962-8436.

- [38] GLOVER, G. H. *Overview of functional magnetic resonance imaging*. [S.l.]: NIH Public Access, 2011. 133–139 p.
- [39] NEVILLE, H. J.; BAVELIER, D. Neural organization and plasticity of language. *Current Opinion in Neurobiology*, v. 8, n. 2, p. 254–258, apr 1998. ISSN 09594388.
- [40] NEVILLE, H. J. et al. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: Biological constraints and effects of experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 95, n. 3, p. 922–929, feb 1998. ISSN 0027-8424.
- [41] PENHUNE, V. B. et al. The morphometry of auditory cortex in the congenitally deaf measured using MRI. *NeuroImage*, v. 20, n. 2, p. 1215–25, oct 2003. ISSN 1053-8119.
- [42] EMMOREY, K. *Perspectives on Classifier Constructions in Sign Languages*. [S.l.]: Taylor & Francis, 2003. ISBN 9781135632960.
- [43] MCCULLOUGH, S.; EMMOREY, K.; SERENO, M. Neural organization for recognition of grammatical and emotional facial expressions in deaf ASL signers and hearing nonsigners. *Cognitive Brain Research*, v. 22, n. 2, p. 193–203, feb 2005. ISSN 09266410.
- [44] MCCULLOUGH, S.; EMMOREY, K. Face processing by deaf ASL signers: evidence for expertise in distinguished local features. *Journal of deaf studies and deaf education*, v. 2, n. 4, p. 212–22, 1997. ISSN 1465-7325.
- [45] PENHUNE, V. B. et al. The morphometry of auditory cortex in the congenitally deaf measured using MRI. *NeuroImage*, v. 20, n. 2, p. 1215–25, oct 2003. ISSN 1053-8119.
- [46] DAMOISEAUX, J. S.; GREICIUS, M. D. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain structure & function*, v. 213, n. 6, p. 525–533, 2009. ISSN 1863-2653.

- [47] BUCKNER, R. L.; VINCENT, J. L. Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations. *NeuroImage*, v. 37, n. 4, p. 1091–1096, 2007. ISSN 10538119.
- [48] RAICHLE, M. E.; SNYDER, A. Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *NeuroImage*, v. 37, n. 4, p. 1083–90; discussion 1097–9, oct 2007. ISSN 1053-8119.
- [49] KANDEL, E. R. Biology and the future of psychoanalysis: A new intellectual framework for psychiatry revisited. *American Journal of Psychiatry*, v. 156, n. 4, p. 505–524, apr 1999. ISSN 0002953X.
- [50] POWER, J. D.; SCHLAGGAR, B. L.; PETERSEN, S. E. Studying brain organization via spontaneous fMRI signal. *Neuron*, Elsevier Inc., v. 84, n. 4, p. 681–696, 2014. ISSN 10974199.
- [51] FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity: a review. *Brain connectivity*, Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA, v. 1, n. 1, p. 13–36, jan 2011. ISSN 2158-0022.
- [52] SMITH, S. M. et al. Temporally-independent functional modes of spontaneous brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 109, n. 8, p. 3131–3136, feb 2012. ISSN 0027-8424.
- [53] KOLB, B.; GIBB, R. *Brain Plasticity and Behaviour in the Developing Brain*. [S.l.]: Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, 2011. 265–276 p.
- [54] MORRIS, R. G. M. *D.O. Hebb: The Organization of Behavior*, Wiley: New York; 1949. 1999. 437 p.
- [55] STROMINGER, N. L.; DEMAREST, R. J.; LAEMLE, L. B. *Noback's Human Nervous System, Seventh Edition: Structure and Function*. [S.l.]: Humana Press, 2012. ISBN 9781617797798.
- [56] PASCUAL-LEONE, A. et al. The plastic human brain cortex. *Annual Review of Neuroscience*, v. 28, n. 1, p. 377–401, jul 2005. ISSN 0147-006X.

- [57] KAAS, J. H. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annual Review of Neuroscience*, v. 14, n. 1, p. 137–167, mar 1991. ISSN 0147-006X.
- [58] BENJAMIN, C. et al. The influence of rest period instructions on the default mode network. *Frontiers in human neuroscience*, v. 4, p. 218, jan 2010. ISSN 1662-5161.
- [59] Van Den Heuvel, M. P.; FORNITO, A. *Brain networks in schizophrenia*. 2014. 32–48 p.
- [60] BROYD, S. J. et al. *Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review*. 2009. 279–296 p.
- [61] LEE, M. H.; SMYSER, C. D.; SHIMONY, J. S. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *American Journal of Neuroradiology*, NIH Public Access, v. 34, n. 10, p. 1866–1872, oct 2013. ISSN 01956108.
- [62] YIN, Y. et al. Structural and functional connectivity of default mode network underlying the cognitive impairment in late-onset depression. *Scientific Reports*, Nature Publishing Group, v. 6, p. 37617, nov 2016. ISSN 20452322.
- [63] MOHAN, A. et al. *The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: A review*. [S.l.]: Yale Journal of Biology and Medicine, 2016. 49–57 p.
- [64] BRIER, M. R.; THOMAS, J. B.; ANCES, B. M. Network Dysfunction in Alzheimer’s Disease: Refining the Disconnection Hypothesis. *Brain Connectivity*, Mary Ann Liebert, Inc., v. 4, n. 5, p. 299–311, jun 2014. ISSN 2158-0014.
- [65] MEVEL, K. et al. The Default Mode Network in Healthy Aging and Alzheimer’s Disease. *International Journal of Alzheimer’s Disease*, Hindawi Limited, v. 2011, p. 1–9, 2011. ISSN 2090-0252.
- [66] HAFKEMEIJER, A.; GROND, J. van der; ROMBOUTS, S. A. R. B. *Imaging the default mode network in aging and dementia*. 2012. 431–441 p.

