Vivian de Souza Sacomano Sakamoto

Estudo da variabilidade do efeito BOLD em ressonância magnética funcional em sistemas de 3Teslas

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

"Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)"

São Paulo
2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

ã reprodução autorizada pelo autor

Sakamoto, Vivian de Souza Sacomano
Estudo da variabilidade do efeito BOLD em ressonância magnética funcional em sistemas de 3Teslas / Vivian de Souza Sacomano Sakamoto. -- São Paulo, 2016.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.
Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Memória 3.Linguagem 4.Estudo multicêntrico 5.Reprodutibilidade dos testes 6.Análise de variância

USP/FM/DBD-354/16

"Por vezes sentimos que aquilo que fazemos não é senão uma gota de água no mar. Mas o mar seria menor se lhe faltasse uma gota."

(Santa Teresa de Calcutá)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Dino e Wilma: vocês são meus exemplos de amor ágape, honestidade, dedicação, garra. O que seria de mim sem vocês? Obrigada por me ensinarem, incentivarem, por me apoiarem na vida e no desenvolvimento deste trabalho.

Ao meu marido Rubens e minha filha Sophia, por cada momento, por cada ausência, por cada falha. Vocês me amaram e me fortaleceram em todos os momentos para que eu pudesse continuar nesta caminhada.

AGRADECIMENTO

Agradeço em primeiro lugar ao autor da existência, Aquele que permite que todas as coisas se concretizem, nosso único e verdadeiro Deus, me iluminou e ilumina o meu caminho.

Aos meus pais Dino e Wilma, minha imensa gratidão, vocês são tudo pra mim. Ao meu marido Rubens, pela paciência, incentivo e pelo amor que tens por mim; sempre te amarei. À minha filha Sophia, tão pequena, tão sábia. Obrigada filha por ter entendido minha ausência e me abraçar forte ao nos reencontrarmos e dizer: mamãe, quanto tempo! Aos meus irmãos Vanessa e Guilherme, pelo amor e compreensão de vocês e por muitas vezes suportarem meu mau humor. A minha irmã de coração Jaqueline (Jaque), quantas histórias, quantos diálogos, incentivos, carinho e abrigo. Aos meus sogros Kenji e Luiza, por muitas vezes estar ausente e mesmo cansada, sem dar a devida atenção em algumas fases, vocês me deram amor. Amo todos vocês.

Ao meu orientador Prof. Dr. Edson Amaro Júnior, cientista brilhante, que incentivou, confiou e não desistiu de mim. Obrigada por me ouvir, pela paciência, por me ver chorar, por me ensinar, orientar e me aconselhar.

Aos voluntários, por me ajudarem no estudo desse trabalho, dedicarem seu tempo para que esta investigação científica pudesse se concretizar.

Ao meu amigo Márcio Tadashi Mihara, exemplo de superação. Inicialmente um voluntário saudável; passou a voluntário excluído pelos critérios desse trabalho. Obrigada por me apoiar e acreditar em minha pesquisa.

Ao meu amigo Antônio Cesário Monteiro da Cruz Júnior, me ajudou e colaborou em todas as etapas desse trabalho. Esteve ao meu lado em todos os momentos. Sem você nada disso teria acontecido.

A minha querida amiga Silvia Batezati, com quem retornei à minha vida acadêmica.

A querida Ana Paula Valadares, pela presença e ajuda em muitos momentos dessa trajetória.

Ao meu amigo Paulo Rodrigo Bazán, esteve ao meu lado sempre que precisei.

A Profa. Dra. Paula Ricci Arantes e a Profa. Dra. Maria da Graça Morais Martin, por todas as sugestões e arguição no processo de qualificação para defesa desta tese.

Ao Prof. Dr. Jorge Issamu Kavakama (*in memoriam*), obrigada pelos ensinamentos e por me incentivar a voltar às pesquisas.

Ao Prof. Dr. Sérgio Keidi Kodaira, pelos ensinamentos na área de ressonância magnética em neurologia e por me apresentar ao meu orientador Dr Edson Amaro Júnior.

Aos amigos e colegas Cláudia Marote, Renata Guedes, Gilson Vieira, Prof. Dr. João Sato, Profa. Dra. Maria C. Garcia Otaduy, Dr Lucas Lessa, Katerina Lukasova, Khallil Taverna Chaim, Carlos Morais, Antônio Cesário M. da Cruz Júnior, Cibele G. De Luccas, Andrea Lima, Bruno Fraccino Pastorello, David M. da Conceição, Raimundo M Azevedo Neto, a querida Mariana Penteado Nucci: obrigada por tudo que me ensinou, principalmente na reta final, que sempre é uma eternidade e aos demais integrantes do Lim 44, lugar onde passei grandes momentos da minha vida acadêmica.

As instituições que aceitaram por meio de Comitês de Éticas em Pesquisa este projeto: Hospital Israelita Albert Einstein-HIAE, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-Instituto de Radiologia-HCFMUSP - InRad, Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Hospital Beneficência Portuguesa - BP. Hospital do Coração – Hcor, Hospital Sírio Libanês e ao Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – Icesp.

À Sra Lia de Melo Souza Neta, obrigada por toda explicação de cada formulário preenchido, cada assinatura requisitada, cada e-mail respondido.

À Sra Márcia Mitiko Yamada, Adelinda Arruda, Denise Sakamoto, Sra Mara da Silva, pessoas essências da vida acadêmica.

Ao departamento de radiologia, principalmente o setor de ressonância magnética, que contribuíram para a existência desse projeto.

Ao Dr. Sérgio Tufik pela oportunidade e confiança que me foi dada em aprender técnicas de ressonância magnética no Centro de Diagnóstico Brasil - SP.

Ao querido Décio Oda (tio D.), chefe, mestre, amigo; e ao amigo Gilson Bezerra; muito do que sei das técnicas de ressonância magnética, aprendi com vocês. Eternamente grata.

Aos meus amigos que me escutaram, mesmo não entendendo o que eu fazia. Obrigada Eliane Dias Guimarães pelo ouvido e ombro amigo.

Aos meus queridos irmãos da comunidade Tenda da Paróquia Santa Tereza de Ibitinga, que acreditaram e oraram por mim na reta final deste trabalho. Deus os abençoe sempre.

À equipe da clínica Ibimagem Diagnóstico por Imagem de Ibitinga, pelo apoio e incentivo no término deste trabalho.

Enfim, agradeço a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a minha jornada acadêmica.

Normalização adotada

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação. 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Siglas
Listas de Abreviaturas
Lista de Figuras
Lista de Tabelas
Resumo
Abstract

1. Introdução 02
   1.1 Princípios da Ressonância Magnética Funcional 03
   1.2 Estudos Multicêntricos de Ressonância Magnética Funcional 11
   1.3 Variabilidade em Ressonância Magnética Funcional 15
   1.4 Teste *Two Back* de Memória de Trabalho 17
   1.5 Teste de Geração de Palavras 21
2. Objetivos 26
   2.1 Geral 26
   2.2 Objetivos Específicos 26
3. Métodos 28
   3.1 Amostra de Indivíduos 28
   3.1.1 Critério de inclusão 28
   3.1.2 Critério de exclusão 29
   3.2 Instituições Participantes 30
   3.3 Paradigmas de RM funcional 33
      3.3.1 Equipamentos e sistemas 33
      3.3.2 Instrumento para estímulo 33
      3.3.3 Paradigma de memória e paradigma de linguagem 37
   3.4 Imagens de Ressonância Magnética 39
   3.4.1 Coleta de imagens funcionais de ressonância magnética 40
   3.4.2 Questionários e testes neuropsicológicos 40
   3.4.3 Logística para coleta de dados 46
   3.5 Análises de dados 49
      3.5.1 Avaliação Radiológica das imagens de Ressonância Magnética 49
      3.5.2 Análise das Imagens de Ressonância Magnética Funcional 49
      3.5.3 Análise da variação do sinal BOLD 51
   3.5.4 Análise Estatística e questionários 53
4. Resultados 55
   4.1 Indivíduos 55
   4.1.2. Imagens de Ressonância Magnética funcional de indivíduos 56

4.1.2.1 Paradigma de memória 58
4.1.2.2 Paradigma de Linguagem 61
4.1.2.3 Movimentação cefálica 64
4.1.2.4 Questionário SRQ-20 66
4.1.2.5 Questionário de Lateralidade Manual 66
4.1.2.6 Inventário de Beck 67
4.1.2.7 Escala VAMS 68
4.1.2.8 Questionário de avaliação após exame 68
4.2 Instituições 70
4.2.1 Paradigma de memória 71
4.2.1.2 Frequência de Resposta BOLD da Função de Memória entre as Instituições 74
4.2.2. Paradigma de Linguagem 75
4.2.2.2 Frequência de Resposta BOLD da Função de Linguagem entre as Instituições 78
4.2.3 Comparação de mapas de Ressonância Magnética funcional entre as instituições 79
4.2.3.1 Análise Comparativa do Paradigma de Memória 79
4.2.3.2 Análise Comparativa do Paradigma de Linguagem 81
4.2.4 Análises Conjuntas 82
4.2.4.1 Análise Conjunta da função de Memória 83
4.2.4.2 Análise Conjunta da função de Linguagem 84
4.3 Funções 85
4.3.1 Análise do Paradigma de Memória 86
4.3.2 Análise do Paradigma de Linguagem 88
4.3.3 Comparação de Frequência de Resposta BOLD entre as funções 89
5. Discussão 92
5.1 Indivíduos 93
5.2 Instituições 96
5.3 Funções 100
5.4 Limitações deste estudo 104
5.5 Perspectivas Futuras 105
6. Conclusões 108
7. Anexos 110
8. Referências Bibliográficas 154

Lista de Siglas

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
ANOVA	Análise de Variância, do inglês: *Analysis of Variance*
AP	Ântero-posterior
BDI	Inventário de Depressão de Beck, *do inglês: Beck Depression Inventory*
BOLD	Sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea, do inglês: *Blood Oxigenation Level Dependent*
BP	Hospital Beneficência Portuguesa
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa
CBHPM	Código Brasileiro Hierarquizado de Procedimentos Médicos
CInAPce Cérebro	Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o
D	Direita
E	Esquerda
EAH	Escala Analógica de Humor
EPI	Imagem Eco-Planar, do inglês *Echo Planar Imaging*
FA	Ângulo de excitação da amostra, do inglês: *Flip Angle.*
FEAT	Ferramenta do pacote FSL para Análises Estatísticas das Imagens de RMf, do inglês: *FMRI Expert Analysis Tool*
FFE	Campo de Eco Rápido, do inglês *Fast Field Echo*
FILM	Ferramenta do pacote FSL para Modelagem Linear do Sinal de RM, do inglês*: FMRIB's Improved Linear Model*
FLIRT	Ferramenta do pacote FSL para Registro Linear de Imagens, do inglês: *FMRIB's Linear Image Resgistration Tool*
fMRI	Imagem por Ressonância Magnética Funcional, do inglês: *functional Magnetic Resonance Image*

FMRIB	Centro de Ressonância Magnética Funcional do Cérebro da Universidade de Oxford, do inglês: *Centre for Functional MRI of Brain*
FOV	Campo de Aquisição, do inglês *Field of View*
FSL	Conjunto de Bibliotecas (pacote) com algoritmos desenvolvidos no FMRIB para análise de imagens de RMf, do inglês: *FMRIB Software Library*
GLM	Modelo Linear Generalizado, do inglês *General Linear Model*
GRE-EPI	Sequência de Pulsos para Imagem de Gradiente de Ecos - Eco Planar, do inglês: *Gradient Recalled Echo - Echo Planar Imaging*
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	Hemisfério Direito
HE	Hemisfério Esquerdo
HIAE	Hospital Israelita Albert Einstein
InRad	Instituto de Radiologia
IPL	Índice de Preferência Lateral
IL	Índice de Lateralidade
IR	Infra Vermelho, do inglês infra read
McFLIRT	Ferramenta de correção de movimento cefálico do pacote FSL, do ingles: *Motion correction using FMRIB´s Linear Registration Tool*
MINI	Entrevista Diagnóstica Padronizada Breve, do ingles: *Mini International Neuropsychiatric Interview*
MNI	Instituto Neurológico de Montreal, do inglês: *Montreal Neurological Institute*
Mc-RMf	Ressonância Magnética Funcional Multicêntrica
MPRAGE	Sequência de Pulso com Magnetização Preparada Rápida Gradiente-Eco, do inglês: *Magnetization Prepared-rapid Aquisicion Gradient Eco*

PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons, do inglês: *Positron Emission Tomography*
RF	Radiofrequência
RM	Ressonância Magnética
RMf	Ressonância Magnética Funcional
RS	*Resting State*
RSR	*Relação Sinal Ruído*
SPGR	Aquisição em Estado Estacionário, do inglês *Spoiled Gradient Recalled*
TE	Tempo ao Eco
TR	Tempo de Repetição
TUSS	Terminologia Única do Sistema de Saúde
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
VAMS	Escala Visual-Analógica de Humor, do inglês: *Visual Analog Mood Scale*
VBM	Morfometria baseada em *Voxel*, do inglês: V*oxel Based Morphometry*

Lista de Abreviaturas

Prof.	Professor
v	Volume
et al	e outros
Dr.	Doutor
Dra.	Doutora

Lista de símbolos

±	desvio-padrão
%	porcentagem
>	maior que
<	menor que
=	igual a
Hz	hertz
mm	milímetro
min	minutos
ms	milissegundos
msec	checar no texto
mT	militesla
O2	oxigênio
s	segundos
T	tesla

Lista de Figuras

Figura 1: Magneto do equipamento de RM PHILIPS 3.0T do HCFMUSP-/INRAD e da Bobina de crânio *Head Sense* de 8 canais (seta). Este equipamento e outro de mesmo modelo e marca instalado na UNICAMP foram utilizados para coleta dos dados. . 31

Figura 2: Magneto do equipamento de RM Siemens 3.0T e da Bobina de crânio *Head Matrix* de 12 canais (seta) instalado no HIAE e utilizado na coleta de dados deste estudo..... 32

Figura 3: Magneto do equipamento de RM GE 3.0T e da bobina de crânio de 8 canais (seta) instalado na BP e utilizado na coleta de dados deste estudo. 32

Figura 4- Sistema de resposta manual para o paradigma de memória (Zurc & Zurc, São Paulo, SP)..... 34

Figura 5: Projetor Multimídia utilizado na projeção dos estímulos de linguagem e memória para coleta de dados de RMf. 35

Figura 6: Tela semitransparente utilizada na projeção dos estímulos de linguagem e memória para coleta de dados de RMf. 36

Figura 7: Espelho Refletor fixado na bobina de 8 Canais, pelo qual os participantes puderam observar os estímulos projetados na tela semitransparente..... 36

Figura 8: Ilustração do desenho do paradigma de memória (*two-back*), um paradigma em bloco tipo AB, alternando controle (condição A) e tarefa (condição B). 37

Figura 9: Ilustração do desenho do paradigma de linguagem fluência verbal não falada, o voluntário foi instruído a pensar em um céu azul quando uma cruz ou asteriscos eram projetados (A) e em uma palavra que começasse com a letra projetada (B). 38

Figura 10: Fluxograma de participação dos sujeitos nas quatro instituições: o número mínimo de participantes por instituição foi de 6 e o máximo de 8 indivíduos. 56

Figura 11: Resposta BOLD em voluntários no paradigma de memória: áreas projetadas na superfície cortical considerando todos os exames que cada indivíduo realizou nas quatro instituições (reconstruções tridimensionais com software MRI3Dx; mapas de RMf limiarizados em Z>2.3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla). S1 a S10: colunas indicando cada um dos 10 indivíduos que participaram deste estudo; Fileiras de imagens trdimensionais mostrando visões superior, esquerda, direita, anterior e posterior do cérebro..... 59

Figura 12 Resposta BOLD em voluntários no paradigma de linguagem: áreas projetadas na superfície cortical considerando todos os exames que cada indivíduo realizou nas quatro instituições para (reconstruções tridimensionais com software MRI3Dx;mapas de RMf limiarizados em Z>2.3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla). S1 a S10: colunas indicando cada um dos 10 indivíduos que participaram deste estudo; Fileiras de imagens tridimensionais mostrando visões superior, esquerda, direita, anterior e posterior do cérebro. 61

Figura 13: Movimentação cefálica relativa e absoluta durante a realização dos paradigmas de memória e linguagem prévia à correção. Ordenadas: movimentação cefálica em mm; Abscissas: indivíduos que participaram deste estudo (S01-S10). 64

Figura 14: Pontuação na escala VAMS pelos indivíduos em cada instituição participante. Ordenadas: pontuação do fator; Abscissas: fatores da escala VAMS. 68

Figura 15: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de Memória nas instituições participantes. Abscissa: estruturas cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (Owen e Wesley) e com maior frequência de resposta em mapas de grupo (Z>2,3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada estrutura. 72

Figura 16: mapa de ativação da análise de grupo: levando em consideração a média dos sujeitos para o paradigma de memória nas instituições 1, 2, 3 e 4 73