- [67] FOX, J. M. et al. Default mode functional connectivity is associated with social functioning in schizophrenia. *Journal of Abnormal Psychology*, v. 126, n. 4, p. 392–405, may 2017. ISSN 19391846.
- [68] HU, M.-L. et al. A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neuroscience Bulletin*, Springer Singapore, v. 33, n. 1, p. 73–84, feb 2017. ISSN 1673-7067.
- [69] JANG, J. H. et al. Reduced prefrontal functional connectivity in the default mode network is related to greater psychopathology in subjects with high genetic loading for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 127, n. 1-3, p. 58–65, apr 2011. ISSN 09209964.
- [70] FOX, M. D. et al. From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 102, n. 27, p. 9673–9678, jul 2005. ISSN 0027-8424.
- [71] BUCKNER, R. L.; ANDREWS-HANNA, J. R.; SCHACTER, D. L. *The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease*. 2008. 1–38 p.
- [72] MORI, S. et al. Stereotaxic white matter atlas based on diffusion tensor imaging in an ICBM template. *NeuroImage*, v. 40, n. 2, p. 570–82, apr 2008. ISSN 1053-8119.
- [73] MORI, S.; OISHI, K.; FARIA, A. V. White matter atlases based on diffusion tensor imaging. *Curr Opin Neurol*, v. 22, n. 4, p. 362–369, 2010. ISSN 1473-6551.
- [74] KOCH, M. A.; NORRIS, D. G.; HUND-GEORGIADIS, M. An investigation of functional and anatomical connectivity using magnetic resonance imaging. *NeuroImage*, v. 16, n. 1, p. 241–50, may 2002. ISSN 1053-8119.
- [75] FOX, M. D.; GREICIUS, M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in systems neuroscience*, v. 4, p. 19, 2010. ISSN 1662-5137.
- [76] ASSAF, Y.; PASTERNAK, O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *Journal of molecular neuroscience : MN*, v. 34, n. 1, p. 51–61, jan 2008. ISSN 0895-8696.

- [77] Le Bihan, D. et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, JOHN WILEY & SONS INC, v. 13, n. 4, p. 534–46, apr 2001. ISSN 1053-1807.
- [78] DONG, Q. et al. Clinical applications of diffusion tensor imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*, JOHN WILEY & SONS INC, v. 19, n. 1, p. 6–18, jan 2004. ISSN 1053-1807.
- [79] LI, Y. et al. Sensitive period for white-matter connectivity of superior temporal cortex in deaf people. *Human brain mapping*, v. 33, n. 2, p. 349–59, feb 2012. ISSN 1097-0193.
- [80] LI, W. et al. Grey matter connectivity within and between auditory, language and visual systems in prelingually deaf adolescents. *Restorative Neurology and Neuroscience*, IOS Press, v. 33, n. 3, p. 279–290, 2015. ISSN 18783627.
- [81] KARNS, C. M. et al. Atypical white-matter microstructure in congenitally deaf adults: A region of interest and tractography study using diffusion-tensor imaging. *Hearing Research*, Elsevier, v. 343, p. 72–82, jan 2017. ISSN 18785891.
- [82] EMMOREY, K. et al. A morphometric analysis of auditory brain regions in congenitally deaf adults. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v. 100, n. 17, p. 10049–54, aug 2003. ISSN 0027-8424.
- [83] MALAIA, E.; TALAVAGE, T. M.; WILBUR, R. B. Functional connectivity in task-negative network of the Deaf: effects of sign language experience. *PeerJ*, v. 2, p. e446, jan 2014. ISSN 2167-8359.
- [84] POWER, J. D. et al. Functional Network Organization of the Human Brain. *Neuron*, NIH Public Access, v. 72, n. 4, p. 665–678, nov 2011. ISSN 08966273.
- [85] PETRELLA, J. R. Use of graph theory to evaluate brain networks: a clinical tool for a small world? *Radiology*, Radiological Society of North America, Inc., v. 259, n. 2, p. 317–320, may 2011. ISSN 0033-8419.
- [86] HEUVEL, M. P. van den et al. Proportional thresholding in resting-state fMRI functional connectivity networks and consequences for patient-control connectome

- studies: Issues and recommendations. *NeuroImage*, Academic Press, v. 152, p. 437–449, may 2017. ISSN 10959572.
- [87] JENKINSON, M. et al. FSL. *NeuroImage*, v. 62, n. 2, p. 782–790, aug 2012. ISSN 10538119.
- [88] WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. Conn : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connectivity*, v. 2, n. 3, p. 125–141, jun 2012. ISSN 2158-0014.
- [89] FRISTON, K. J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping*, v. 2, n. 4, p. 189–210, oct 1994. ISSN 10659471.
- [90] PIEPER, S.; LORENSEN, B.; SCHROEDER, W. The NA-MIC Kit: ITK, VTK, pipelines, grids and 3D slicer as an open platform for the medical image computing community. In: *3rd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: From Nano to Macro*. Arlington, USA: [s.n.], 2006. p. 698–701.
- [91] COLLINS, D. L. et al. Automatic 3D intersubject registration of MR volumetric data in standardized Talairach space. *Journal of computer assisted tomography*, v. 18, n. 2, p. 192–205, jan. ISSN 0363-8715.
- [92] ANDERSSON, J. L.; SOTIROPOULOS, S. N. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*, The Authors, v. 125, p. 1063–1078, jan 2016. ISSN 10538119.
- [93] SMITH, S. M. Fast robust automated brain extraction. *Human Brain Mapping*, v. 17, n. 3, p. 143–155, 2002. ISSN 10659471.
- [94] BEHRENS, T. E. J. et al. Characterization and Propagation of Uncertainty in Diffusion-Weighted MR Imaging. *Magnetic Resonance in Medicine*, v. 50, n. 5, p. 1077–1088, 2003. ISSN 07403194.
- [95] BEHRENS, T. E. J. et al. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *NeuroImage*, v. 34, n. 1, p. 144–155, jan 2007. ISSN 10538119.