Figura 17: Frequência de resposta BOLD nas Instituições durante a tarefa de memória. Abscissas: instituições participantes; Ordenadas: frequência simples (número de observações/total) nas regiões cerebrais com resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla) para cada voluntário. 75

Figura 18: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de Linguagem nas instituições participantes. Abscissa: estruturas cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (REF Price e Price) e com maior frequência de resposta em mapas de grupo (Z>2,3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada estrutura. 76

Figura 19: mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais ativadas na análise da média dos sujeitos para o paradigma de linguagem nas instituições 1, 2, 3 e 4. 77

Figura 20: Frequência de resposta BOLD nas Instituições durante a tarefa de linguagem. Abscissas: instituições participantes; Ordenadas: frequência simples (número de observações/total) nas regiões cerebrais com resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla) para cada voluntário. 78

Figura 21: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste com resposta BOLD maior nas instituições 2, 3 e 4 > instituição 1 no paradigma de memória (ANOVA: Z>2,3; p<0,01). 80

Figura 22: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste com resposta BOLD maior nas instituições 1, 2 e 3 > instituição 4 no paradigma de memória (ANOVA: Z>2,3; p<0,01). 81

Figura 23: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste com resposta BOLD na instituição 1 > instituições 2, 3 e 4 no paradigma de linguagem (ANOVA: Z>2,3; p<0,01). 82

Figura 24: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste para o paradigma de memória nos 4 instituições (azul: instituição 1, verde: instituição 2, amarelo: instituição 3 e vermelho: instituição 4 (GLM, Z> 1.96; p<0,01)..... 83

Figura 25: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste para o paradigma de linguagem nos quatro instituições. Azul: instituição 1; verde: instituição 2; amarelo: instituição 3 e vermelho: instituição 4 (GLM, Z>1.96; p<0,01)..... 84

Figura 26: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas na análise de conjunção, contraste condição ativa > controle do paradigma de memória nas instituições 1, 2, 3 e 4 (GLM, Z>1.96; p<0,01). 86

Figura 27: Resposta BOLD nas estruturas anatômicas durante a tarefa de memória em todos os testes aqui realizados. Ordenada: frequência simples de acordo com a presença de resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Abscissa: estruturas cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (Owen e Wesley); Barras em cor azul: hemisfério direito; barras em cor vermelha hemisfério esquerdo. 87

Figura 28: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas na análise de conjunção, contraste condição ativa > controle do paradigma de linguagem nas instituições 1, 2, 3 e 4. (GLM, Z>1.96; p<0,01) 88

Figura 29: Resposta BOLD nas estruturas anatômicas durante a tarefa de linguagem em todos os testes aqui realizados. Ordenada: frequência simples de acordo com a presença de resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Abscissa: estruturas cerebrais: regiões cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (Price, 2000 e Price, 2012); Barras em cor azul: hemisfério direito; barras em cor vermelha hemisfério esquerdo. 89

Figura 30: Comparação entre a resposta BOLD nas estruturas anatômicas durante a tarefa de linguagem e memória. Ordenada: frequência simples de acordo com a presença de resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Abscissa: funções cerebrais; traços horizontais mais largos: média; traços horizontais mais curtos: limites de 01 desvio-padrão; quadrados preenchidos: frequência individual de resposta de cada indivíduo na função de linguagem; triângulos preenchidos: frequência individual de resposta de cada indivíduo na função de memória. 90

Lista de Tabelas

Tabela 1: Descrição das principais características técnicas dos equipamentos de ressonância magnética com campo magnético de 3T utilizados neste projeto. B.P.: Beneficência Portuguesa. 31

Tabela 2: Pesos para marcação dos itens da escala analógica de humor..... 42

Tabela 3: Presença de resposta BOLD nos limites das estruturas anatômicas durante a tarefa de memória. Colunas S1-S10: voluntários; Estruturas cerebrais: regiões cerebrais com maior frequência de resposta no grupo; a presença de "x" indica que houve resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário. 60

Tabela 4: Presença de resposta BOLD nos limites das estruturas anatômicas durante a tarefa de linguagem. Colunas S1-S10: voluntários; Estruturas cerebrais: regiões cerebrais com maior frequência de resposta no grupo; a presença de "x" indica que houve resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário. 63

Tabela 5: A média de movimentos cefálicos para cada instituição durante a aquisição do paradigma de memória. S01-S10: voluntários do estudo; 1 a 4: instituições; ABS: movimentação absoluta em relação à primeira imagem da série; REL: movimentação relativa à média de posicionamento cefálica. 65

Tabela 6: A média de movimentos cefálicos para cada instituição durante a aquisição do paradigma de linguagem. S01-S10: voluntários do estudo; 1 a 4: instituições; ABS: movimentação absoluta em relação à primeira imagem da série; REL: movimentação relativa à média de posicionamento cefálica. 65

Tabela 7: Respostas dos indivíduos ao questionário SRQ-20 (*Self-Reported Questionnaire*) em cada instituição. As pontuações não chegaram ao ponto de corte..... 66

Tabela 8: Respostas dos indivíduos ao questionário B.D.I. (*Beck Depression Inventory*) em cada instituição. As pontuações não chegaram ao ponto de corte..... 67

Tabela 9: Avaliação do exame pós-experimento. Queixas dos voluntários em relação ao posicionamento do exame. (SIM: alguma queixa; NÃO: nenhuma queixa; -: não participou do exame). 69

Tabela 10: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de Memória nas instituições participantes. Colunas S1-S10: voluntários; Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário; N.P.: indivíduo não participou da aquisição na instituição. 74

Tabela 11: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de linguagem nas instituições participantes. Colunas S1-S10: voluntários; Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário; N.P.: individuo não participou da aquisição na instituição. 78

Tabela 12: referente à figura 11. (Resposta BOLD em voluntários no paradigma de memória). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas Montreal Neurological Institute - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 137

Tabela 13 referente à figura 12 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma de linguagem). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 139

Tabela 14: referente à figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 1). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 140

Tabela 15: referente à figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 2). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 141

Tabela 16 referente figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 3). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 143

Tabela 17 referente à figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 4). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 145

Tabela 18 referente à figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem, instituição 1) Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 145

Tabela 19 referente figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem, instituição 2). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 147

Tabela 20 referente figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem, instituição 3). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 147

Tabela 21 referente figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem: instituição 4). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 148

Tabela 22 referente à figura 21 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória: instituições 2 3 e 4> instituição 1). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 149

Tabela 23 referente à figura 22 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória: instituições 1, 2 e 3> instituição 4). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 150

Tabela 24 referente à figura 23 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem: instituições 1, 2 e 3> instituição 2). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 150

Tabela 25 referente à figura 26 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória: conjunção das quatro instituições). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 151

Tabela 26 referente à figura 28 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem: conjunção das quatro instituições). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z. 152

RESUMO

RESUMO

Sakamoto VSS. Estudo da variabilidade do efeito BOLD em ressonância magnética funcional em sistemas de 3Teslas [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

INTRODUÇAO: O mapeamento obtido pela imagem de ressonância magnética funcional (RMf) têm contribuído substancialmente para investigação da neurofisiologia e pato-fisiologia de maneira não invasiva em humanos. Entretanto, a variabilidade dos resultados ainda é alta e envolve não apenas variações individuais, mas instrumentais e dependem da função cerebral estudada. OBJETIVO: É avaliar como a variabilidade dos resultados é modulada por tipo de função estudada, indivíduos e instalações no Estado de São Paulo. MATERIAL E MÉTODOS: Estudamos indivíduos jovens saudáveis (variável indivíduo) submetidos a funções de memória e linguagem (variável função) e realizamos estudo em quatro locais (variável instituição). Mantivemos a mesma instrumentação de apresentação de estímulos em bloco, o gênero (masculino) dos participantes, a instrumentação de coleta de dados comportamentais, o campo magnético principal dos equipamentos de RM (3 teslas) e região (Estado de São Paulo). A coleta de dados foi realizada em equipamentos de RM de três fabricantes (GE, Philips e Siemens). A tarefa de linguagem envolveu paradigma de geração silenciosa de palavras: “pronunciar mentalmente” palavras que começassem com a letra apresentada visualmente, alternados com controle "pensar em céu azul". Na tarefa de memória (*two-back)* os voluntários foram orientados a memorizar sequência de letras e apertar o botão na caixa de resposta quando a letra apresentada fosse igual a letra apresentada dois estímulos previamente. Na tarefa de controle, os participantes foram instruídos a apertar o botão toda vez que letra 'X' fosse apresentada. RESULTADOS: A média das idades dos participantes foi de 33,1 anos, desvio padrão de 8,61 anos. Os resultados de imagem mostram áreas cerebrais semelhantes às encontradas na literatura para tarefa de memória e de linguagem. A variância da frequência de resposta BOLD esperada em regiões cerebrais clássicas nas funções de memória (0,091) e linguagem (0,053) não foi diferente (F-test: 1,71; p=0,21). Os indivíduos mostraram resposta BOLD com frequência que variou de 10% a 90% do total de áreas ativadas esperadas na tarefa de linguagem (média de 43%) e entre 0% a 89% na tarefa de memória (média de 42%). CONCLUSÃO: A análise entre as instituições mostrou que houve convergência dos achados principais, mas com variações de localização de agrupamentos de *voxels* para mesma tarefa e indivíduos. No geral observamos que cada uma destas três variáveis atua de forma independente nos resultados e que a maior parte da variabilidade dos dados vem de indivíduos, sendo menos decorrente de locais (instituição) ou de tarefa. Esta investigação trouxe evidências para prosseguir com estudo de outros parâmetros que possam explicar possíveis fontes de variabilidade do sinal ainda não investigadas.

Descritores: imagem por ressonância magnética; memória; linguagem; estudo multicêntrico; reprodutibilidade dos testes; análise de variância.

ABSTRACT

Sakamoto VSS. BOLD effect variability in functional magnetic resonance imaging studies conducted in 3Teslas systems [Tese] São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2016.

INTRODUTION: Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has substantially enhanced our understanding of neurophysiology and pathophysiology in humans using noninvasive methods. However, the results are still highly variable and are not yet clear what is the contribution from individual subjects, methods, instrumentation or type of brain function under evaluation to this variability. OBJECTIVES: The aim of this study is to assess how and if the variability of the results is modulated by type of brain function investigated, individual subjects and institutions 3T MR systems installed in the State of São Paulo, Brazil. MATERIAL AND METHODS: We studied healthy young subjects (variable: individual) using memory and language functions (variable: function) and conducted study at four sites (variable: site). Other possible sources of variance were maintained constant across data acquisition sessions: instruments used to present stimuli in block-design task fMRI, gender (males only), main magnetic field of MRI system (3 Tesla) and the area (cultural background) was restricted to the Sate of São Paulo. Data collection was performed in MRI equipment from three manufacturers (GE, Philips and Siemens). The fMRI language task was a silent word generation paradigm: subjects were instructed to "pronounce mentally" words that begin with the letter presented visually - alternating with a control condition "think of blue sky". In the memory task (two-back) volunteers were instructed to memorize a sequence of letters and press the button in the answer box when the letter presented was the same as the letter presented two stimuli before the current. In the control task they were instructed to press the button every time a letter 'X' was presented. RESULTS: The mean age of participants was 33.1 years, with a standard deviation of 8.61 years. The results show similar brain network areas as those described in the literature for memory and language tasks. The variance of the BOLD response (frequency of activity detected in task-related brain classical areas) in the memory (0.091) and language (0.053) functions were not different (F-test: 1.71; $p = 0.21$). Individuals showed BOLD response frequency rate ranging from 10% to 90% in the expected areas activated by the language task (average 43%) and between 0% to 89% in memory task (mean 42%). CONCLUSION: The analysis targeting institutions showed a partial spatial convergence of the main findings, but we also found location variations of voxel clusters for the same task and individuals. Overall we observed that each of these three variables (subjects, task and site) operates independently and the results show that most of the data variability comes from individuals, and less due to site or task. This research has brought evidence to encourage future investigations using parameters others than those tested that could explain the variability.

Descriptors: magnetic resonance imaging; memory; language, multicenter study; reproducibility of result; analysis of variance

INTRODUÇÃO

1. Introdução

As imagens de ressonância magnética funcional (RMf) tem contribuído substancialmente para o estudo de encéfalos doentes e normais em humanos (Aguirre *et al.,* 1998). Esta técnica permite aquisição de imagens do corpo humano com vários níveis de resolução e com diversos modos de aquisição cada qual mostrando com mais detalhes algum tipo de tecido (Revett, 2011).

Há grande variabilidade na magnitude e distribuição espacial de áreas cerebrais identificadas em estudos de RMf. Estas variações estão associadas a diferentes tipos de equipamentos de RM, indivíduos e função testada, entre outros (Le e Hu 1997; Genovese *et al.,* 1997; Miezin *et al.,* 2000; Brannen *et al.,* 2001; Maitra *el al* 2002; Wei *et al.,* 2002). E, apesar de qualquer estudo de RMf ser influenciado, em maior ou menor grau, pela variabilidade da técnica, estes fatores estão presentes em particular em estudos multicêntricos (Casey *et al.,* 1998; Macgonigle *et al.,* 2000; Duann *et al.,* 2002). Desta maneira, com crescimento de pesquisas multicêntricas, uma tendência central, aumentou também a necessidade de aprofundar o conhecimento a respeito de fatores que influenciam a variabilidade dos resultados de RMf. Costafreda *et al* realizaram em nosso meio estudo multicêntrico em que se mostra que a variabilidade do sinal de RMf (tanto tamanho das áreas cerebrais quanto a intensidade de sinal) é principalmente devido à diferenças entre indivíduos que entre equipamentos de RMf. Estes resultados, entretanto, mostraram cerca de

6% de variabildade do sinal usando equipamentos de RM do mesmo fabricante (Costafreda *et al.,* 2007).

Esta tese de doutorado foi realizada com intuito de complementar e expandir as investigações anteriores neste tema, trazendo análise de três fontes de variabilidade de sinal de RMf, até o momento ainda não estudados em conjunto: equipamentos de 3T de diferentes fabricantes (instituição), tarefa de memória e linguagem (função) e grupo de voluntários saudáveis (indivíduos).

1.1 Princípios da Ressonância Magnética Funcional

Durante seus primeiros anos as imagens por ressonância magnética (RM) do cérebro humano foram concebidas de uso clínico baseado em estudo da neuroanatomia e neuropatologia (Lauterbur, 1973).

Com os anos e resultados de pesquisas em vários campos, as imagens de RM passaram por constante evolução. Em última análise transformaram a neurociência e ampliaram o uso clínico, de maneira que hoje é um método não invasivo capaz de avaliar a estrutura, função e a neuroquímica do cérebro humano (Brown *et al.,* 2016).

Em particular, uma das técnicas deste método causou grande impacto na neurociência, a partir da possibilidade de estudo da função cerebral: a RMf (Sue e Rosa, 2014).

Os primeiros trabalhos nesta área datados entre 1990 e 1993 (Ogawa *et al.,* 1990; Turner *et al.,* 1991) foram seguidos de aprimoramento de seus métodos a partir de outras técnicas, como a imagem eco planar (*EPI*). Esta técnica, descrita em 1977 permitia obter imagens de RM em menos de um segundo (Mansfield e Maudsley 1977) e com resolução espacial melhor que imagens de tomografia por emissão de pósitrons (PET), até então método de escolha para estudo da função cerebral. E como veremos em mais detalhes, estas imagens permitem a observação do aumento da oxigenação em capilares e veias resultante de aumento da ativação cerebral: efeito que foi chamado como sinal dependente do nível de oxigenação sanguínea (do inglês: *Blood Oxygenation Level Dependent* - BOLD*)* (Ogawa *et al.,* 1990). A seguir descrevemos este efeito em mais detalhes, uma vez que é a base para interpretação das imagens de RMf.

Em 1990, Ogawa *et al* descreveram o efeito BOLD em imagens de RM com técnica gradiente eco (GE) em cérebros de ratos com manipulação da pressão parcial de CO2 inspirado. O efeito fisiológico neste experimento foi que, com aumento do fluxo sanguíneo cerebral, o sangue venoso tornava-se mais oxigenado e a concentração parcial de desoxi-hemoglobina reduzida. Os autores observaram que o sinal no interior de veias e nos tecidos próximos a eles eram mais altos de acordo com aumento do fluxo e associado aumento parcial da concentração de oxi-hemoglobina (Ogawa *et al.,* 1990b).

Logo após esta descoberta, outros autores conduziram experimentos onde mudanças vasculares eram monitoradas em tempo real em cérebros de gatos modificando a concentração de oxigênio inalado, demonstrando progressivamente que a intensidade do sinal caia com o aumento da concentração de desoxi-hemoglobina (Turner *et al.,* 1991). Esses estudos sugeriram a possibilidade do mapeamento funcional do cérebro humano usando o sinal BOLD, uma vez que - até aquele momento apenas em animais - demostraram a mudança na oxigenação sanguínea produzida por um agente externo (CO2 e O2) (Kim e Urgubil, 1997). E esta base foi utilizada para planejar estudos realizados nos anos seguintes. Em dois estudos independentes (Ogawa *et al.,* 1992; Kwong *et al.,* 1992); foi demonstrado que mudanças intrínsecas na oxigenação sanguínea, aconteciam no estado fisiológico normal do cérebro associado com mudanças na atividade neural e que a resposta BOLD poderia ser usada para a produção de imagens de função cerebral dos seres humanos. A resposta BOLD relacionada à atividade neural aumenta por dois fenômenos distintos. O primeiro é que quando a hemoglobina, molécula que carrega o oxigênio no sangue, perde o oxigênio ela se torna desoxi-hemoglobina e segundo porque sua propriedade magnética muda e essa molécula se torna paramagnética, alterando a suscetibilidade magnética do sangue (Thulborn *et al.,* 1982; Logothesis, 2004).

As regiões do cérebro responsáveis pelo controle da região estimulada, durante o período de estimulação, recebem uma quantidade de fluxo sanguíneo maior que o necessário para suprir a demanda de oxigênio no tecido em período de repouso. Isto resulta num aumento

líquido no nível vascular de oxi-hemoglobina e numa diminuição de desoxi-hemoglobina. A desoxi-hemoglobina é paramagnética, fazendo com que num exame com relaxação T2 tenha uma diminuição de sinal. Menos desoxi-hemoglobina como resultado de um aumento no fluxo resulta num aumento no sinal (resposta BOLD). Embora, até o momento, não seja conhecida a relação quantitativa exata entre o sinal BOLD e a atividade neural, uma relação direta entre estes dois fenômenos já foi demonstrada (Pauling e Coryell 1936; Ogawa *et al.,* 1990; Ogawa *et al.,* 1993; Logothesis 2002).

Em 1992, o campo magnético, a sequência de pulso e outros procedimentos da técnica ainda não eram frequentemente usados quando Bandettini *et al*. usaram a técnica de EPI em equipamento de 1.5T para demostrar ativação em córtex motor primário, a área cerebral que controla movimentos voluntários. Com melhor conhecimento da resposta BOLD e introdução de diferentes formas de produção de ativação cerebral, além de desenvolvimento de técnicas estatísticas para pré-processamentos e analise dos dados, grande volume de informação foi acrescentado a respeito da fisiologia e patologia cerebrais por meio da RMf - inclusive utilizando campos magnéticos de maior intensidade (Huettel, 2009; Sue e Rosa 2014).

O desenvolvimento da RMf está fortemente baseado na resposta BOLD, sendo usada amplamente no mapeamento da função cerebral. A RMf tem excelente resolução espacial, comparada a técnicas (por exemplo, eletroencefalograma), resolução temporal relativamente alta, e

permite estudar o cérebro inteiro, tornando-se possível identificar todos segmentos de redes de áreas cerebrais envolvidas em uma tarefa particular (Sue e Rosa 2014).

Por ser método não invasivo, sem uso de radiação ionizante ou contrastes extrínsecos, juntamente com a crescente disponibilidade de aparelhos de RM e permitindo repetir as aquisições de imagens do mesmo indivíduo, esta técnica foi rapidamente adotada pela comunidade neurocientífica. Assim pesquisas sucessivas começaram a mostrar utilização da RMf em ampla gama de aplicações (Demb *et al.,* 1995; Huckins *et al.,* 1998; Demonet *et al.,* 2005; Amaro e Barker 2006; Arantes *et al.,* 2012; Brown *et al.,* 2016), desde a identificação de áreas cerebrais ativas durante a execução de tarefas sensório-motores à estudos da base neural de cognição e comportamento, e mais recentemente em análise de características de oscilação de sinal BOLD que levaram à identificação das redes em estado de repouso – *Resting State* (RS) (Sue e Rosa 2014).

Atualmente, o uso da RMf está bastante difundido mundialmente como ferramenta para avaliação de áreas associadas à diferentes paradigmas ou tarefas em funções cognitivas e resposta emocional, bem como estudo do cérebro em repouso, procurando identificar redes envolvendo áreas cerebrais síncronas e separadas em módulos específicos, na escala de tempo e espaço, como a rede de modo padrão (DMN). As modalidades chamadas de RMf baseadas em tarefas (*task-based fMRI)* foram as primeiras a serem descritas e nas quais a aquisição de imagens é feita em vários ciclos controlados de estimulação com

diferentes tarefas visando a obtenção de contrastes que permitam, na comparação das imagens, evidenciar componentes associados à resposta específica. Por exemplo, o pesquisador poderá obter imagens em momentos de movimentação manual simples, alternados com momentos de repouso; de maneira a obter áreas cerebrais com efeito BOLD maior durante a atividade manual em relação ao repouso. Estas áreas são identificadas, após uma série de processamentos computacionais e aplicação de métodos estatísticos variados para determinar as áreas do cérebro, como estando associadas à tarefa de interesse (Amaro e Barker 2006).

Em relação ao uso clínico, desde os primeiro anos este potencial tem sido explorado, principalmente em casos onde se pretende fazer o mapeamento pré-operatório de áreas eloquentes, inclusive com códigos para remuneração deste procedimento (Bobholz *et al.,*2007).

No Brasil, com a criação do banco de dados normativos para a população local, tornou mais próxima a utilização clínica da RMf (Martin, 2007). Em nosso país o uso da técnica para mapeamento pré-cirúrgico já faz parte do Código Brasileiro Hierarquizado de Procedimentos Médicos - CBHPM (Conselho Federal de Medicina, desde a 5a edição, em 2008) e é parte da Terminologia Única do Sistema de Saúde - TUSS, com código 4.11.01.04-9.

Há outros estudos que mostram outras possibilidades do uso clínico da RMf, incluindo substituir métodos invasivos como angiografia ou estimulação cerebral direta (Roessler *et al.,* 2005, Tie *et al.,* 2009).

Entretanto, nestes casos, a utilização clínica ainda não foi amplamente aceita pela comunidade médica (Bobholz *et al.,* 2007).

A intensidade do campo magnético principal é um grande determinante da sensibilidade da técnica para colher dados de RMf. E em particular com a aprovação de uso clínico de aparelhos de RM de três teslas (3T), a RMf ganhou grande impulso. Estas máquinas trazem vantagens pela maior relação sinal ruído (RSR), aumentando a sensibilidade do efeito BOLD à atividade neural, reduzindo artefatos descritos de baixa sensibilidade mais frequentes em estudos anteriores realizados com aparelhos de 1,5T (Beisteiner *et al.,* 2000, Kruger *et al.,* 2001, Krings *et al.,* 2001). Além disso, é possível utilizar o aumento da RSR para adquirir imagens com *voxels* isotrópicos de menores dimensões e consequente maior resolução espacial (Roessler *et al.,*2005).

Entretanto, é importante frisar que a RMf não permite detectar a atividade das regiões cerebrais em termos absolutos. Pode apenas detectar as diferenças na atividade cerebral entre as condições experimentais. Estas condições são definidas pelo experimentador, de maneira que durante a fase de aquisição de imagem por RMf, é solicitado ao paciente a execução de diversas tarefas para posteriormente realizar a análise do sinal de RMf durante a realização destas tarefas e sua comparação. Em relação ao desenho experimental - especificamente, a forma em que os indivíduos realizam as tarefas - o estímulo pode ser agrupado temporalmente em blocos ou apresentado apenas por curtos intervalos de tempo, chamados de eventos. Independente da maneira de apresentação temporal (bloco ou eventos), cada uma das condições é

repetida várias vezes podendo ser por vezes intercalada com períodos de repouso. A combinação das tarefas que o indivíduo realiza durante um experimento de RMf é chamado de paradigma. E, conforme já exposto, o desenho do paradigma pode ser em bloco, relacionado a eventos ou mesmo uma mistura dos dois (Amaro e Barker, 2006).

A estratégia de apresentação dos estímulos em blocos se baseia em manter um envolvimento cognitivo em uma atividade pela apresentação sequencial de estímulos dentro de uma condição, alternando esta condição com outros momentos (chamado de épocas), quando uma diferente condição é apresentada. A alternância de duas condições é conhecida como desenho em bloco AB. Esse desenho dominou os primeiros anos de experimentação da RMf, adotando a técnica de comparação das condições por subtração. Apesar de alguns pontos negativos, é um método que oferece dados robustos e com alto poder estatístico (Rombouts *et al.,* 1997 e 1998; Amaro e Barker *et al.,* 2006, Otten *et al.,* 2002).

O desenho relacionado a eventos tem como vantagem principal a habilidade de detectar variações de curtas durações na resposta hemodinâmica, permitindo uma caracterização temporal das mudanças do sinal BOLD (Buxton *et al.,* 2004). Tal método diminui artefatos causados por movimento, permite a randomização de outras condições apresentadas e torna possível a variação do tempo entre os estímulos, diminuindo o viés de predição do indivíduo de quando e o que ira

acontecer, mantendo o nível de atenção durante o experimento (Amaro e Barker, 2006).

1.2 Estudos Multicêntricos de Ressonância Magnética Funcional

Na data de escrita desta tese observou-se grande número de publicações científicas a respeito de RMf. Realizamos um levantamento bibliográfico em abril de 2016 utilizando como termos de busca as palavras "*fMRI*" ou "*functional MRI*" ou "*functional magnetic resonance imaging*", na base de dados *PubMed* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/instituições/entrez) e mostrou 41.986 artigos científicos. Destes, apenas uma minoria envolve dados colhidos em mais que uma instituição, equipamento ou amostra populacional numa análise observacional simples dos resultados.

Os estudos multicêntricos de ressonância magnética funcional (RMf-mc) oferecem várias vantagens sobre estudos de centro único e tem se tornado muito comum. O mais óbvio avanço em estudos multicêntricos é a capacidade de acumular grandes amostras de sujeitos de diversas distribuições demográficas. Sendo útil para estudar doenças raras e quando não for o caso estudos com grande número de sujeitos podem aumentar o poder estatístico necessário para análises estatísticas sofisticadas (Friedman *et al.,* 2006).

Estudos multicêntricos também são importantes para estudar diferenças decorrentes da utilização de sistemas de RM de fabricantes

distintos. Este tipo de análise permite investigar e possivelmente explicar discrepâncias de resultados publicados em desenhos experimentais semelhantes. Desta maneira, contribui para os pesquisadores esclarecendo como e quais fatores técnicos afetam, ou podem afetar, estudos de RMf (Friedman *et al.,* 2006).

Alguns estudos oferecem recomendações práticas para a concepção e execução de estudos de RMf-mc com base na experiência coletiva, por exemplo do grupo americano *Functional Biomedical Research Network Informatic (FBIRN)*. Vários estudos tem se baseado em referências desse grupo, tornando-se importante base de informação para desenho e condução de estudos multicêntricos com RMf (Glover *et al.,* 2012). A literatura atual contém artigos científicos que se concentram sobre o tema estudos multicêntricos utilizando da ressonância magnética funcional, mas em proporção bem menor em relação ao total de publicações com uso da técnica de RMf (Glover *et al.,* 2012). E neste sentido, realizamos levantamento bibliográfico em maio de 2016, na mesma base (*Pubmed*), que mostrou número de artigos relacionados com as palavras *"Multi-Center"* ou *"multisite"* e *"fMRI*" de 49 publicações. Apesar de tendência ao aumento deste número em anos recentes, este fato mostra a importância de realizarmos mais estudos multicêntricos.

Os primeiros exemplos de estudos de RMf-mc datam de 1998, quando Casey *et al*. e Ojemann *et al*. relataram que cerca de 8 sujeitos participaram da coleta de dados em quatro e dois locais, respectivamente. Ambos encontraram boa reprodutibilidade dos dados, mas nenhum

informou confiabilidade usando métodos formais de análise estatística (Brown *et al.,* 2011).

O primeiro estudo de reprodutibilidade em RM-mc, foi realizado por Vlieger *et al*., no qual 12 sujeitos saudáveis realizaram tarefas visuais em RMf, totalizando três sessões de coleta de dados em duas maquinas de RM de 1,5T de fabricantes diferentes (Vlieger *et al.,*2003). Para comparar padrões de ativação cortical associada com tarefas motoras manuais em imagens de RMf em equipamentos de campo magnético de 1,5 T e 3,0 T, Klaus *et al*. avaliaram 10 voluntários destros e saudáveis (8 homens e 2 mulheres com idade média de 35 anos). Os voluntários realizaram tarefas cognitivas que exigiam decisões motoras, decisões semânticas e lexicais e uma tarefa de fluência verbal. O resultado mostrou que o volume das áreas ativadas detectadas em ambos os sistemas foi de 1,3 vezes maior em 3,0T do que em equipamentos de 1,5T. Os pesquisadores concluíram que imagens de RMf em 3,0T permite detectar ativações adicionais em áreas corticais envolvidas em funções motoras complexas quando comparado com imagens de RMf de campo magnético de 1,5T (Klaus *et al.,*2005)

Em outro estudo multicêntrico, os dados foram colhidos em 10 equipamentos (nove lugares diferentes): cinco máquinas de RM de 1,5T, quatro de 3,0T e uma de 4,0T. Participaram do estudo cinco homens destros saudáveis. Os sujeitos realizaram tarefas sensório-motoras em bloco. Os efeitos observados nos diferentes campos magnéticos sugeriram que tanto em RM de 4,0T quanto de 3,0T foi significantemente

maior do que nas imagens de RM de 1,5T, produzindo mais ativação e menos variabilidade em termos de sensibilidade e especificidade (Zou *et al.,* 2005).

Nosso grupo, em um estudo multicêntrico em 2007, estimou a reprodutibilidade da RMf entre 5 equipamentos idênticos (mesmo fabricante) de 1,5T, em cinco locais diferentes. As imagens foram adquiridas enquanto os sujeitos realizavam tarefa motora simples (alternando toque dos dedos). Foram avaliadas duas variáveis: equipamentos de RM (instituição) e sujeitos usando análise de variância – ANOVA. Os resultados desse estudo indicaram que a variação na intensidade e volume das ativações, atribuídas na variabilidade entre os equipamentos foi pequena comparando à variação residual e sujeitos durante a realização da tarefa motora. Os autores sugeriram que o estudo da variabilidade entre os equipamentos seja um pré-requisito para estudos multicêntricos. Estes resultados, por outro lado, sustentam a viabilidade de estudos multicêntricos usando sistemas idênticos (Costafreda *et al.,* 2007).

Na presente proposta, o objetivo é avançar na avaliação de funções mais complexas e estimar a variabilidade intra-individual em cada local e entre exames de RMf em diferentes hospitais do Estado de São Paulo, incluindo os equipamentos do programa Cooperação Interinstitucional de Apoio a Pesquisas sobre o Cérebro (*CInAPCe*). Voluntários saudáveis foram submetidos a um mesmo paradigma, realizado com mesmo desenho e mesmas condições em quatro

instituições que possuem equipamentos de 3,0T: Hospital Albert Einstein-IIEP, Instituto de Radiologia-InRad-HCFMUSP, Hospital Universitário de Campinas – UNICAMP e Hospital Beneficência Portuguesa. Foram utilizadas três diferentes fabricantes de ressonância magnética: um da marca GE, dois da marca Philips e um da marca Siemens.

1.3 Variabilidade em Ressonância Magnética Funcional

Há alta frequência da variabilidade em magnitude, distribuição espacial e significância estatística dos mapas correspondentes nas imagens de RMf devido fatores que envolvem as diferenças nos equipamentos utilizados e diferentes sujeitos e locais (Wei *et al.,* 2004; Maitra *et al.,* 2002; Neumman *et al.,* 2003; Mcgonigle *et al.,* 2000). Entender os efeitos desses fatores é desejável, particularmente devido ao alto custo de exames de imagens e a complexidade do desempenho das tarefas (Zou *et al.,* 2005).

O cérebro pode engajar diferentes sistemas neurais para uma mesma meta comportamental e, portanto, mapas de ativação podem mostrar variabilidade interindividual como expressão do recrutamento sistemático de múltiplas redes distintas (Sugiura *et al.,* 2006).

Além disso, a atividade elétrica neuronal pode não apresentar a mesma resposta neurovascular em diferentes sujeitos. Por exemplo, a variação de ritmo alfa é considerada uma marca do cérebro em repouso. Em análise recente focada na variabilidade interindividual da correlação entre o ritmo alfa e o sinal BOLD em sete sujeitos observou-se que três

sujeitos mostravam correlação negativa entre o sinal BOLD e o ritmo alfa (8-12 Hz) em extensas áreas occipitais, frontais e parietais, confirmando achados anteriores (Gonçalves S I *et al.,* 2006).

Entretanto, em pequenas áreas talâmicas, o sinal BOLD foi positivamente correlacionado. Em outros dois sujeitos o padrão de correlação variou durante a aquisição; em outro sujeito, as variações BOLD foram observadas primariamente nos lobos frontais e temporais. Finalmente no último sujeito houve correlação positiva entre o sinal BOLD e ritmo alfa. Esses resultados sugerem que a relação entre o efeito BOLD varia entre sujeitos e, às vezes, até mesmo intra-sujeito (Gonçalves S I *et al.,* 2006).