- [96] EVANS, A. C. et al. *Brain templates and atlases*. 2012. 911–922 p.
- [97] MENON, V.; UDDIN, L. Q. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure and Function*, NIH Public Access, v. 214, n. 5-6, p. 655–667, jun 2010. ISSN 1863-2653.
- [98] LÜCKMANN, H. C.; JACOBS, H. I.; SACK, A. T. The cross-functional role of frontoparietal regions in cognition: internal attention as the overarching mechanism. *Progress in Neurobiology*, v. 116, p. 66–86, may 2014. ISSN 03010082.
- [99] CODINA, C. et al. Deaf and hearing children: a comparison of peripheral vision development. *Developmental Science*, v. 14, n. 4, p. 725–737, jul 2011. ISSN 1363755X.
- [100] BAVELIER, D.; HIRSHORN, E. A. I see where you're hearing: How cross-modal plasticity may exploit homologous brain structures. *Nature Neuroscience*, Nature Publishing Group, v. 13, n. 11, p. 1309–1311, 2010. ISSN 10976256.
- [101] NEVILLE, H. J.; LAWSON, D. Attention to central and peripheral visual space in a movement detection task. III. Separate effects of auditory deprivation and acquisition of a visual language. *Brain Research*, v. 405, n. 2, p. 284–294, mar 1987. ISSN 00068993.
- [102] Hong Lore, W.; SONG, S. Central and peripheral visual processing in hearing and nonhearing individuals. *Bulletin of the Psychonomic Society*, Springer-Verlag, v. 29, n. 5, p. 437–440, may 1991. ISSN 00905054.
- [103] RAICHLE, M. E.; RAICHLE, M. E. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nature Reviews Neuroscience*, v. 2, n. 10, p. 685–694, oct 2001. ISSN 14710048.
- [104] SHULMAN, G. L. et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 9, n. 5, p. 648–663, oct 1997. ISSN 0898-929X.

- [105] ANDREWS-HANNA, J. R. *The brain's default network and its adaptive role in internal mentation*. 2012. 251–270 p.
- [106] VOGT, B. A.; FINCH, D. M.; OLSON, C. R. Functional heterogeneity in cingulate cortex: The anterior executive and posterior evaluative regions. *Cerebral Cortex*, v. 2, n. 6, p. 435–443, 1992. ISSN 14602199.
- [107] BOTVINICK, M. M.; COHEN, J. D.; CARTER, C. S. *Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: An update*. 2004. 539–546 p.
- [108] HOLROYD, C. B. et al. When is an error not a prediction error? An electrophysiological investigation. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, v. 9, n. 1, p. 59–70, mar 2009. ISSN 1530-7026.
- [109] POSNER, M. I. et al. *The anterior cingulate gyrus and the mechanism of self-regulation*. 2007. 391–395 p.
- [110] RIDDERINKHOF, K. R. et al. *The role of the medial frontal cortex in cognitive control*. 2004. 443–447 p.
- [111] RUSHWORTH, M. F. et al. *Frontal Cortex and Reward-Guided Learning and Decision-Making*. [S.l.]: Cell Press, 2011. 1054–1069 p.
- [112] BECHARA, A.; DAMASIO, A. R. The somatic marker hypothesis: A neural theory of economic decision. *Games and Economic Behavior*, v. 52, n. 2, p. 336–372, aug 2005. ISSN 08998256.
- [113] BONTEMPI, B. et al. Time-dependent reorganization of brain circuitry underlying long-term memory storage. *Nature*, v. 400, n. 6745, p. 671–675, aug 1999. ISSN 00280836.
- [114] FRANKLAND, P. W. et al. The Involvement of the Anterior Cingulate Cortex in Remote Contextual Fear Memory. *Science*, v. 304, n. 5672, p. 881–883, may 2004. ISSN 00368075.
- [115] TAKASHIMA, A. et al. Declarative memory consolidation in humans: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 103, n. 3, p. 756–761, jan 2006. ISSN 0027-8424.

- [116] EUSTON, D. R.; GRUBER, A. J.; MCNAUGHTON, B. L. *The Role of Medial Prefrontal Cortex in Memory and Decision Making*. 2012. 1057–1070 p.
- [117] NEVILLE, H. J. et al. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects: Biological constraints and effects of experience. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 95, n. 3, p. 922–929, feb 1998. ISSN 0027-8424.
- [118] NEWMAN, A. J. et al. Prosodic and narrative processing in American Sign Language: An fMRI study. *NeuroImage*, NIH Public Access, v. 52, n. 2, p. 669–676, aug 2010. ISSN 10538119.
- [119] NEWMAN, A. J. et al. The Influence of Language Proficiency on Lexical Semantic Processing in Native and Late Learners of English. *Journal of Cognitive Neuroscience*, NIH Public Access, v. 24, n. 5, p. 1205–1223, may 2012. ISSN 0898-929X.
- [120] SERGENT, J.; OHTA, S.; MACDONALD, B. Functional neuroanatomy of face and object processing: A positron emission tomography study. *Brain*, v. 115, n. 1, p. 15–36, feb 1992. ISSN 00068950.
- [121] DOPKE, S. *Bilingualism : language and cognition*. [S.l.]: Cambridge University Press, 2000. 209–226 p. ISSN 1366-7289.
- [122] ALLEN, J. S. et al. Morphology of the Insula in Relation to Hearing Status and Sign Language Experience. *Journal of Neuroscience*, NIH Public Access, v. 28, n. 46, p. 11900–11905, nov 2008. ISSN 0270-6474.
- [123] VIÑAS-GUASCH, N.; WU, Y. J. The role of the putamen in language: a meta-analytic connectivity modeling study. *Brain Structure and Function*, v. 222, n. 9, p. 3991–4004, dec 2017. ISSN 18632661.
- [124] JAPEE, S. et al. A role of right middle frontal gyrus in reorienting of attention: a case study. *Frontiers in Systems Neuroscience*, Frontiers Media SA, v. 9, p. 23, 2015. ISSN 1662-5137.