A variabilidade devido a fatores demográficos é controversa e não está bem estabelecida. Um trabalho realizado em nosso grupo (Lukasova *et al.,* 2014) mostra que, em uma função de movimentação visual simples, a variação dos resultados de RMf entre brasileiros e alemães saudáveis é muito pequena. Isto pode indicar que, quando grupos de indivíduos são analisados em conjunto, ao menos em uma tarefa simples sem componente linguístico, a diferença cultural não parece ser importante determinador da variabilidade.

Neste trabalho utilizamos duas tarefas complexas envolvendo função de memória e linguagem, descritas a seguir.

1.4 Teste *two-back* de Memória de Trabalho

A memória de trabalho (MT) é um construto que tem sido estudado há mais de 50 anos, desde que foi mencionada por Miller, Galanter e Pribam em 1960. Em 1968, Atkinson e Shiffrin, propuseram a ideia da memória de curto prazo incentivando uma série de investigações sobre um sistema capaz de armazenar e manipular informações em curto período de tempo. Em contrapartida, Baddeley e Hitch (1974), opuseram-se a ideia de memória de curto prazo e referiram à MT como um sistema que compreende vários componentes, surgindo o modelo de memória de trabalho, enfatizando a importância funcional e não só a capacidade de armazenamento simples.

Uma vez que a MT é uma função cognitiva complexa e composta de vários componentes, seu conceito tem sido 'traduzido' de diversas maneiras. Um deles envolve a operação mental que manipula informações promovendo uma interface entre percepção, memória de longo prazo e comportamento (Baddeley, 2003). Entretanto, este conceito tem sido revisto por autores em publicações mais recentes, questionando sua validade frente a achados observacionais em diferentes experimentos, inclusive o próprio autor (Baddeley, 2009).

Apesar de não haver uma definição precisa e consensual na literatura, é possível notar certa concordância de que a MT compreende um conjunto de processos e seja então, um componente que integra várias operações cognitivas; desde a tomada de decisão em condições complexas até a capacidade de manter atenção seletiva (Baddeley, 1998;

Baddeley, 2009). Esta é a definição de memória de trabalho adotada nesta tese.

Para melhor avaliação da MT, muitas tarefas podem ser utilizadas, porém um paradigma vem recebendo atenção na literatura pela sua consistência de resultados e relativa facilidade de aplicação. Conhecido como paradigma *n-back*, é uma tarefa contínua de desempenho comumente usada na avaliação da neurociência cognitiva para medir parte da MT devido à exigência de atenção e memória para manter o estímulo alvo (Ragland *et al.*, 2002, Owen *et al.,* 2005; Karlsgodt *et al.,* 2011).

Esse paradigma foi descrito pela primeira vez por Wayner K. Kichner, 1958. Originalmente foi criado para avaliar mudanças na memória relacionadas à idade em reação ao tempo e desempenho de jovens, adultos e idosos (Kichner, 1958).

Tal tarefa tem sido utilizada por sua sensibilidade para a mensuração da MT, com diferentes objetivos de diagnóstico funcional, em várias áreas neurológicas e psiquiátricas (Bendfeeldt *et al.,* 2015).

Na tarefa *n-back*, o participante é exposto a uma sequência contínua de estímulos após serem instruído a identificar o estímulo apresentado uma, duas ou três ("n") posições anteriores a cada novo estímulo (*one-back*), (*two-back*), (*three-back*), respectivamente (Dobbs e Rule, 1989). O "n", portanto, representa o quão "longe anteriormente" o indivíduo precisa lembrar o estímulo. Por exemplo, em um "n=2", a resposta correta é uma repetição do estímulo que foi apresentado dois

estímulos antes do atual (Redick e Lindsey, 2013). Esta tarefa permite o armazenamento temporário e a manipulação *online* de informações para a realização de tarefas complexas como a compreensão, aprendizagem e raciocínio, além de tarefas mais simples (Baddeley, 1984, 2000; Owen *et al.,* 2005).

Padrões de ativação neural associada com o desempenho da tarefa n-back variam com o tipo de informações mantidas na memória (verbal ou espacial), bem com a dificuldade da tarefa: *0-back*, *1-back*, *2-back* (Smith e Jonides, 1998; Rottschy *et al.,* 2012).

A tarefa *n-back* é encontrada na literatura tanto na forma verbal (Dobbs e Rule, 1989, Gonçalves e Mansur, 2009) quanto na forma visual (Nyberg *et al.,* 2008) e auditiva (De Nardi *et al.,* 2013) e a partir de diferentes tipos de estímulos: imagens e faces (Brahambhatt, McAuley e Barch, 2008), números (Dobbs e Rule,1989; Nebes *et al.,* 2000) e no Brasil, há um estudo de adaptação da tarefa *n-back* realizado por Gonçalves e Mansur (2009), o qual utiliza palavras como estímulos.

Conforme levantamento bibliográfico realizado em maio 2016, o número de artigos relacionados às palavras "*n-back*" ou "*nback*" ou "*two back*" e "*fMRI*" em busca eletrônica no *Pubmed,* foi de 354 artigos, mostrando que esta tarefa é bastante aceita pela comunidade como um paradigma de memória de trabalho, sendo importante base para compreensão deste fenômeno.

Atualmente, estudos de memória com desenho experimental utilizando paradigmas de RMf em bloco ainda são maioria mas a literatura

inclui também paradigmas relacionados a eventos e outras abordagens (Redick e Lindsey, 2013; Jacola, 2014; Jiang *et al.,* 2015).

Em um estudo de meta-análise em estudos normativos de neuroimagem funcional, Owen e colaboradores (1995) incluíram 24 estudos e 668 coordenadas espaciais de regiões que tiveram resposta BOLD em paradigmas de MT. Esses artigos usaram paradigma *n-back* para o estudo da memória de trabalho. Regiões corticais foram ativadas de maneira consistente em todos os estudos: 1- córtex parietal posterior medial e bilateral, incluindo precuneus e lóbulo parietal inferior, 2- córtex premotor bilateral, 3-cortex premotor medial/cingulo dorsal, incluindo área motora suplementar, 4- córtex pré-frontal rostral bilateral ou polo frontal, 5- córtex pré-frontal dorsolateral bilateral, 6- córtex pré-frontal medial-ventrolateral bilateral ou opérculo frontal. Adicionalmente, na região medial do cerebelo também é observada área de resposta ao paradigma *n-back*. Ainda em estudo de meta-análise recente, o córtex pré-frotal lateral esquerdo é identificado como área envolvida na memória de trabalho (Wesley *et al*., 2014), tornando esta área possível alvo pra terapias de estimulação.

1.5 Teste de Geração de Palavras

A linguagem é, na opinião de vários autores, uma função complexa, constituída por um conjunto de processos que permite a comunicação. Trata-se da capacidade de armazenar, evocar e combinar símbolos numa permuta inesgotável (Brannem *et al.,* 2001, Price, 2000).

Conforme levantamento bibliográfico realizado em maio 2.016, o número de artigos relacionados às palavras "*language tasks*" e "*fMRI*" ou "*functional magnetic resonance imaging*" em busca eletrônica no *Pubmed,* foi de 30.507 artigos, destes 2.221 são de revisão da literatura, incluindo meta-análises.

Várias áreas cerebrais estão envolvidas no processamento da linguagem: área de *Broca*, área de *Wernicke (*regiões classicamente descritas como responsáveis pelo conhecimento, interpretação e associação das informações, especificamente a compreensão da linguagem*)*, giro supramarginal, giro angular e córtex auditivo primário.

O modelo neural mais popular da linguagem foi baseado nos escritos de Broca, de Wernicke e Lichtheim no final do século 19 e Geschwind em meados do século 20 (Broca de 1861; Wernicke, 1874; Lichtheim de 1885; Geschwind, 1965). Reconhecimento de fala auditivo foi localizado no córtex temporal posterior esquerdo (área de Wernicke); produção de fala (representações de palavra motor) foi localizada na região posterior esquerda do córtex frontal inferior (área de Broca); e reconhecimento visual de palavras foi localizado no giro angular esquerdo (Dejerine, 1891).

O principal uso diagnóstico da tarefa de linguagem em RMf inclui planejamento pré-cirúrgico para a identificação do hemisfério dominante na área da linguagem (Binder *et al.,* 1997) e localização da área da linguagem em relação à lesões cerebrais (Stippich *et al.,* 1997).

Comparada com técnicas tradicionais invasivas de mapeamento da área da linguagem, como o teste Wada, a RMf tem sido um avanço, por ser não invasiva, possiblidade de ser utilizada na avaliação pré-cirúrgica e de ser repetitiva em menos tempo e com menor custo (Tharin e Golby, 2007). Entretanto, existem dificuldades para se comparar os resultados de diferentes laboratórios devido a variabilidade nas imagens por RMf, que inclui o paradigma de linguagem, o desenho do experimento, apresentação do estímulo (visual ou acústico), comportamento (resposta falada ou não falada) e parâmetros de aquisição (Stippich *et al.,* 2007).

A evolução, otimização e padronização do método de RMf para a tarefa de linguagem é muito importante para um planejamento cirúrgico (Tie *et al.,* 2009). A escolha do desenho do paradigma de linguagem é controversa. Dois tipos de desenhos experimentais em RMf são os mais estudados: desenho em bloco e desenho relacionado a eventos. Desenho em bloco tem a vantagem da sua solidez (Brockway, 2000, Rombouts *et al.,* 1997), e alto poder estatístico (Friston *et al.,* 1999). O desenho relacionado à eventos tem seus estímulos discretos e de curta duração, são apresentados com tempo e ordem que podem ser aleatorizados, reduzindo efeitos de expectativa do sujeito, sendo menos sensível a movimentação cefálica (D'Esposito *et al.,*1999, Birn *et al.,* 1999).

Para investigar esta questão, Tie e colaboradores compararam desenhos da RMf em bloco e relacionados a eventos para o mapeamento da área da linguagem pré-cirúrgico (Tie *et al.,* 2009). Concluíram que no desenho relacionado a eventos permite a identificação de mais voxels ativados em áreas de linguagem, resultados esses que foram mais consistentes com os achados clínicos da função da linguagem de pacientes com tumor cerebral, sugerindo mapas de linguagem mais sensíveis (Tie *et al.,* 2009).

Brannen e colaboradores mostraram em estudo de RMf com paradigma de geração de palavras, a confiabilidade dos dados da RMf para identificar a área de Broca, concluindo que a técnica reproduziu os mapas da área de Broca com precisão e confiabilidade (Brannen *et al.,* 2001).

A anatomia da linguagem tem sido investigada com PET ou ressonância magnética há mais de 20 anos (Price, 2012) ler texto abaixo. Os primeiros estudos de RMf com tarefas de linguagem foram relatadas por McCarthy *et al.,* 1993, Hinke *et al.,* (1993), Binder *et al.,* (1994a, 1994b, 1995, 1996a, 1996b), Pugh *et al.,* (1996) and Small *et al.,* (1996). Os resultados forneceram resultados tranquilizadores, pois a RMf poderia replica os resultados achados com a técnica PET. McCarthy *et al.,* 1993 demostraram que gerações de palavras e relativa repetição, ativava o córtex frontal inferior e a região da insula anterior como previamente relatado em estudo usando PET (Petersen *et al.,* 1988; 1989), enquanto Binder *et al.,* 1994 e Dhankhar *et al.,* 1997 ilustraram aumento da taxa da

apresentação do estímulo simples resultou em aumento proporcional em ativação do lobo temporal superior bilateral, como previamente reportado usando PET (Wise *et al.,* 1991a, 1991b, Price *et al.,* 1992).

Como a RMf tornou-se mais disponível, estudos de imagem funcional com tarefas relacionadas à linguagem, podem ser realizados em crianças e mulheres em idade fértil que anteriormente haviam sido excluídas por causa do risco da radiação que envolve a técnica PET (Price *et al.,* 1992). Desta maneira, pode-se dizer que atualmente o estudo de processamento cerebral de linguagem é principalmente realizado por meio de experimentos de RMf (Price, 2012).

OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1 Geral

Avaliar a variabilidade da imagem de ressonância magnética funcional em 3 fatores: instituição, indivíduo e função.

2.2 Objetivos Específicos

1. Descrever e comparar as áreas cerebrais identificadas por RMf na função de memória e linguagem.
2. Descrever e comparar as diferenças de resposta BOLD dos resultados de atividade cerebral medida por RMf em cada fator: indivíduo, instituição e função.
3. Verificar qual a contribuição na variação de sinal BOLD de cada um dos fatores (indivíduo, instituição e função) em relação aos demais.

METÓDOS

3. Métodos

O presente estudo tem desenho multicêntrico, prospectivo, transversal e observacional. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP sob protocolo número 0588/08 (anexo A), no comitê de Ética e Pesquisa do HIAE sob protocolo número 09/1249 (anexo B), no comitê de Ética e Pesquisa da Universidade de Campinas (anexo C) e no comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Beneficência Portuguesa sob protocolo número 471-09 (anexo D).

3.1 Amostras de Indivíduos

O recrutamento foi realizado via contato pessoal e convites de pesquisadores das Instituições envolvidas. A população alvo deste estudo foi constituída por pesquisadores do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) e/ou das instituições parceiras neste projeto.

3.1.1 Critérios de inclusão:

- homens destros;
- idade entre 22 - 45 anos;
- sem antecedentes de doença neurológica;
- nível de educação formal superior completo;
- assinar termo de consentimento livre e esclarecido para participar do estudo.

3.1.2 Critérios de exclusão:

- voluntários com história de epilepsia, neurocirurgia, trauma craniano e implante de marca-passo;
- claustrofobia;
- voluntários com dependência química;
- quadros demenciais e psicóticos;
- estar fazendo uso de antidepressivos;
- doença orgânica grave não controlada que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, patologias digestivas, Diabetes Mellitus tipo I ou tipo II;
- tremor ou distonia em segmento cefálico que impossibilite estudo de RMf;
- preenchimento de qualquer critério de contra-indicação ao exame de RM (como por exemplo, marca-passo cardíaco, clipes de aneurismas intracranianos e implantes cocleares);
- presença de artefatos ortodônticos que causem distúrbios no campo magnético,
- presença de lesões em parênquima encefálico nas imagens estruturais do experimento. Faz-se exceção a discretas áreas puntiformes na substância branca, ou redução discreta do volume encefálico;
- qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio com dessa natureza, assim como voluntários que não aderem ou não cooperam;
- ingestão prévia recente de substâncias que potencialmente podem influenciar no efeito BOLD como cafeína e bebida alcoólica.

3.2 Instituições Participantes

Neste estudo foram adquiridas imagens de RMf em diferentes instituições do Estado de São Paulo, inclusive nos equipamentos do programa CInAPCe (Cooperação Interinstitucional para Apoio à Pesquisa do Cérebro) financiado pela FAPESP (Fundação de Apoio à Pesquisa do Estado de São Paulo) em São Paulo e Campinas.

Os voluntários selecionados foram submetidos a um mesmo conjunto de tarefas (descritas no item a seguir), realizado com mesmo desenho e mesmas condições em quatro instituições que possuem equipamentos de três teslas.

Foram realizados estudos nas seguintes instituições: Hospital Israelita Albert Einstein-HIAE, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-Instituto de Radiologia-HCFMUSP-InRad, Hospital Universitário da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP e Hospital Beneficência Portuguesa-BP. Destes, o HCFMUSP-InRad e UNICAMP são participantes do programa CiNAPCe da FAPESP. No total, tivemos três diferentes fabricantes de ressonância magnética: um da marca GE (*General Electric*), dois da marca Philips e um aparelho de ressonância da marca Siemens. As instituições envolvidas foram identificadas por números neste texto.

Foram utilizados três diferentes modelos de sistemas de ressonância magnética com mesmo campo magnético de três teslas. As características de cada equipamento e estão descritas na tabela 1.

Tabela 1: Descrição das principais características técnicas dos equipamentos de ressonância magnética com campo magnético de 3T utilizados neste projeto. B.P.: Beneficência Portuguesa.

MODELO, FABRICANTE (PAÍS)	GRADIENTE	*SLEW RATE*	BOBINA	INSTITUIÇÃO
SIGMA 750, General Electric Healthcare (USA)	40mT/m	150T/m/s	*Head* de 8 canais	Hospital São José (B.P.)
ACHIEVA, Philips Healthcare (Holanda)	40mT/m ou 80mT/m	100mT/m/s ou 200mT/m/s	*Head Sense de 8 canais*	HCFMUSP-InRad e UNICAMP
MAGNETOM Siemens Medical, (Alemanha)	45 mT/m	150mT/m/s	*Head Matrix* de 12 canais	HIAE

Figura 1: Magneto do equipamento de RM PHILIPS 3.0T do HCFMUSP-/INRAD e da Bobina de crânio *Head Sense* de 8 canais (seta). Este equipamento e outro de mesmo modelo e marca instalado na UNICAMP foram utilizados para coleta dos dados.

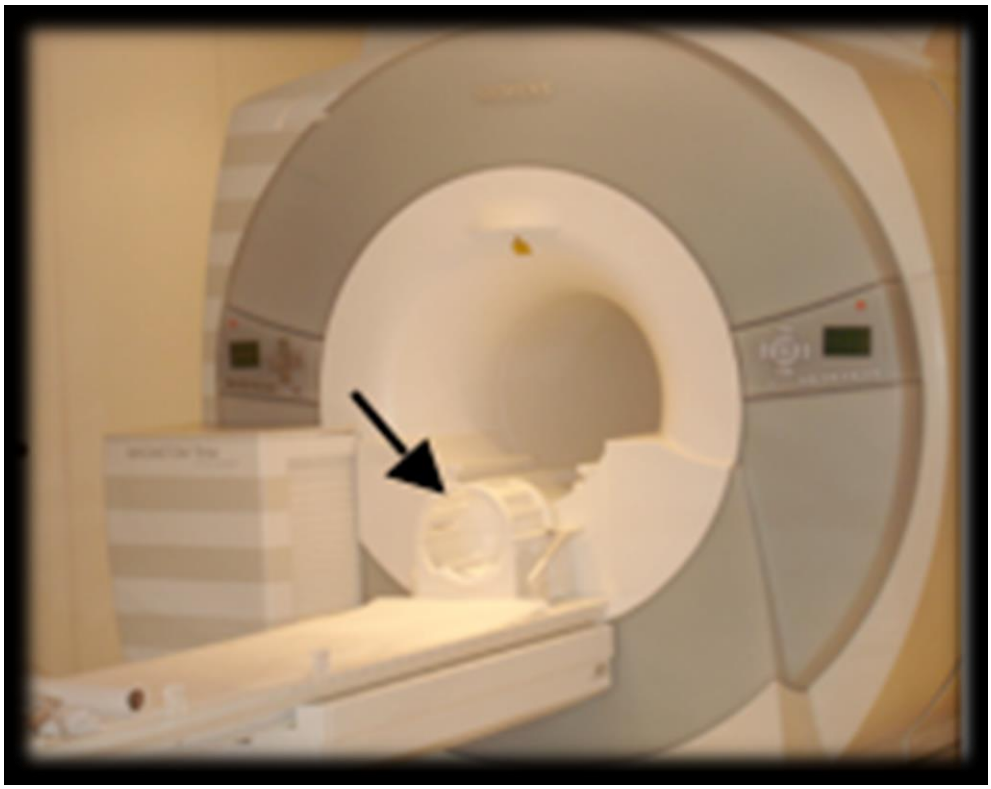


Figura 2: Magneto do equipamento de RM Siemens 3.0T e da Bobina de crânio *Head Matrix* de 12 canais (seta) instalado no HIAE e utilizado na coleta de dados deste estudo.

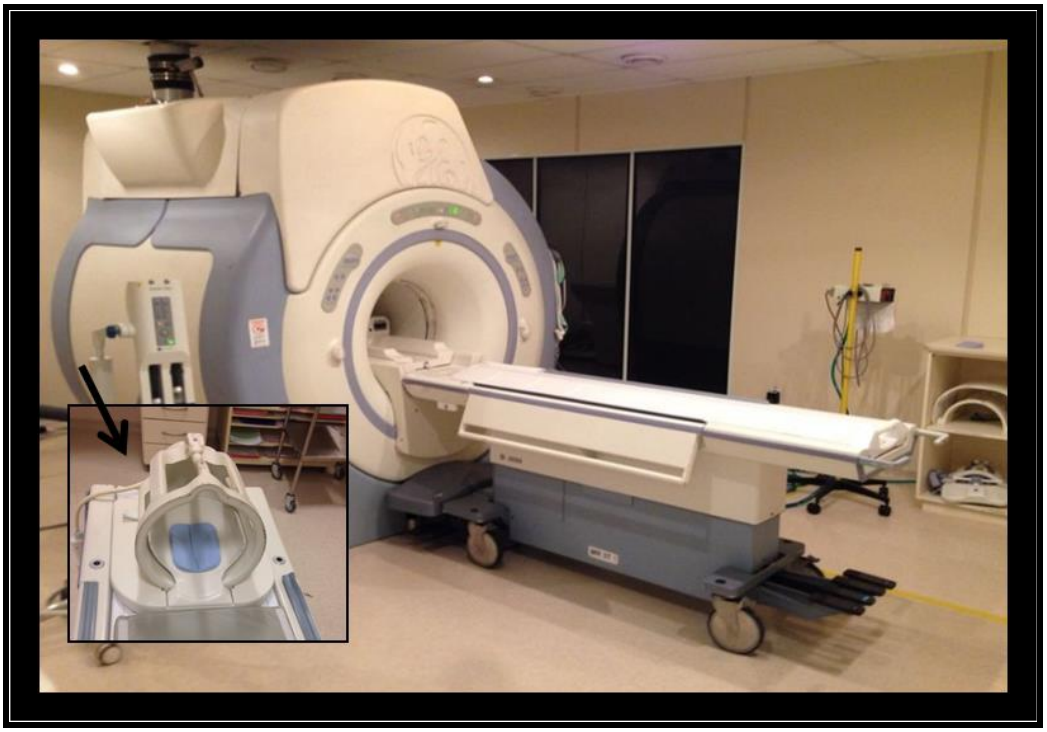


Figura 3: Magneto do equipamento de RM GE 3.0T e da bobina de crânio de 8 canais (seta) instalado na BP e utilizado na coleta de dados deste estudo.

3.3 Paradigmas da Ressonância Magnética Funcional

3.3.1 Equipamentos e sistemas

Os paradigmas foram realizados em desenho em bloco, utilizando-se o mesmo sistema de projeção de estímulos (tela, projetor, computador e espelhos) representados nas figuras abaixo (4, 5, 6 e 7).

3.3.2 Instrumentos para estímulo

Para a realização dos paradigmas de memória e de linguagem alguns instrumentos foram utilizados para apresentar e sincronizar as tarefas com a aquisição dos dados brutos de RM, manterem sincronia entre apresentação de estímulos e respostas dos voluntários e gravar as respostas comportamentais de cada um. Esses instrumentos eram transportados para uso em todos os locais que os dados deste estudo foram coletados, mantendo a homogeneidade para o estudo. A seguir são descritos detalhes dos equipamentos utilizados em todas as coletas de dados:

Sistema de resposta (Zurc & Zurc Equipamentos para Pesquisa Ltda – SP) – uma caixa de resposta motora Infra Vermelho – *Infra red* (IR), específica para ressonância magnética funcional, com três botões: um na cor vermelha, um na cor azul e outro na cor verde. Apenas um botão foi utilizado, para a gravação das respostas realizadas no paradigma de memória. O Sistema IR funciona da seguinte maneira: o sistema tem duas interfaces, uma que é a etapa transmissora (a caixa de botões) e a outra que é a etapa receptora (a Interface de Teclado USB), o

sistema transmissor recebe a informação que o voluntário apertou o botão da caixa de resposta e transformam em pulsos de luz, esses pulsos são recebidos pela interface receptora e são transformados em uma resposta em uma tecla através da porta USB e essa resposta é armazenada em um programa no computador (figura 4).

Figura 4- Sistema de resposta manual para o paradigma de memória (Zurc & Zurc, São Paulo, SP). Na parte superior esquerda da figura é mostrado o componente de transdução de sinal localizado no interior da sala de RM e conectado por fio à caixa de resposta, onde um dos botões foi utilizado para sinalizar os itens na condição ativa e de controle do paradigma de memória. No canto superior direito está a interface com computador de registro da resposta.

Projetor de via Multimídia Dell (Estados Unidos), modelo 2400mp: utilizado para a apresentação das letras no paradigma de memória e no paradigma de linguagem. O mesmo projetor foi usado para cada

Instituição. O projetor ficava localizado na sala do console de RM, fora do campo magnético (figura 5).

Figura 5: Projetor Multimídia utilizado na projeção dos estímulos de linguagem e memória para coleta de dados de RMf.

Tela de projeção (Zurc & Zurc Equipamentos para Pesquisa Ltda – SP) – consiste em um anteparo de acrílico (plástico, tubos de policloreto de vinila-PVC, acrílico), posicionada perpendicular à maca do aparelho a uma distância de exatos 3.435 mm do isocentro do magneto; essa distância até a tela de projeção foi mantida em todos os locais que realizamos os paradigmas, de maneira a manter as mesmas dimensões dos estímulos no campo visual dos participantes (figura 6).

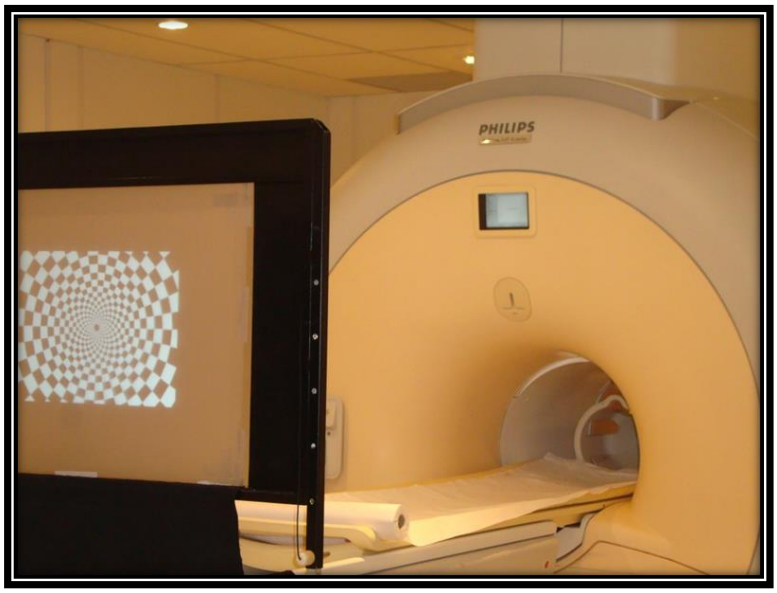


Figura 6: Tela semitransparente utilizada na projeção dos estímulos de linguagem e memória para coleta de dados de RMf.

Espelho refletor acoplado à bobina de crânio (cada máquina e fabricante com seu espelho): o qual permite ao voluntário enxergar os paradigmas na tela de projeção enquanto estiver em decúbito dorsal dentro do aparelho (figura 7).

Figura 7: Espelho refletor fixado na bobina de 8 canais, pelo qual os participantes puderam observar os estímulos projetados na tela semitransparente.

3.3.3 Paradigma de Memória e Paradigma de Linguagem

Antes de o voluntário entrar no equipamento de RM, cada um foi orientado e treinado à como realizar cada paradigma. Essa orientação e treinamento foram realizados pela pesquisadora, capacitada em realizar a coleta dos dados em aparelhos de ressonância magnética (V.S.S.S). Tanto o paradigma de memória quanto o de linguagem tiveram duração de 3 minutos e 36 segundos e número total de 104 volumes. Os estímulos foram apresentados visualmente utilizando uma tela de 80 cm de largura e 22,5 cm de comprimento e os voluntários observaram esses estímulos com auxílio de um espelho próprio das bobinas de crânio de cada máquina de cada instituição.

O paradigma de memória (*two-back*) foi uma tarefa do tipo bloco AB e os voluntários na correspondente tarefa de controle, foram instruídos a apertar o botão na caixa de resposta toda vez que identificava a ocorrência da letra 'X' (A – controle) e foram orientados a memorizar e apertar o botão na caixa de resposta quando a letra apresentada fosse a mesma apresentada dois estímulos previamente (B – tarefa) (figura 8).

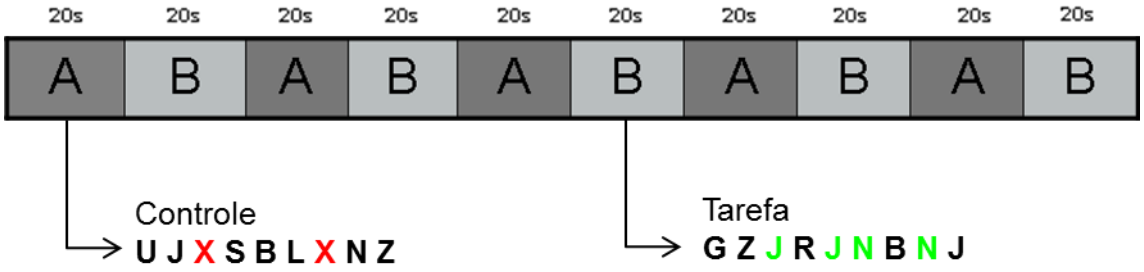


Figura 8: Ilustração do desenho do paradigma de memória (*two-back*), um paradigma em bloco tipo AB, alternando controle (condição A) e tarefa (condição B).

A função de linguagem foi abordada apenas no aspecto de produção de palavras. Foi uma tarefa do tipo bloco AB e o número total de letras para cada bloco de controle e tarefa foi de 10 letras cada. Na condição de controle simples (A- controle), na qual eram projetados asteriscos ou um sinal de cruz, cada voluntário foi instruído evitar pensar em palavras e pensar em um céu azul enquanto houvesse a projeção. Na condição tarefa (B) foram instruídos a “pronunciar mentalmente”, portanto sem vocalizar, palavras que começassem com a letra apresentada, durante o tempo que esta letra estivesse projetada (figura 9).

As letras apresentadas foram B, M, I, G, P, F, E, A, R, D, V, T, S e C, as quais são consideradas produtoras de palavras que são mais facilmente pronunciadas mentalmente. (Senhorini *et al.,* 2006).

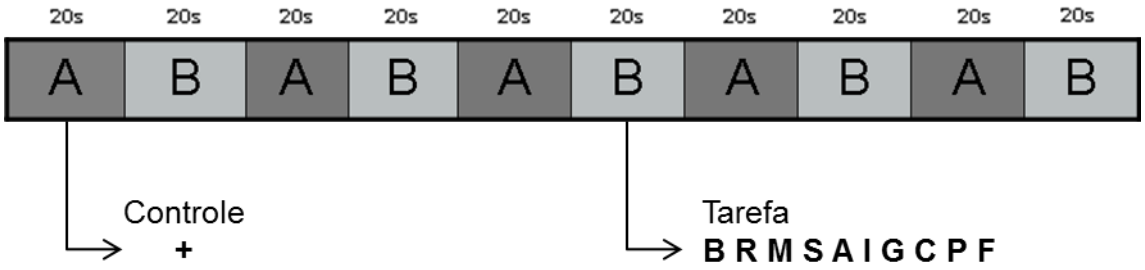


Figura 9: Ilustração do desenho do paradigma de linguagem fluência verbal não falada, o voluntário foi instruído a pensar em um céu azul quando uma cruz ou asteriscos eram projetados (A) e em uma palavra que começasse com a letra projetada (B).

3.4 Imagens de Ressonância Magnética

Em cada equipamento, dependendo do fornecedor, sequências de pulso equivalentes são nomeadas de maneiras diferentes. As séries estruturais consistiram de imagens localizatórias, imagens no plano sagital e imagens volumétricas 3D ponderadas em T1 (FFE – *Fast Field Echo* - *Philips*; SPGR – *Spoiled Gradient Recalled Echo* – GE; MPRAGE - *Magnetization Prepared-Rapid Aquisicion Gradient Eco* - Siemens).

As imagens localizatórias consistiram em uma sequência em três planos (axial, coronal e sagital) com tempo de repetição (TR) = 9,8ms, tempo de eco (TE) = 4,6ms, matriz =256 x 128 pixels; número de fatias = 9; espessura de cada fatia = 3mm, espaçamento = 10mm, campo de visão (*Field of View* - FOV) =250mm: direção de codificação de fase: ântero-posterior (AP) e número de excitações (NEX, NSA e Average: GE, Philips e Siemens, respectivamente) = 1. Tempo total de aquisição = 30 segundos. Caso houvesse necessidade de reposicionamento, a sequência era repetida.

As imagens volumétricas consistiram de aquisições axiais (SPGR) ou sagitais (VBM e MPRAGE) ponderadas em T1 com TR = 7,0ms, TE = 3,2ms, matriz = 240x240 pixels, espessura = 1mm com 180 cortes incluindo todo o segmento cefálico, FOV = 240mm, direção de codificação de fase: ântero-posterior (AP), ângulo de excitação (FA - *Flip Angle*) = 8 e número de excitações = 1. Tempo total de aquisição = 5 minutos e 58 segundos.

Imagens adquiridas no plano sagital foram realizadas para localizar as comissuras cerebrais ântero-posterior (AP), esse plano foi base para coleta de todos os paradigmas com os parâmetros: TR = 6,0ms; TE = 2,4ms; matriz = 272x272, número de fatias = 20; FOV = 160x160mm; número de excitações = 2; FA = 45. Tempo total de aquisição = 50s.