- [125] GEDAY, J.; GJEDDE, A. Attention, emotion, and deactivation of default activity in inferior medial prefrontal cortex. *Brain and Cognition*, v. 69, n. 2, p. 344–352, mar 2009. ISSN 02782626.
- [126] AMODIO, D. M.; FRITH, C. D. *Meeting of minds: The medial frontal cortex and social cognition*. 2006. 268–277 p.
- [127] BAVELIER, D.; DYE, M. W.; HAUSER, P. C. *Do deaf individuals see better?* [S.l.]: NIH Public Access, 2006. 512–518 p.
- [128] NIEUWENHUYIS, R. The insular cortex. A review. *Progress in Brain Research*, v. 195, p. 123–163, 2012. ISSN 00796123.
- [129] BUTTI, C.; HOF, P. R. The insular cortex: a comparative perspective. *Brain Structure and Function*, v. 214, n. 5-6, p. 477–493, jun 2010. ISSN 1863-2653.
- [130] OH, A.; DUERDEN, E. G.; PANG, E. W. The role of the insula in speech and language processing. *Brain and Language*, v. 135, p. 96–103, aug 2014. ISSN 10902155.
- [131] KASSUBEK, J.; HICKOK, G.; ERHARD, P. Involvement of classical anterior and posterior language areas in sign language production, as investigated by 4 T functional magnetic resonance imaging. *Neuroscience Letters*, v. 364, n. 3, p. 168–172, jul 2004. ISSN 03043940.
- [132] PROKSCH, J.; BAVELIER, D. Changes in the Spatial Distribution of Visual Attention after Early Deafness. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 14, n. 5, p. 687–701, jul 2002. ISSN 0898-929X.
- [133] CODINA, C. et al. Deaf and hearing children: A comparison of peripheral vision development. *Developmental Science*, v. 14, n. 4, p. 725–737, jul 2011. ISSN 1363755X.
- [134] CODINA, C. J. et al. Peripheral visual reaction time is faster in deaf adults and British Sign Language interpreters than in hearing adults. *Frontiers in Psychology*, Frontiers Media SA, v. 8, n. FEB, p. 50, 2017. ISSN 16641078.

- [135] KIM, D. J. et al. Alterations of white matter diffusion anisotropy in early deafness. *NeuroReport*, v. 20, n. 11, p. 1032–1036, jul 2009. ISSN 09594965.
- [136] BOTTARI, D. et al. Enhanced reactivity to visual stimuli in deaf individuals. *Restorative Neurology and Neuroscience*, v. 28, n. 2, p. 167–179, 2010. ISSN 09226028.
- [137] MIAO, W. et al. Altered White Matter Integrity in Adolescents with Prelingual Deafness: A High-Resolution Tract-Based Spatial Statistics Imaging Study. *American Journal of Neuroradiology*, v. 34, n. 6, p. 1264–1270, jun 2013. ISSN 0195-6108.
- [138] KIM, E. et al. Morphological brain network assessed using graph theory and network filtration in deaf adults. *Hearing Research*, v. 315, p. 88–98, sep 2014. ISSN 18785891.
- [139] PINOTSIS, D. A. et al. Anatomical connectivity and the resting state activity of large cortical networks. *NeuroImage*, Academic Press, v. 65, p. 127–138, jan 2013. ISSN 10538119.
- [140] NOBRE, A. C.; PLUNKETT, K. *The neural system of language: Structure and development*. 1997. 262–268 p.
- [141] GOLDFELD, M. *A criança surda: linguagem e cognição numa perspectiva sociointeracionista*. [S.l.: s.n.], 1997. 169 p. ISBN 8585689331.
- [142] DIZEU, L. C.; CAPORALI, S. A. A língua de sinais constituindo o Surdo como sujeito. In: *Educação e Sociedade*. [S.l.: s.n.], 2005. p. 139.
- [143] SKLIAR, C. *Educação & exclusão: abordagens sócio-antropológicas em educação especial*. Porto Alegre: [s.n.], 1997. 153 p.
- [144] da Costa Levy, C. C. A.; SIMONETTI, P. *O surdo em si maior*. [S.l.]: Roca, 1999. ISBN 9788572412865.
- [145] CAPOVILLA, F. et al. Processos logográficos, alfabéticos e lexicais na leitura silenciosa por surdos e ouvintes. *Estudos de Psicologia (Natal)*, Estudos de Psicologia (Natal), v. 10, n. 1, p. 15–23, apr 2005. ISSN 1413-294X.

- [146] CORINA, D. P. et al. Language Lateralization in a Bimanual Language. *Journal of Cognitive Neuroscience*, v. 15, n. 5, p. 718–730, jul 2003. ISSN 0898-929X.
- [147] STOKOE, W. C.; MARSCHARK, M. Sign language structure: An outline of the visual communication systems of the american deaf. *Journal of Deaf Studies and Deaf Education*, v. 10, n. 1, p. 3–37, 2005. ISSN 10814159.
- [148] KUHL, P. K. A new view of language acquisition. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, National Academy of Sciences, v. 97, n. 22, p. 11850–11857, oct 2000. ISSN 0027-8424.
- [149] ASSEMLAL, H.-E. et al. Recent advances in diffusion MRI modeling: Angular and radial reconstruction. *Medical image analysis*, v. 15, n. 4, p. 369–96, aug 2011. ISSN 1361-8423.

DOCUMENTOS COMPLEMENTARES AO ESTUDO

Lista de documentos e textos relacionados ao estudo

Abaixo se encontram os seguintes documentos em anexo:

- Termo de Outorga para Pesquisa em Humanos disposto pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, junto ao parecer da Comissão de Pesquisa da mesma unidade.
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TLCE) utilizado neste estudo.
- Trabalhos publicados e aceitos para apresentação em eventos científicos, nacionais e internacionais.

Vale dizer que os mesmos documentos se encontram no CD entregue a vocês.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Conectividade estrutural e rede de modo padrão em surdos profundos

Pesquisador: Karolyne Dell Ducas

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 47512415.3.0000.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.286.132

Apresentação do Projeto:

O projeto intitulado Conectividade estrutural e rede de modo padrão em surdos profundos visa avaliar o funcionamento cerebral do cérebro em repouso e da adaptação da rede padrão em indivíduos surdos profundos. Para tal serão utilizadas duas técnicas de imagens por ressonância magnética com objetivos definidos: fMRI para a obtenção de dados a respeito do funcionamento cerebral em seu estado de repouso basal e imagem ponderada por tensor de difusão (Diffusion Tensor Imaging, DTI), a fim de se determinar as conexões neuronais estruturadas e evidenciadas por conexões entre giros adjacentes. Aqui os mapas de conectividade e ativação neuronal obtidos serão comparados com os achados definidos para sujeitos ouvintes normais.

Objetivo da Pesquisa:

- 1-Identificar o padrão de conectividade funcional do cérebro através da modulação de seu funcionamento padrão em repouso sobre indivíduos surdos profundos;
- 2-Identificar o padrão de conectividade estrutural através de imagens por tensor de difusão, comparando a força das conexões cerebrais conforme variam os níveis de ativação BOLD relacionados às áreas de ativação da rede de modo padrão.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os métodos utilizados não utilizam contraste endovenoso, apeans campo magnético que não apresenta riscos além do desconforto de permanecer 30 minutos dentro da máquina de RNM. Os

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

pesquisadores se comprometem a manter os dados pessoais dos pacientes em sigilo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Serão convidados a participar do estudo 20 sujeitos, pertencentes a ambos os sexos. Como critério de inclusão serão considerados indivíduos maiores de 18 anos que apresentem surdez do tipo sensorineural (SN), de grau profundo bilateralmente (limiares audiométricos tonais acima de noventa e um dBNA para as frequências de 500, 1000 e 2000Hz). Apenas serão incluídos no estudo indivíduos que apresentem surdez pré-lingual

ou manifestada até os três anos de idade, sendo que todos serão convidados a assinar o termo de consentimento livre e esclarecido aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCRP, tendo a liberdade de aceitar ou não participar dessa pesquisa, podendo a qualquer momento retirar-se do estudo sem que isso acarrete qualquer prejuízo ou dano a ele. Os sujeitos de pesquisa serão submetidos por um tempo total de 30 minutos de exame de Ressonância Magnética Nuclear. Quanto a forma de comunicação dos indivíduos, serão selecionados aqueles que se comuniquem por meio de Língua de Sinais Brasileira (LIBRAS) ou bilinguismo (Surdos sinalizadores em Libras e oralizados em Língua Portuguesa). Sempre que se fizer necessário, as informações serão traduzidas com o auxílio de intérprete em Libras. Serão excluídos do estudo indivíduos que apresentem alguma contraindicação para a realização do exame por ressonância magnética (artefatos metálicos, implante eletrônico, suspeita de gravidez, claustrofobia, tatuagem recente) e comprometimentos neurológicos, psicológicos, cognitivos perceptíveis ou de qualquer outra natureza que possam ser limitantes à execução do exame. Os dados de sujeitos ouvintes serão adquiridos de forma retrospectiva a partir do banco de imagens do Centro de Imagens e Física Médica do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto. Os exames a serem realizados, tanto em fMRI e DTI, não fazem uso de contraste e radiação ionizante, logo não são prejudiciais a saúde do indivíduo participante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Houve as correções sugeridas no TCLE que agora encontra-se em conformidade com as leis vigentes.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o projeto de pesquisa versão 2 de 17/08/2015, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 3 de 09/10/2015, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.286.132

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_457315.pdf	09/10/2015 19:11:59		Aceito
Outros	Carta_resposta_09_Outubro_2015.pdf	09/10/2015 19:10:42	Karolyne Dell Ducas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao3.pdf	09/10/2015 19:09:31	Karolyne Dell Ducas	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_DMN_versao2_17Agosto2015.pdf	18/08/2015 12:44:23	Karolyne Dell Ducas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao2_17Agosto2015.pdf	18/08/2015 12:42:23	Karolyne Dell Ducas	Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	12/08/2015 20:52:32	Karolyne Dell Ducas	Aceito
Outros	Carta_resposta_12Agosto2015.pdf	12/08/2015 20:52:07		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	23/07/2015 14:40:03	Karolyne Dell Ducas	Aceito
Outros	Orçamento Financeiro Detalhado do Projeto.docx	23/07/2015 14:39:29		Aceito
Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	01/06/2015 17:11:05	Karolyne Dell Ducas	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.pdf	01/06/2015 17:01:39		Aceito
Outros	UPC_Assinado.pdf	01/06/2015 17:00:17		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj_DMN_v5.pdf	23/04/2015 15:13:50		Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DE
RIBEIRÃO PRETO DA USP -

Continuação do Parecer: 1.286.132

Outros	PB_XML_INTERFACE_REBEC.xml	29/01/2015 14:37:15	Karolyne Dell Ducas	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto_Assinada_Karol.pdf	29/01/2015 14:34:29		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_UsoBancoImagens_Karol.pdf	23/01/2015 12:12:04		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRÃO PRETO, 19 de Outubro de 2015

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3633-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

Ribeirão Preto, 07 de MAIO de 2015.

Ilustríssima Senhora
Profª. Drª. Márcia Guimarães Villanova
MD. Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Do HCFMRP e da FMRP-USP

Senhora Coordenadora,

Encaminho em anexo o projeto de pesquisa intitulado
CONECTIVIDADE ESTRUTURAL E REDE DE MODO PADRÃO EM SURDOS
PROFUNDOS, juntamente com a documentação necessária para avaliação ética deste
Comitê.