3.4.1 Coleta de Imagens funcionais de Ressonância Magnética

As aquisições das imagens, nos paradigmas de memória e linguagem, foram realizadas por meio de sequência ponderada em T2 gradiente de ecos (GRE) e eco-planar (EPI), no plano axial, permitindo aquisição de imagens do cérebro inteiro a cada 2s. Os parâmetros otimizados foram: TR = 2000ms; TE = 30ms; espessura = 3,0mm, com intervalo = 0,3mm; FOV = 240mm; matriz = 80x80, *Flip Angle* = 80, com 104 volumes cada paradigma.

3.4.2 Questionários e testes neuropsicológicos

Os voluntários receberam informações sobre os objetivos e procedimentos do estudo e forneceram consentimento para participação do mesmo. Todos os participantes leram e assinaram o termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participar do estudo em cada Instituição (anexo E). Os voluntários foram avaliados pelos seguintes instrumentos: 1) A escala VAMS; 2) Questionário sobre histórico de saúde, hábitos e contra indicação para realização do exame de

ressonância magnética; 3) Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971); 4) Inventário de depressão de Beck; 5) Questionário de avaliação do experimento. Todos os questionários e testes neuropsicológicos foram respondidos pelo próprio voluntário.

Escala VAMS (*Visual Analog Mood Scale*)

A escala visual analógica de humor (VAMS) foi aplicada com objetivo de analisar o humor de todos os participantes imediatamente antes da realização do exame de ressonância magnética funcional em cada medida dos diferentes centros. A escala VAMS foi originalmente proposta por Norris (1971) em inglês e traduzida para o português por Zuardi e Karniol, 1981, é composta por 16 itens de dois estados emocionais opostos, como por exemplo, calmo - agitado. O participante assinala seu estado emocional no momento da avaliação em uma linha de 10 centímetros, colocada entre duas palavras que descrevem os estados de humor opostos (anexo F). A escala VAMS foi aplicada visando analisar a variação de humor e o nível de ansiedade de cada voluntário antes da realização da RMf.

Os itens são agrupados em quatro fatores (Parente *et al.,* 2005, Bergamaschi *et al.,* 2011):

1- Ansiedade - que compreende os itens calmo-agitado, relaxado-tenso e tranquilo-preocupado;

2- Sedação - anteriormente denominada sedação mental, que compreende os itens raciocínio difícil-perspicaz, incapaz-capaz, apático-

dinâmico, confuso-ideias claras, retraído-sociável, ágil-desajeitado e forte-fraco;

3- Comprometimento cognitivo - anteriormente denominada sedação física, que compreende os itens alerta-sonolento e atento-distraído;

4- Desconforto - anteriormente denominado outros, que incluem os itens interessado-desinteressado, hostil-amistoso, alegre-triste e satisfeito-insatisfeito.

Para a avaliação da escala VAMS, a leitura dos itens foi realizada com as medidas da esquerda para a direita. O valor ponderado dos itens 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14 e 16 foi calculado através do valor ponderado igual a 10 menos a medida obtida. Para os itens 1, 2, 3, 5, 7, 11, 13 e 15, o valor ponderado foi igual à medida obtida. A seguir, segue a tabela 2 dos pesos de cada item da escala VAMS.

Tabela 2: Pesos para marcação dos itens da escala analógica de humor

Item	***Peso***	***Item***	***Peso***	***Item***	***Peso***	***Item***	***Peso***
1	0,77782	6	0,75456	11	0,59093	16	0,64888
2	0,79684	7	0,56842	12	0,78759	-	-
3	0,58922	8	0,74407	13	0,69215	-	-
4	0,69263	9	0,79269	14	0,70477	-	-
5	0,64236	10	0,79314	15	0,72303	-	-

Os fatores foram calculados a partir da tabela 2, de acordo com a soma dos pesos correspondentes aos itens mencionados (Parente *et al.,* 2005, Bergamaschi *et al.,* 2011). Abaixo a composição destes fatores:

Ansiedade = item 2 + item 8 + item 10
Sedação = item 9 + item 12 + item 6 + item 4 + item 16 + item 5 + item 3
Comprometimento cognitivo = item 1 + item 11
Desconforto = item 15 + item 14 + item 13 + item 7

Questionário sobre histórico de saúde

Foi aplicado o teste SRQ 20 - *Self Report Questionnaire*. O SRQ-20 é a versão de 20 itens do SRQ-30 para rastreamento de transtornos mentais não psicóticos. Cada resposta afirmativa pontua com o valor -1- para compor o escore final por meio do somatório destes valores. As pontuações obtidas estão relacionadas com a probabilidade de presença de transtorno não psicótico, tendo valor de corte 7/8 e variando de 0 - nenhuma probabilidade a 20 - extrema probabilidade (Gonçalves, *et al.,* 2008).

As questões são relacionadas a certas dores e problemas que podem incomodar o voluntário nos últimos 30 dias. Todas as respostas foram estruturadas de forma binária (SIM ou NÃO), em anexo G.

Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo

O Inventário ou questionário de Edimburgo (Oldfield, 1971) foi aplicado para a determinação do índice de preferência lateral (I.P.L.) ou índice de lateralidade (I.L.), constituído por 12 questões, em que os voluntários indicavam a preferência do uso das mãos nas atividades apresentadas colocando uma cruz (+) na coluna apropriada. Quando a preferência fosse importante a ponto do voluntário utilizar a outra mão se somente for forçado, o mesmo assinalava duas cruzes (++). Se não houvesse preferência por qualquer uma das mãos, assinalava uma cruz (+) nas duas colunas.

Para cada item assinalado foi computado um ponto, cuja somatória foi utilizada para cálculo do I.L. Foi aplicada a seguinte fórmula: I.L.= (D-E)/(D+E), sendo D=direita, E=esquerda. O I.L. maior que +0,30 caracteriza destros e I.L. menor que +0,29 e maior que zero caracteriza ambidestros e I.L. menor que zero caracteriza indivíduos canhotos (anexo H).

Inventário de depressão de Beck

A Escala de Depressão de Beck ou Inventário de Depressão de Beck (*Beck Depression Inventory* - BDI), criada por Aaron Beck, consiste em um questionário de auto-relato com 21 itens de múltipla escolha. É um dos instrumentos mais utilizados para medir a severidade de episódios depressivos. Na sua versão atual, o questionário é desenhado para pacientes acima de 13 anos de idade e é composto de diversos itens relacionados aos sintomas depressivos como desesperança e irritabilidade, assim como sintomas físicos como fadiga, perda de peso e diminuição da libido, a BDI original foi publicada em 1961 por Beck e colaboradores. A escala é largamente utilizada por profissionais de saúde e pesquisadores em uma variedade de contextos clínicos e de pesquisa. O inventário de Depressão de Beck foi traduzido para o português em 1982 por Beck e colaboradores e validado por Gorenstein e Andrade, 1996 (anexo I).

Para a avaliação do inventário para depressão de Beck, foi feito pontuação global a partir da soma das pontuações individuais atribuídos a cada item. Os pontos de corte utilizados para o inventário de depressão

de Beck foram: <15: normal; 16-20: indicativo de disforia; >20: indicativo de depressão. Utilizamos um ponto de corte 21 recomendado por Kendall *et al*., 1987.

Questionário de avaliação da Ressonância Magnética Funcional

Ao término do experimento de RMf foi aplicado o último questionário, no qual o voluntário era avaliado, através de perguntas, sobre a dificuldade que o mesmo sentiu ao longo do procedimento. Esta avaliação pós-experimento foi composta por cinco perguntas, algumas de conteúdo qualitativo e outras de conteúdo quantitativo e foi aplicada na tentativa de avaliar o estado emocional, o entendimento em relação ao experimento e o grau de satisfação de cada voluntário ao término do experimento (anexo J).

3.4.3 Logística para coleta de dados

No dia do experimento, na chegada ao setor de ressonância magnética, o voluntário era levado, pela própria pesquisadora a uma sala para entrevista, onde era explicado como seria o exame, aplicado o termo de consentimento informado, os questionários e testes neuropsicológicos (anexos F, G, H, e I). A seguir, o voluntário era orientado a trocar de roupa, para evitar que qualquer peça metálica não entrasse na sala do experimento e pudesse prejudicar o voluntário e o experimento, em seguida um questionário de segurança para a realização do exame de ressonância magnética era realizado junto ao voluntário; esses questionários foram adquiridos junto à equipe de enfermagem de cada instituição. Antes de iniciarmos o experimento, os voluntários eram treinados para a realização dos paradigmas: de memória e de linguagem. O treino era realizado de modo que os voluntários entendessem cada paradigma a ser executado e para fixação do controle de memória.

Para cada voluntário, verificávamos a necessidade de óculos para correção da visão e, se assim fosse, eles eram preparados a partir de lentes de graus variados que se encaixam em estrutura preparada totalmente com plástico e entregue ao voluntário (adaptação realizada para estudos de RMf a partir de óculos comerciais).

Inicialmente o voluntário sentava-se na maca da ressonância magnética e posicionávamos o fone de ouvido de modo a sentir-se confortável. Então ele era instruído a deitar-se e observávamos a altura do espelho para proporcionar uma visão adequada da tela, a mesma era

posicionada distalmente aos pés do sujeito deitado, com uma distância de 3,435mm do isocentro do magneto. Acertada a posição, era feito o registro do ponto zero para deslocamento da mesa para o interior do equipamento (isocentro do magneto).

Os voluntários eram instruídos a permanecer com a cabeça imóvel durante a realização do experimento e um sistema de contenção leve, caracterizado por uma fita adesiva na testa e almofadas laterais era aplicado para contribuir na prevenção de movimento da cabeça, evitando qualquer desconforto ao voluntário. A seguir, era posicionada a caixa de botão de resposta da tarefa de memória e entregue uma campainha na mão do voluntário, caso o mesmo precisasse interromper o exame por qualquer motivo. Em seguida, o voluntário foi posicionado de maneira a permanecer no isocentro do magneto. Foi verificado se a visibilização das palavras na tela continuava adequada.

Finalmente, antes do pesquisador e da equipe de enfermagem saírem da sala do magneto para a sala de comando, a luz da sala era desligada; sendo padronizado para todos os voluntários e em todas as instituições. Na sala de comando foram preparados os demais instrumentos de interação: computador para apresentação de estímulos e projetor multimídia. As instruções a respeito do exame eram transmitidas via sistema de comunicação do fabricante (microfone e alto falantes). As instruções foram lidas de um texto padronizado de maneira a evitar variações que pudessem influenciar nos resultados.

Para cada instituição, a ordem da realização dos paradigmas foi aleatorizada. Foram adquiridas pelo menos seis aquisições para cada voluntário, sendo duas sequências de RM estrutural (localizador e sequencia volumétrica) e quatro aquisições eram os paradigmas para adquirirmos as imagens de RMf. Caso houvesse algum problema durante alguma aquisição (movimento, artefatos, perda de imagem), o voluntário era reorientado e a sequência repetida. Após o término do experimento foi aplicado o último questionário (anexo J).

3.5 Análise de dados

3.5.1 Avaliação Radiológica das imagens de Ressonância Magnética

As imagens volumétricas (ponderadas em T1) foram avaliadas por um neurorradiologista com 20 anos de experiência (E.A.J.). Voluntários com alterações julgadas pelo radiologista como não representativa de variações comuns para faixa etária, lesões identificáveis ou variações anatômicas foram excluídos do experimento.

3.5.2 Análise das Imagens de Ressonância Magnética Funcional

As imagens foram analisadas exatamente dentro da mesma rotina. Antes de iniciar as análises, as imagens coletadas em DICOM foram convertidas para imagens NifTI *(Neuroimaging Informatics Technology Initiative - http://nifti.nimh.nih.gov/,* acessado em 19/08/2016) utilizando o programa de computador *MRI Convert* (*MRIConvert*-2.0.7), esse programa foi desenvolvido pelo Centro de Neuroimagem Lewis da Universidade de Oregon.

Para análise e processamento de todas as imagens de RMf adquiridas em todos os lugares foi utilizado o programa estatístico *FMRIB Software Library* (FSL - www.fmrib.ox.ac.uk / FSL), versão 6.0, que é uma ampla biblioteca de instrumentos de análises para experimentos de imagem cerebral.

Os passos incluíram: a) correção de artefatos de movimento; b) filtro espacial e temporal; c) modelagem de sinal BOLD; d) geração de mapa com limiar por teste de inferência estatística individual; e) registro em espaço-padrão e f) geração de mapa com limiar por teste de inferência estatística de grupo.

A utilização de filtro temporal foi para suavizar as oscilações rápidas do sinal de RM que não tem as características de evolução temporal do sinal BOLD. Foram aplicados filtros para remover oscilações de frequências baixas (por exemplo, a queda do sinal ao longo da aquisição, em virtude de aquecimento instrumental) ou altas (por exemplo, a movimentação cefálica pode levar a variações de sinal da ordem de um ou dois segundos. Em geral, o objetivo principal é remover componentes de frequência diferentes do esperado para a resposta BOLD para o desenho experimental em questão, de maneira a reduzir o ruído na análise final dos dados (Bullmore *et al.,* 2001).

Para análise das imagens EPI individuais foi utilizando uma ferramenta dentro do FSL: o FEAT (*fMRI Analysis Tool Expert*) – *First level analysis* O pré-processamento inclui a correção de movimento usando a ferramenta *MCFLIRT (Motion correction using FMRIB´s Linear Registration Tool),* com orientação de aquisição ântero-posterior (AP), no sentido *interleaved e* suavização espacial utilizando um filtro Gaussiano de 5mm para aumentar a relação sinal ruído (RSR) das imagens; para a remoção de artefatos de baixa frequência com tempo máximo de passagem de 50.0s foi utilizado filtro temporal passa alto (*highpass)* para

controlar os limites de oscilação do sinal BOLD associado à estimulação. O registro das imagens foi realizado utilizando a ferramenta de registro linear *FMRIB'S Linear Image Registration Tool* (FLIRT) (Worsley K J, 2001; Jenkinson M., 2001, 2002). O mapa de ativação individual de cada aquisição foi obtido por um modelo linear geral (*General Linear Model* – GLM).

Para análise de grupo (*High level analysis*) foi realizada com as imagens EPI individuais de cada Instituição, processadas e registradas no espaço padrão MNI (*Montreal Neurological Institute*) utilizando a ferramenta de registro linear *FMRIB´s Linear Image Registration Tool – FLIRT.*

3.5.3 Análise da variação do sinal BOLD

As análises foram feitas de duas maneiras: 1- por avaliação baseada em *voxel* e 2- pela análise da frequência de áreas com resposta BOLD em regiões onde era esperada detecção de resposta de acordo com estudos de meta-análises das tarefas utilizadas. A seguir descrevemos os procedimentos adotados nestas duas abordagens complementares.

Testes ANOVA (considerando variabilidades diferentes entre grupos - *mixed effects*) foram utilizados para avaliar diferenças entre os mapas grupos na comparação entre as instituições para o paradigma de memória e de linguagem. Estas regiões são apresentadas utilizando

limiarização estatística de Z>2,3 em nível de *clusters* e *p*<0,01 em nível de *voxels*.

Utilizamos o cérebro padrão do Instituto Neurológico de Montreal (MNI-152) para localização das áreas ativadas nas funções de memória e de linguagem. A reconstrução tridimensional para visualização dos resultados de RMf e o registro com o cérebro padrão MNI foi feita com os programas Mri3Dx (Krish Singh, Univ Cardiff, UK) e (Rorden and Brett 2000).

A análise de frequência de resposta BOLD em cada indivíduo foi feita pela identificação visual realizado por observador experiente, com mais de 20 anos em análise de dados de RMf (EAJ). Esta análise foi baseada na seleção de áreas identificadas em meta-análises recentes da literatura referentes aos paradigmas de memória (Owen *et al.,* 2005) e linguagem (Cathy Price, 2000; 2012). A identificação de reparos anatômicos foi realizada em imagens-fonte de EPI, ou de mapas de grupos registrados em um cérebro-padrão após normalização para espaço MNI (vide acima). A avaliação da variabilidade foi realizada por meio de testes ANOVA de dois fatores, ou dos testes de Barlett e teste F.

3.5.4 Análise Estatística e Questionários

Para as variáveis quantitativas foram obtidos os valores mínimos, máximos, médios e desvios padrões, quando apropriado. Para testar diferenças de movimentação cefálica nos diferentes paradigmas e entre indivíduos, a depender das características de normalidade, foram utilizados os testes ANOVA ou *Kruskall-Wallys*. O nível de significância estatística adotado para testes de frequências de resposta BOLD e mapas individuais de RMf foi de 5%, e de 1% para análise de *clusters*. Os valores entre 5% e 10% foram considerados como tendência nos testes aplicados. As análises foram feitas com o programa *Prism* (v. 7, *GraphPad Software*, Inc, EUA).

RESULTADOS

4. Resultados

A seguir são apresentados os resultados organizados pelos principais temas desta tese: indivíduos, funções e instituições. Os resultados e análises são mencionados juntamente com testes estatísticos quando pertinente.

4.1. Indivíduos

Foram recrutados 11 indivíduos de acordo com critérios de seleção. A média de idade foi de anos (desvio padrão de anos). Um dos indivíduos apresentou área de alteração de sinal em lobo frontal, sendo excluído deste estudo. Este indivíduo foi notificado e realizou exame diagnóstico que mostrou se tratar de glioma de baixo grau, sendo encaminhado para tratamento.