O projeto de pesquisa acima mencionado será desenvolvido no
departamento de DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA.

Informo também que o pesquisador responsável e orientador
possuem currículo Lattes.

O orçamento do presente projeto foi analisado pela equipe técnica da
UPC antes da submissão ao Comitê e foi APROVADO.

Atenciosamente,

JORGE ELIAS JÚNIOR
Prof. Dr. Jorge Elias Júnior
Professor Doutor do Departamento de Clínica Médica
Centro de Ciências das Imagens e Física Médica
HCFMRP-USP

KAROLYNE DELL DUCAS

De acordo:

Prof. Dr. Margaret de Castro
Chefe do Departamento de Clínica Médica

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Carimbar e Assinar

Prof. Dr. Antonio Carlos dos Santos
Coordenador do Centro de Ciências
das Imagens e Física Médica
HCFMRP-USP

Chefe do Ambulatório/Laboratório
Carimbar e Assinar

Obs.: Caso algum chefe possua vínculo com a pesquisa, deverá ser solicitada assinatura do suplente.
Após assinatura em todos os campos, digitalizar toda a documentação do check list e encaminhar ao CEP via Plataforma Brasil.

HC - Campus Universitário
Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP

UNIDADE DE PESQUISA CLÍNICA
Fone (16) 3602-2632 FAX: 3602-2962

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Este documento é um termo de consentimento, no qual são abordadas todas as informações sobre o estudo abaixo. Sinta-se à vontade para fazer perguntas; caso concorde em participar, por favor, assine.

Antes de receber as informações sobre o estudo, é importante tomar conhecimento das seguintes condições:

- A sua participação é completamente voluntária.
- Fica esclarecido que neste estudo não será oferecido qualquer tipo de ressarcimento de despesas, como auxílio financeiro para custeio de alimentação e/ou transporte.
- Você é livre para decidir ou não participar do estudo quando quiser sem perder o direito de receber os cuidados médicos de rotina ou quaisquer outros benefícios aos quais tenha direito na assistência médica regular na clínica habitual qualquer que seja sua decisão.

Você está sendo convidado a participar do Projeto de Pesquisa **“Conectividade estrutural e rede de modo padrão em Surdos profundos”**, que tem como finalidade observar e analisar como se manifesta a organização do cérebro em estado de repouso por meio de imagens por Ressonância Magnética. O resultado desse estudo poderá ajudar os pesquisadores a conhecer os processos adaptativos de indivíduos privados de estímulos sonoros e entender a adaptação cerebral em humanos. Fui devidamente informado que o aparelho de Ressonância Magnética utilizado nesse estudo foi aprovado pela *“Food and Drug Administration (FDA)”*, não ocasionando nenhum dano a minha saúde.

O que será feito

Se decidir participar, eu serei colocado deitado de barriga para cima em um tubo de metal em forma de imã (máquina de ressonância magnética). Essa máquina de ressonância magnética produz um campo magnético que passa por meio do meu corpo sem desordenar ou prejudicar nenhuma parte dele. Nada disso será sentido e não estará fazendo nenhum mal a minha saúde. O campo magnético gerado pela máquina não possui qualquer tipo de radiação que seja prejudicial a minha saúde e não causará nenhum tipo de dano ao meu organismo. Além disso, para a realização deste exame, não será necessária a ingestão de contraste. Durante o exame, eu serei orientado a manter-me o mais imóvel possível em uma posição confortável, permanecer acordado, de olhos abertos e não pensar em nada específico.

A permanência na máquina será por um período aproximado de 30 minutos. Eu poderei ser retirado a qualquer momento se sentir algum desconforto, no qual tenho total liberdade para contactar o responsável técnico no momento do exame. Dependendo da roupa que estiver usando posso ser pedido a utilizar um roupão do hospital para garantir meu conforto e não gerar nenhum artefato na aquisição das imagens. Tenho ainda direito de recusar-me a realizar o exame a qualquer momento, mesmo após a assinatura desse termo de consentimento. Tenho a segurança que eu

não serei identificado (a), de que meu nome não poderá ser usado em apresentações, preservando assim minha privacidade. Fui informado que se eu tiver alguma dificuldade em leitura ou apresentar alguma dificuldade visual, ou qualquer outra dificuldade que impeça o entendimento do termo, o pesquisador ou o meu acompanhante o lerá para mim. Em qualquer hipótese o pesquisador me explicará cada item quantas vezes eu achar necessário. Declaro ainda que concordo com as condições que me foram apresentadas e que, livremente, manifesto a minha vontade em participar do referido Projeto de Pesquisa. Este termo foi obtido pela pesquisadora Karolyne Dell Ducas na ocasião do convite para participar da pesquisa e me foi concedida uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, contendo assinatura e rubrica, tanto minha quanto do pesquisador, em todas as páginas.

Nome do participante: _____

Assinatura: _____ Data _____

Nome da pesquisadora: _____

Assinatura: _____ Data _____

Caso haja qualquer dúvida, você poderá entrar em contato a qualquer momento com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto pelo telefone (16) 3602 2228, ou ainda pelo telefone da pesquisadora Karolyne Dell Ducas, (16) 98813 4103, a autora desse projeto.

Brain structural connectivity and functional default mode network in deafness

³Dell Ducas, K., ^{1,2}Senra Filho, A. C. da S., ¹Santos, A. C.

¹Department of Computing and Mathematics, University of Sao Paulo, Brazil.

²Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, Kings College London, UK.

³Department of Medical Clinics, Medicine School of Ribeirao Preto, University of Sao Paulo, Brazil.