A amostra deste estudo foi composta por 10 indivíduos do sexo masculino com média de idade de 33,10±8,61 anos (média ± desvio padrão). Todos os indivíduos foram convidados a participar das aquisições nas quatro instituições, porém por razões diversas, apenas parte de nossa amostra conseguiu participar de todas as aquisições. Em cada instituição as aquisições foram realizadas em pelo menos dois dias diferentes, sendo que o número de participantes nos dias alocados para o estudo variou de oito a seis em cada instituição. A razão desta variação foi diversa, porém mais frequentemente devido às falhas de operação dos equipamentos de RM. Estas dificuldades não esperadas, juntamente com as características logísticas deste estudo tornaram desafiadora a tarefa de manter o mesmo número de participantes por instituição.

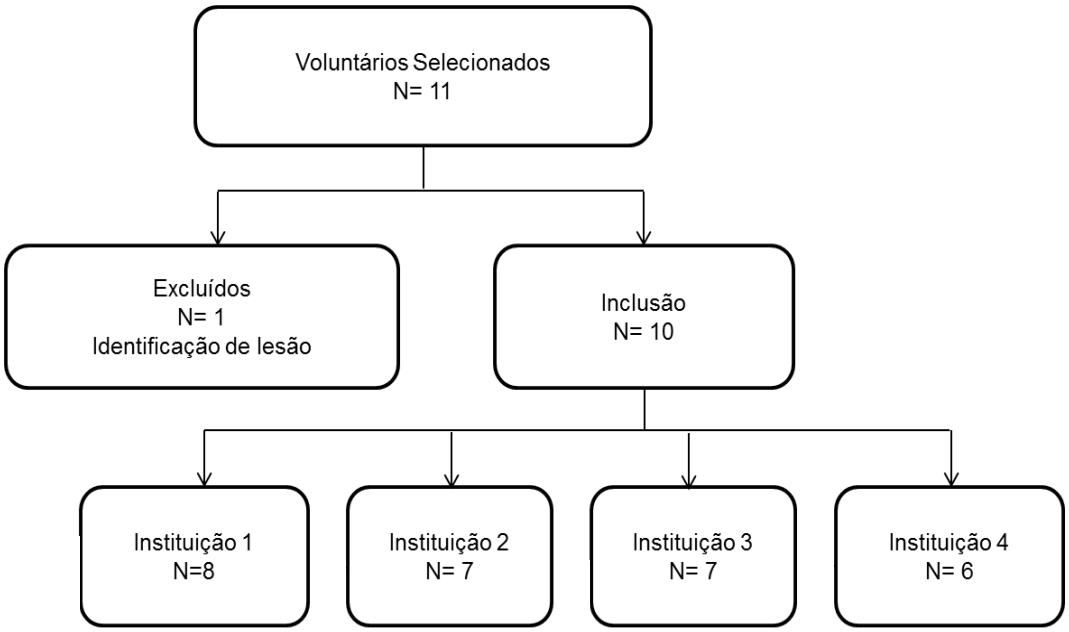


Figura 10: Fluxograma de participação dos sujeitos nas quatro instituições: o número mínimo de participantes por instituição foi de 6 e o máximo de 8 indivíduos.

Todos indivíduos preencheram os questionários de avaliação em cada instituição, conforme estava previsto.

4.1.2. Imagens de Ressonância Magnética funcional de indivíduos

A seguir são apresentados resultados de mapas de grupo quando analisadas as imagens produzidas pelos indivíduos em todas as instituições durante a realização de função de memória e linguagem.

Os mapas de resposta BOLD individuais foram analisados por um observador experiente (E.A.Jr.), que identificou agrupamentos de *voxels* nas áreas cerebrais previamente definidas de acordo com estudos de meta-análises recentes de memória (Owen *et al.,* 2005; Wesley *et al.,* 2014) e

linguagem (Price 2000, 2012). As imagens de eco planar foram consideradas com resolução suficiente para identificação da anatomia geral. Esta constatação permitiu que a avaliação fosse feita em espaço nativo individual, sem necessidade de transformação espacial ou registro para imagens ponderadas em T1.

Apenas levando-se em conta a análise visual subjetiva pode-se observar que, nesta amostra, houve grande variabilidade entre os indivíduos, sem claro padrão individual mantido. Ou seja, nem sempre o indivíduo que mostrou maior número de *voxels* com resposta BOLD em determinada função teve o mesmo desempenho em outra função. Entretanto, os indivíduos S2, S4 e S6 (figuras 11 e 12) mostraram-se aqueles com maior frequência de resposta nos dois paradigmas.

A avaliação da variabilidade (ANOVA: Função x Indivíduo) mostra que o fator Indivíduo explica 42,55% da variação dos dados, sendo a frequência de resposta BOLD diferente entre os indivíduos (F: (9, 36) = 4,404; p=0,001). O fator Função explica apenas 0,37% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as funções de memória e linguagem (F: (1,36) = 0,3401; p=0,563). A interação entre estes fatores explica 18,59% da variação dos dados, não atingindo limiar de significado estatístico (F: (9,36) = 1,924; p=0,080).

A avaliação da variabilidade (ANOVA: Instituição x Indivíduo) mostra que o fator Indivíduo explica 40,31% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre os quatro indivíduos que realizaram o estudo nas quatro instituições (F: (3, 3) = 1,924; p=0,302). O fator

Instituição explica apenas 4,22% da variação dos dados, sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as instituições (F: (3, 3) = 30.76; *p*=0,009). A interação entre estes fatores explica 20,15% da variação dos dados, não atingindo limiar de significado estatístico (F: (9,9) = 1,895; *p*=0,177).

4.1.2.1 Paradigma de memória

Na análise individual para o paradigma de memória foram utilizadas as áreas encontradas em estudos de meta-análise considerando desenhos de paradigmas semelhantes ao paradigma *two-back* utilizado neste estudo (meta analise *n-back*.pdf - autor principal, Owen, 2005; Wesley, 2014). Além destas áreas, observamos outras regiões (listadas no anexo U; tabela 12) e diferenças de resposta BOLD (ativação) entre os indivíduos.

A variabilidade da frequência de resposta BOLD para cada indivíduo entre as instituições durante a realização da função de memória foi de 0,047±0,025 (média ± desvio padrão).

As áreas com resposta BOLD em cada indivíduo levando-se em conta todas as sessões daquele mesmo indivíduo pode-se observar na Figura 11 (abaixo).

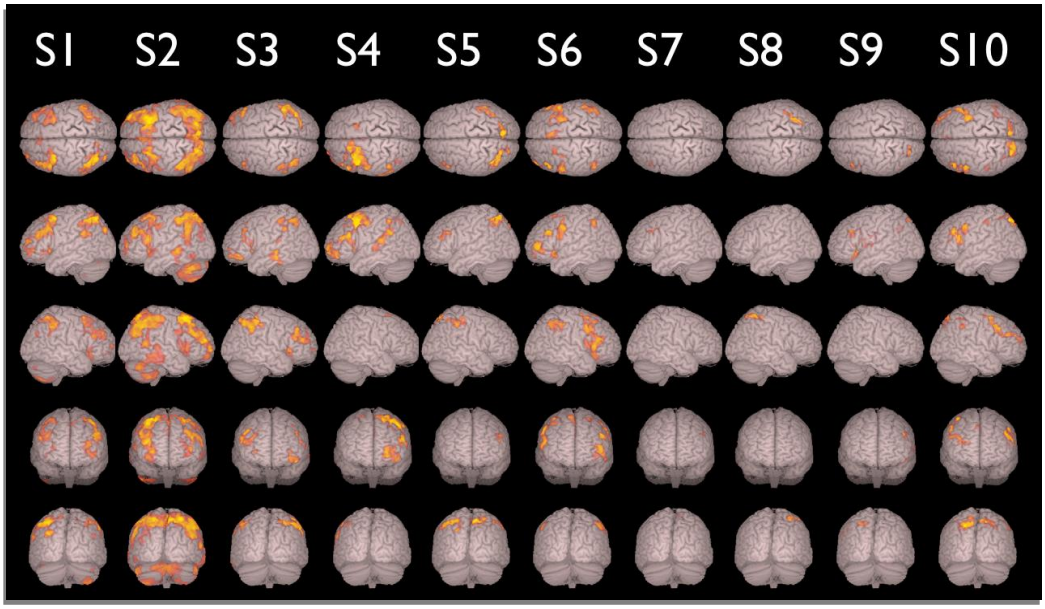


Figura 11: Resposta BOLD em voluntários no paradigma de memória: áreas projetadas na superfície cortical considerando todos os exames que cada indivíduo realizou nas quatro instituições (reconstruções tridimensionais com software MRI3Dx; mapas de RMf limiarizados em Z>2.3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla). S1 a S10: colunas indicando cada um dos 10 indivíduos que participaram deste estudo; Fileiras de imagens trdimensionais mostrando visões superior, esquerda, direita, anterior e posterior do cérebro.

A observação (análise visual) dos mapas também mostrou grande variação da extensão dos agrupamentos de *voxels* com resposta BOLD (*clusters*). Esta variação pode ser analisada visualmente nos anexos (anexos: K, L, M, N, O, P, Q, R, S e T).

Da mesma maneira que a avaliação visual dos mapas, a tabela 3 mostra a frequência da resposta em cada área cerebral observada em dois estudos de meta-análise (Owen *et al.,* 2005; Wesley *et al.,* 2014). Além destas áreas, observamos outras regiões (listadas no anexo U) e diferenças de resposta BOLD (ativação) entre os indivíduos. As respostas em mapas individuais tiveram frequência que variou de 0% (nenhuma das regiões identificadas nas meta-análises citadas) a 89%, ou seja, apenas duas das regiões deixou de ser identificada em um dos indivíduos (S02).

Tabela 3: Presença de resposta BOLD nos limites das estruturas anatômicas durante a tarefa de memória. Colunas S1-S10: voluntários; Estruturas cerebrais: regiões cerebrais com maior frequência de resposta no grupo; a presença de "x" indica que houve resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário.

Estruturas Cerebrais	**Participantes**									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
giro frontal inferior esquerdo	x	x	x	x		x				x
giro frontal médio esquerdo	x	x	x	x	x	x	x		x	x
giro frontal superior (medial) esquerdo	x	x	x	x		x				x
insula esquerda	x	x	x	x		x				
giro temporal superior esquerdo										
giro temporal médio esquerdo		x	x	x						
junção temporo-parieto-occipital esquerda	x	x	x	x					x	
bordas do sulco intra-parietal esquerdo	x	x	x	x	x	x			x	x
lobo cerebelar esquerdo	x	x								
giro frontal inferior direito	x	x	x			x				
giro frontal médio direito	x	x	x			x				x
giro frontal superior (medial) direito	x	x	x	x		x				x
insula direita	x	x				x				
giro temporal superior direito										
giro temporal médio direito		x								
junção temporo-parieto-occipital direita	x	x				x				
bordas do sulco intra-parietal direito	x	x	x		x	x	x			x
lobo cerebelar direito	x	x								
Frequência	78%	89%	61%	44%	17%	61%	11%	0%	17%	39%

4.1.2.2. Paradigma de Linguagem

Na análise individual para o paradigma de linguagem foram utilizadas as áreas encontradas em estudos de meta-análise considerando desenhos de paradigmas semelhantes ao paradigma -geração de palavras - utilizadas neste estudo (Price 2000; 2012). Além destas áreas, observamos outras regiões (listadas no anexo U, tabela 13).

A variabilidade da frequência de resposta *BOLD* para cada indivíduo entre as instituições durante a realização da função de memória foi de 0,069±0,061 (média ± desvio padrão). As áreas com resposta *BOLD* em cada indivíduo levando-se em conta todas as sessões daquele indivíduo são demonstradas na Figura 12 (abaixo).

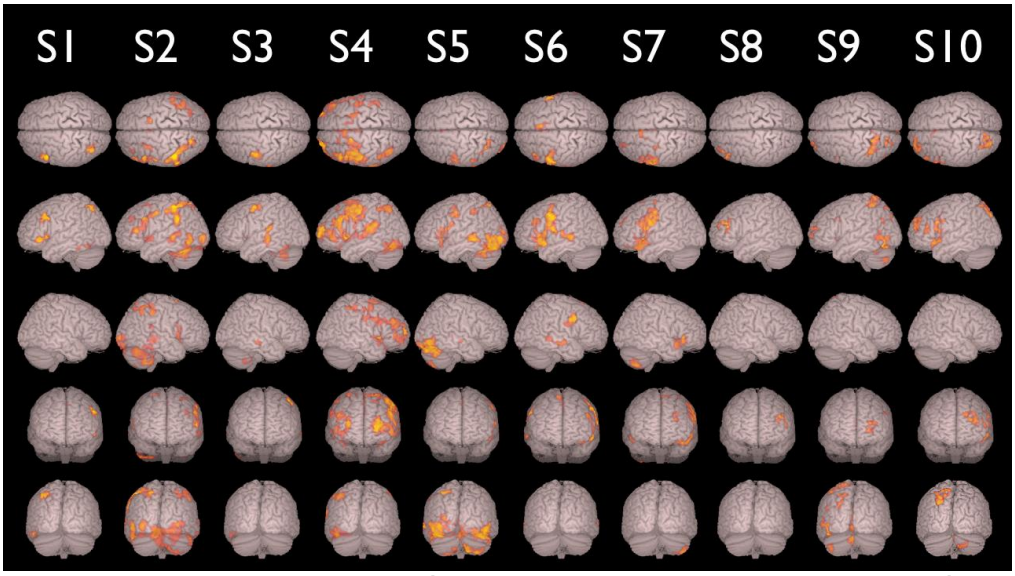


Figura 12 Resposta BOLD em voluntários no paradigma de linguagem: áreas projetadas na superfície cortical considerando todos os exames que cada indivíduo realizou nas quatro instituições para (reconstruções tridimensionais com software MRI3Dx; mapas de RMf limiarizados em Z>2.3; p<0,01; corrigidos para comparação múltipla). S1 a S10: colunas indicando cada um dos 10 indivíduos que participaram deste estudo; Fileiras de imagens tridimensionais mostrando visões superior, esquerda, direita, anterior e posterior do cérebro.

A observação (análise visual) dos mapas também mostrou grande variação da extensão dos agrupamentos de *voxels* com resposta BOLD (*clusters*). Esta variação pode ser analisada visualmente nos anexos (anexos: K, L, M, N, O, P, Q, R, S e T), apesar de não avaliarmos a extensão destes grupamentos neste trabalho.

Da mesma maneira que a avaliação visual dos mapas, a tabela 4 mostra a frequência da resposta em cada área identificada em estudos de meta-análise (Price 2000, 2012). As respostas em mapas individuais tiveram frequência que variou de 10% a 90%, ou seja, apenas duas das regiões deixaram de ser identificada em um dos indivíduos (S02).

Tabela 4: Presença de resposta BOLD nos limites das estruturas anatômicas durante a tarefa de linguagem. Colunas S1-S10: voluntários; Estruturas cerebrais: regiões cerebrais com maior frequência de resposta no grupo; a presença de "x" indica que houve resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; p< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário.

Estruturas Cerebrais	**Participantes**									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
giro frontal inferior esquerdo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
giro frontal médio esquerdo	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
giro frontal superior (medial) esquerdo	x	x	x	x	x	x	x		x	x
insula esquerda	x	x		x		x	x		x	x
cíngulo anterior esquerdo		x		x		x				
giro temporal superior esquerdo	x	x	x	x	x					
giro temporal médio esquerdo	x	x	x	x	x	x				
giro fusiforme esquerdo		x	x	x	x				x	
bordas do sulco intra-parietal esquerdo		x		x	x				x	x
giro frontal inferior direito		x	x	x			x			
giro frontal médio direito		x				x				
giro frontal superior (medial) direito		x		x	x					
insula direita		x		x			x			
cíngulo anterior direito		x								
giro temporal superior direito		x								
giro temporal médio direito		x			x					
giro fusiforme direito		x								
bordas do sulco intra-parietal direito				x						
lobo cerebelar direito			x		x					x
Frequência	30%	90%	45%	70%	55%	35%	30%	10%	35%	30%

4.1.2.3. Movimentação cefálica

A análise da movimentação cefálica global foi realizada em todos indivíduos que realizaram exames nas quatro instituições para os paradigmas de memória e de linguagem. A movimentação cefálica absoluta foi de 0,19±0,04mm (média ± desvio padrão) e a movimentação cefálica relativa foi de 0,04±0,01mm (média ± desvio padrão) nos 56 exames (28 de cada função).

A análise estatística não mostrou diferenças entre os indivíduos em relação à movimentação cefálica absoluta (t=0,404; df=9; *p*=0,700) ou à movimentação cefálica relativa (t=2,121; df=9; *p*=0,063), porém nesta última o valor atingiu a definição de tendência, conforme a nossa definição. A figura 13 mostra os valores de movimentação cefálica e relativa entre os indivíduos.