Background. Recently, several studies addressed the neural plasticity to the language process in deafness [1,2,4]. Those studies discuss several aspects on the language processing, focusing in the American Sign Language. Due to the adaptation necessity in the language skill, some authors suggest that a structural and functional change also occurs in the deaf individual's brain [1]. However, the general functional and structural brain adaptation remains an open problem in deafness. In this study, we aim to evaluate the general functional (Default Mode Network - DMN) and structural connectivity changes caused by deafness.

Methods. 20 deaf individuals (age 25-45, 12 men, congenital deafness manifested until 3 years old and profoundly deafness in both ears), were recruited to a resting-state fMRI and DTI exams. The ground truth was based on a group of hearing individuals matched in age and sex. fMRI: head coil 8-channels, EPI, 200 volumes, 29 axial ascending slices of 4 mm 4 mm, 1,83 x 1,83 mm in-plane resolution, FOV=240x240 mm, FH=95 mm, TR/TE=2000/0 ms. DTI: 32 gradient directions, 1 b0 volume, 72 slices, 2 mm isotropic resolution, FOV=256x256 mm, TR/TE=8391/65 ms. The DMN network was obtained using ICA algorithm (FSL-MELODIC) and DTI connectivity matrices reconstructed on probabilistic tractography (FSL-PROBTRACKX). The DMN networks comparison follows a group-correlation analysis [5] and the DTI connectivity matrices were statistically (t-test) analysed using complex network indexes such as node degree, global efficiency and transitivity [3].

Results. The DMN networks showed differences in the brain regions related with the language process. In addition, the structural connectivity matrices presented a higher axonal concentration in the highlighted areas. The transitivity and global efficiency maintained the same levels as the hearing sample, which is expected since those metrics are related to cognition evaluation [3]. In contrast, the medial temporal cortex and PCC areas showed significant differences between the deaf and hearing sample ($p < 0.05$).

Discussion. Due to the language barriers, the deaf individual's brain had to adapt as a whole, which involves several different brain areas. Here, we verified that not only the auditory cortex had functional differences, but also structural changes were evidenced. The DMN network for the deaf group showed higher extension in the medial and posterior temporal cortex areas. Additionally, the axonal density also showed differences in the same areas affected in the DMN analysis.

Conclusion: In this study, it was verified the global functional and structural changes provided by the deafness, regarding the default mode network architecture. Furthermore, it was shown that the deaf individuals share the same cognitive capabilities as seen in hearing individuals, which reinforces the brain adaptation.

Key references:

- [1] D. Bavelier, C. Brozinsky, H. Neville, G. Liu, Impact of early deafness and early exposure to sign language on the cerebral organization for motion processing., 2001. doi:21/22/8931.
- [2] H.J. Neville, D. Bavelier, Neural organization and plasticity of language, Curr. Opin. Neurobiol. 8 (1998) 254–258. doi:10.1016/S0959-4388(98)80148-7.
- [3] M. Rubinov, O. Sporns, Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations, Neuroimage. 52 (2010) 1059–1069. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.10.003.
- [4] P. Kuhl, M. Rivera-Gaxiola, Neural substrates of language acquisition., Annu. Rev. Neurosci. 31 (2008) 511–534. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094321.
- [5] S.M. Smith, P.T. Fox, K.E. Watkins, R. Toro, A.R. Laird, C.F. Beckmann, Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest., Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 106 (2009) 13040–5. doi:10.1073/pnas.0905267106.

Figure SEQ Figura 1*
ARABIC 1: DMN
network in deafness
group. It is able to see a
higher extension of left
medial temporal lobe
(arrow)

Structural and functional brain connectivity highlights in neurosensorial profound deafness

Pedro Henrique Rodrigues da Silva¹, Antonio Carlos Santos Senra Filho², Karol Dell Ducas Senra³, Renata Ferranti Leoni¹, Luiz Otavio Murta Junior², and Antonio Carlos dos Santos³

¹Department of Physics, FFCLRP, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, ²Department of Computing and Mathematics, FFCLRP, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil, ³Department of Medical Clinics, FMRP, University of São Paulo, Ribeirão Preto, Brazil

Synopsis

The absence of auditory stimuli for a long period leads to modifications in brain structural and functional connectivity. However, the relationship between the brain changes and neurosensorial hearing loss is not fully clarified. In this study we considered a group of subjects with pre-lingual congenital deafness and analyzed their structural and functional connectivity. Our results suggest that auditory input deprivation not only alters the activity of sensory areas but also reshape the structural and functional organization of cognitive-related networks. These findings can be instructive to clinical practice.

Introduction and Purpose

Neurosensorial hearing loss (NHL) is a type of mild, moderate, severe, or total hearing loss that is due to alterations in the vestibulocochlear nerve, inner ear, or central processing centers of the brain¹. Although there are many hypothesized pathologies no cause is identified in most cases. Clinical assessment, audiometric testing, and MRI of brain and internal auditory canal are useful in confirming a diagnosis of NHL, evaluating hearing loss severity, and planning treatment². The absence of auditory stimuli for a long period leads to modifications in structural and functional connectivity³. However, the relationship between the brain changes and NHL is not clarified. If we know which brain functions are altered in people with NHL, we can design effective early rehabilitation training protocols to maintain brain functions.

Materials and Methods

Eighteen right-handed subjects with pre-lingual congenital deafness (comprehending those who presented a bilateral profound hearing loss (>90 dB) up to three years old), aged 18 to 45, of both sexes, with at least 10 years of scholar level, and fluent in Brazilian Sign Language (LIBRAS) were considered. Any subject who presents any neurological, psychological, cognitive or perceived cognitive deficit was not included. This group was matched in both sex and age using a retrospective image research database provided by the Center of Image Sciences and Medical Physics (CCIFM-FMRP). The study was approved by the Ethics in Research Committee.

Imaging acquisition was performed on a 3T Philips system using 32-channel head coil. For anatomical reference, images were acquired using a 3D T1-weighted GE sequence (TR/TE=7/3.1 ms, FA=8°, FOV=240x240 mm², 160 1-mm slices). Diffusion tensor imaging (DTI) was acquired following the clinical standards: EPI, 32 gradient directions covering the whole sphere, 72 axial images with 2mm isotropic resolution, FOV=256x256 mm, TR/TE=8391/65 ms, b-factor=1000 mm²/s. BOLD-fMRI images were acquired at resting-state using EPI, TR/TE=2000/30 ms, FA=90°, 31 4-mm slices, gap=0.5 mm, 320 repetitions.

DTI was pre-processed for motion and eddy correction (FSL-EDDY⁴), data outlier removal using spherical-harmonics interpolation assuming 2 fibers; structural connectivity matrix reconstruct by probabilistic tractography framework (FMRIB-FSL⁵). For BOLD-fMRI, SPM12⁶ and CONN⁷ toolbox were used. Functional connectivity (FC) template of 32 networks⁷ was applied in CONN software, where the Pearson correlation between the mean time series of each region was calculated (p-FDR<0.01). Furthermore, the same FC template was applied on the structural connectivity (SC) analysis, resulting in a structural analysis of the corresponding FC networks.

Results

Patient group showed widespread disruption in SC (Figure 1, Table 2) and FC (Figure 2, Table 3) when compared to control group. In general, the pattern disruption correlated with previous findings, with structural and functional reorganization of the brain including plasticity in the sensory cortex (visual occipital and sensorimotor networks) and changes in cognitive processing (dorsal attention (DAN), salience, language and default mode (DMN) networks).

Discussions

Results showed impaired SC in cerebellar network and its interactions. It is known that motor cortex and cerebellum are thought to be critical for sensorimotor learning in speech⁸. Previously reported, people with hearing impairments have balance and motor deficits due to concomitant damage to vestibular and cerebellar structures⁹. Additionally, cerebellar regions coupled with DAN are recruited in

visual working memory and attentional paradigms, while the coupled with DMN are suppressed during task performance¹⁰. This antagonistic relationship between the DAN and DMN extends to the cerebellum providing evidence for the active participation of cerebellar nodes in brain function. This functional finding correlates with structural findings in our study. Finally, visual and language SC disruption suggests that the use of sign language tracks important connection in deaf.

Deaf presented decreased FC when compared to controls between bilateral Salience.SMG and DMN.PCC. Salience and DMN are important for cognitive control¹¹. The absence in perception of auditory stimuli can change the alertness of salience and its relationship with DMN. Left language networks interactions suffered reduction in patient groups, while right language networks interactions increased. It is known that language is lateralized in the left hemisphere¹². This change is expected due to the different development of language in this group. Finally, the DMN.MPFC and FPN FC disruption is important: MPFC is part of the dorsal pre-frontal cortex and modulate social cognition and behavior, being involved in memory and decision making¹³.

Conclusion

Our results suggest that auditory input deprivation not only alters the activity of sensory areas but also reshapes the structural and functional organization of cognitive-related networks. Studying the SC and FC in patients with NHL will help us understand the changes in brain structure and function that occur after acoustic input deprivation, which could be instructive to clinical practice.

Acknowledgements

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.

References

1. Verbist, Berit M. "Imaging of Sensorineural Hearing Loss: A Pattern-Based Approach to Diseases of the Inner Ear and Cerebellopontine Angle." *Insights into Imaging* 3.2 (2012): 139–153. PMC.
2. Lyness, Rebecca C. et al. "Microstructural Differences in the Thalamus and Thalamic Radiations in the Congenitally Deaf." *Neuroimage* 100.100 (2014): 347–357. PMC.
3. Butler, Blake E., and Stephen G. Lomber. "Functional and Structural Changes throughout the Auditory System Following Congenital and Early-Onset Deafness: Implications for Hearing Restoration." *Frontiers in Systems Neuroscience* 7 (2013): 92. PMC.
4. Jesper L. R. Andersson and Stamatis N. Sotiropoulos. An integrated approach to correction for off-resonance effects and subject movement in diffusion MR imaging. *NeuroImage*, 125:1063-1078, 2016.
5. M. Jenkinson, C.F. Beckmann, T.E. Behrens, M.W. Woolrich, S.M. Smith. FSL. *NeuroImage*, 62:782-90, 2012
6. Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/
7. Whitfield-Gabrieli, S.; Nieto-Castanon, A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. , v. 2, n. 3, 2012.
8. Daniel R. Lametti, Harriet J. Smith, Phoebe Freidin, Kate E. Watkins. Cortico-Cerebellar Networks Drive Sensorimotor Learning in Speech. *bioRxiv* 177527; doi: <https://doi.org/10.1101/177527>.
9. Mahdi Majlesi, Nader Farahpour, Elaheh Azadian, Mahdi Amini, The effect of interventional proprioceptive training on static balance and gait in deaf children, In *Research in Developmental Disabilities*, Volume 35, Issue 12, 2014, Pages 3562-3567, ISSN 0891-4222.
10. Brissenden, James A. et al. "Functional Evidence for a Cerebellar Node of the Dorsal Attention Network." *The Journal of Neuroscience* 36.22 (2016): 6083–6096. PMC.
11. Putcha, Deepti et al. "Salience and Default Mode Network Coupling Predicts Cognition in Aging and Parkinson's Disease." *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS* 22.2 (2016): 205–215. PMC.
12. Gutierrez-Sigut, Eva et al. "Language Lateralization of Hearing Native Signers: A Functional Transcranial Doppler Sonography (fTCD) Study of Speech and Sign Production." *Brain and language* 151 (2015): 23–34. PMC.
13. McKlveen, Jessica M., Brent Myers, and James P. Herman. "The Medial Prefrontal Cortex: Coordinator of Autonomic, Neuroendocrine, and Behavioral Responses to Stress." *Journal of neuroendocrinology* 27.6 (2015): 446–456. PMC.