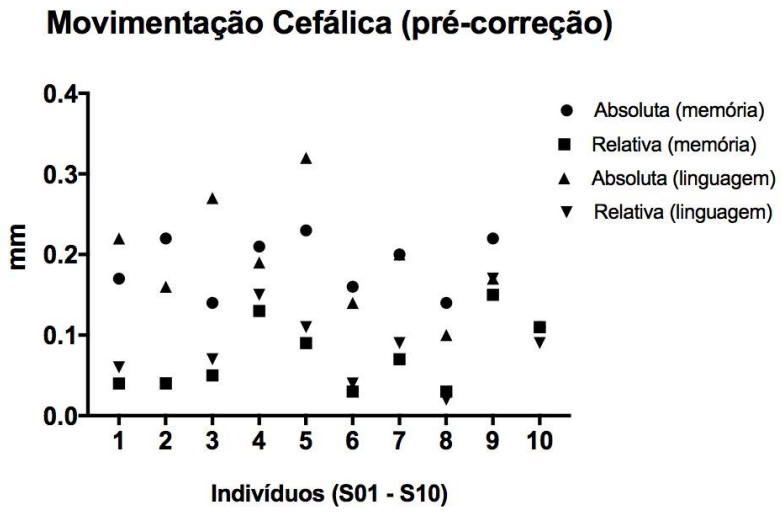


Figura 13: Movimentação cefálica relativa e absoluta durante a realização dos paradigmas de memória e linguagem prévia à correção. Ordenadas: movimentação cefálica em mm; Abscissas: indivíduos que participaram deste estudo (S01-S10).

As tabelas 5 e 6 mostram valores individuais nas quatro instituições do estudo, respectivamente para a função de memória e de linguagem.

Tabela 5: A média de movimentos cefálicos para cada instituição durante a aquisição do paradigma de memória. S01-S10: voluntários do estudo; 1 a 4: instituições; ABS: movimentação absoluta em relação à primeira imagem da série; REL: movimentação relativa à média de posicionamento cefálica.

Memória	**1**	**1**	**2**	**2**	**3**	**3**	**4**	**4**
	ABS (mm)	REL (mm)	ABS (mm)	REL (mm)	ABS (mm)	REL (mm)	ABS (mm)	REL (mm)
S01	0,1	0,07	0,32	0,04	0,11	0,03	0,16	0,03
S02	-	-	0,15	0,03	0,21	0,04	0,31	0,06
S03	0,09	0,09	0,18	0,04	0,22	0,06	0,08	0,02
S04	0,2	0,27	0,13	0,04	0,31	0,09	-	-
S05	0,16	0,09	0,23	0,07	0,29	0,1	-	-
S06	0,09	0,03	0,23	0,04	0,23	0,03	0,1	0,02
S07	0,08	0,06	0,15	0,06	0,2	0,06	0,38	0,08
S08	-	-	-	-	-	-	0,14	0,03
S09	0,22	0,15	-	-	-	-	-	-
S10	0,11	0,11	-	-	-	-	-	-
MÉDIA	0,13	0,11	0,20	0,05	0,22	0,06	0,20	0,04

Tabela 6: A média de movimentos cefálicos para cada instituição durante a aquisição do paradigma de linguagem. S01-S10: voluntários do estudo; 1 a 4: instituições; ABS: movimentação absoluta em relação à primeira imagem da série; REL: movimentação relativa à média de posicionamento cefálica.

Linguagem	**1**	**1**	**2**	**2**	**3**	**3**	**4**	**4**
	ABS (mm)	REL (mm)	ABS (mm)	REL (mm)	ABS (mm)	REL (mm)	ABS (mm)	REL (mm)
S01	0,16	0,1	0,39	0,05	0,19	0,05	0,12	0,04
S02	-	-	0,15	0,03	0,17	0,04	0,17	0,05
S03	0,1	0,11	0,3	0,07	0,6	0,09	0,09	0,02
S04	0,18	0,3	0,14	0,05	0,26	0,09	-	-
S05	0,17	0,15	0,33	0,09	0,45	0,08	-	-
S06	0,08	0,07	0,17	0,04	0,19	0,03	0,11	0,02
S07	0,18	0,14	0,36	0,1	0,17	0,05	0,1	0,06
S08	-	-	-	-	-	-	0,1	0,02
S09	0,17	0,17	-	-	-	-	-	-
S10	0,11	0,09	-	-	-	-	-	-
MÉDIA	0,16	0,14	0,26	0,06	0,29	0,06	0,12	0,04

4.1.2.4 Questionário SRQ-20

O questionário SRQ-20 foi aplicado em cada instituição. Os resultados não mostraram respostas que indicassem qualquer alteração nos principais eixos psiquiátricos, com pontuações bem abaixo do critério adotado;(http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102311X2008000200017). Desta maneira, nenhum dos participantes foi excluído do estudo por este critério. A Tabela 7, abaixo, mostra os valores da pontuação no questionário SRQ-20 para cada participante nas quatro instituições.

Tabela 7: Respostas dos indivíduos ao questionário SRQ-20 (*Self-Reported Questionnaire*) em cada instituição. As pontuações não chegaram ao ponto de corte.

SRQ 20	Instituição 1	Instituição 2	Instituição 3	Instituição 4
S01	1	2	2	0
S02	0	0	2	0
S03	0	0	0	0
S04	0	0	0	0
S05	0	0	0	
S06	0	0	0	
S07		0	0	0
S08	1			
S09	1			
S10				2

4.1.2.5. Questionário de Lateralidade Manual

O índice de lateralidade obtido pelo questionário de lateralidade manual de Edimburgo foi de +0,69±0,30 (média ± desvio padrão), com todos participantes tendo marcado pontuação acima de +0,30, indicando serem todos destros.

4.1.2.6. Inventário de Beck

O inventário de Beck foi aplicado em cada instituição. Os resultados não mostraram respostas que indicassem suspeita para diagnóstico de depressão nas duas semanas que antecederam o exame, inclusive no dia do exame, também com pontuações bem abaixo do critério adotado (Gorenstein e Andrade, L. 1996). Desta maneira, nenhum dos participantes foi excluído do estudo por este critério. A Tabela 8, abaixo, mostra os valores da pontuação no Inventário de Depressão de Beck para cada participante nas quatro instituições.

Tabela 8: Respostas dos indivíduos ao questionário B.D.I. (*Beck Depression Inventory*) em cada instituição. As pontuações não chegaram ao ponto de corte.

B.D.I.	Instituição 1	Instituição 2	Instituição 3	Instituição 4
S01	3	2	5	2
S02	0	0	1	0
S03	2	7	5	0
S04	2	1	2	2
S05	0	0	0	
S06	0	4	0	
S07		1	1	3
S08	6			
S09	1			
S10				0

4.1.2.7 Escala VAMS

Não houve diferença entre as instituições quanto aos fatores ansiedade, sedação, déficit cognitivo e desconforto (F: (3, 96) = 0.0169; p=0,990). A figura 14, abaixo, destaca estes resultados.

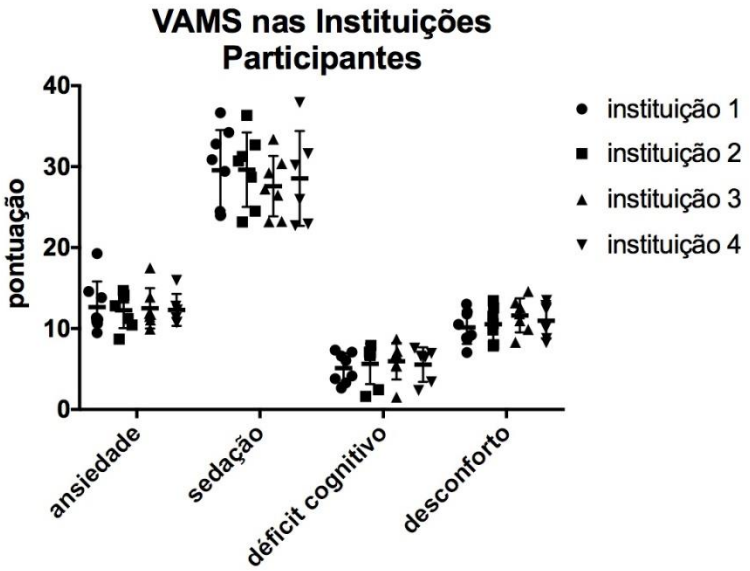


Figura 14: Pontuação na escala VAMS pelos indivíduos em cada instituição participante. Ordenadas: pontuação do fator; Abscissas: fatores da escala VAMS.

4.1.2.8 Questionário de avaliação após exame

Todos os participantes responderam o questionário específico para avaliação após o exame. Todos assinalaram que fariam o exame novamente se fossem chamados, porém houve a queixa de alguns participantes em relação ao ruído alto da máquina de RM e incômodo de intensidade leve em relação ao posicionamento do exame, intrínseco à coleta de imagens. Segue abaixo a tabela do número de sujeitos que se queixaram de incômodo secundário ao posicionamento. A avaliação das queixas relatadas

espontaneamente mostra padrão variado, entre as quais: dor cervical, dor nas costas, formigamento nas mãos, dor no cotovelo e sonolência.

Na instituição um; três voluntários relataram algum desconforto (3/8); na instituição dois, cinco (5/7); na instituição três, dois (2/7) e na instituição quatro, dois se queixaram (2/6). Estes dados estão compilados na Tabela 9, abaixo.

Tabela 9: Avaliação do exame pós-experimento. Queixas dos voluntários em relação ao posicionamento do exame. (SIM: alguma queixa; NÃO: nenhuma queixa; -: não participou do exame).

	S01	**S02**	**S03**	**S04**	**S05**	**S06**	**S07**	**S08**	**S09**	**S10**
Instituição 1	SIM	-	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	-	NÃO	NÃO
Instituição 2	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	SIM	-	-	-
Instituição 3	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	-	-	-
Instituição 4	NÃO	SIM	NÃO	-	-	NÃO	SIM	NÃO	-	-

4.2 Instituições

A seguir são apresentados resultados de mapas de grupo quando analisadas as imagens produzidas pelos indivíduos em cada instituição nas funções de memória e linguagem.

A avaliação da resposta BOLD em paradigmas de memória e linguagem para cada instituição mostrou padrão semelhante. Inicialmente informações de frequência de respostas nas áreas cerebrais identificadas e os mapas de grupo de cada instituição. A seguir a comparação da resposta BOLD entre as instituições em mapas cerebrais e análise de frequência de resposta.

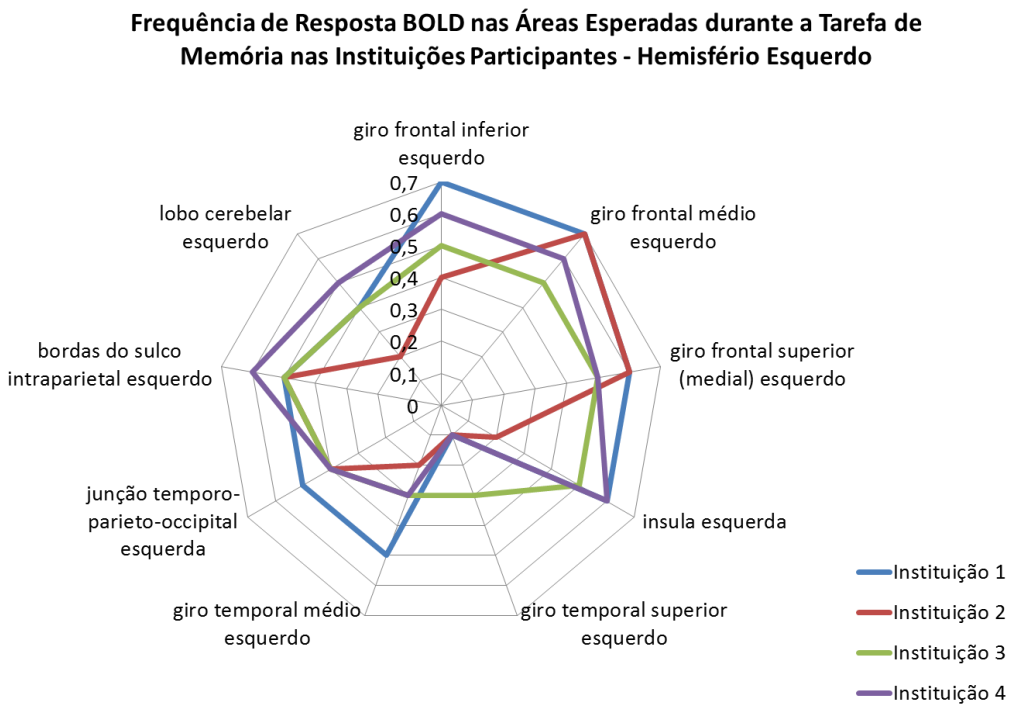
A avaliação da variabilidade (ANOVA: Função x Instituição) mostra que o fator Instituição explica apenas 6,48% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as quatro instituições nas funções de memória ou linguagem (F: (3,48) = 1,123; *p*= 0,349). O fator Função explica apenas 0,18% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as funções de memória e linguagem (F: (1,48) = 0,921; *p*= 0,763). A interação entre estes fatores explica 0,97% da variação dos dados, não atingindo limiar de significado estatístico (F: (3,48) = 0,169; *p* = 0,918).

E como já observado, aqui reproduzido para fins de facilitar a leitura: a avaliação da variabilidade (ANOVA: Indivíduo x Instituição) mostra que o fator Indivíduo explica 40,31% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre os quatro indivíduos que realizaram o estudo nas quatro instituições (F: (3, 3) = 1,924; *p* = 0,302). O fator Instituição explica apenas 4,22% da variação dos dados, sendo observada

diferença na frequência de resposta BOLD entre as instituições (F: (3,3) = 30,76; *p*=0,009). A interação entre estes fatores explica 20,15% da variação dos dados, não atingindo limiar de significado estatístico (F: (9,9) = 1,895; *p*=0,177).

4.2.1 Paradigma de Memória

Nas figuras seguintes apresentamos os resultados da análise da função de memória com a frequência de resposta BOLD nas áreas cerebrais, separadas pelos hemisférios direito e esquerdo, identificadas nos mapas de grupo de cada uma das instituições (figura 15).



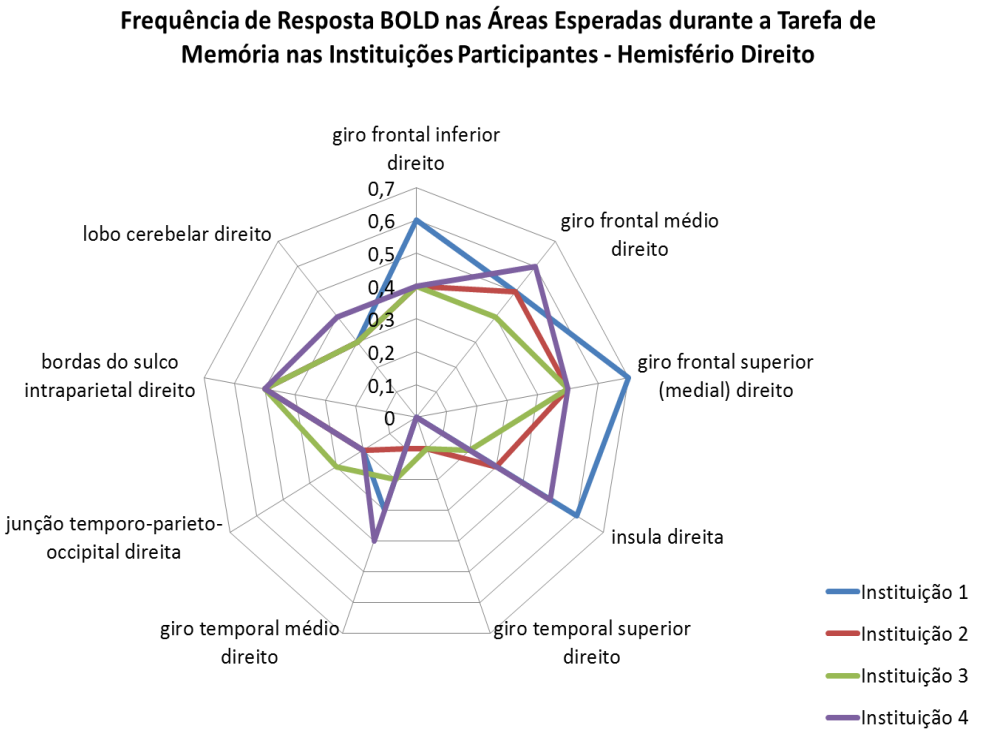


Figura 15: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de Memória nas instituições participantes. Abscissa: estruturas cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (Owen e Wesley) e com maior frequência de resposta em mapas de grupo ($Z>2,3$; $p<0,01$; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada estrutura.

As imagens de RMf de grupo das instituições demostraram padrão de resposta semelhante. Em todas instituições encontramos resposta BOLD nas áreas relatadas em estudos de meta-análise (figura 16).

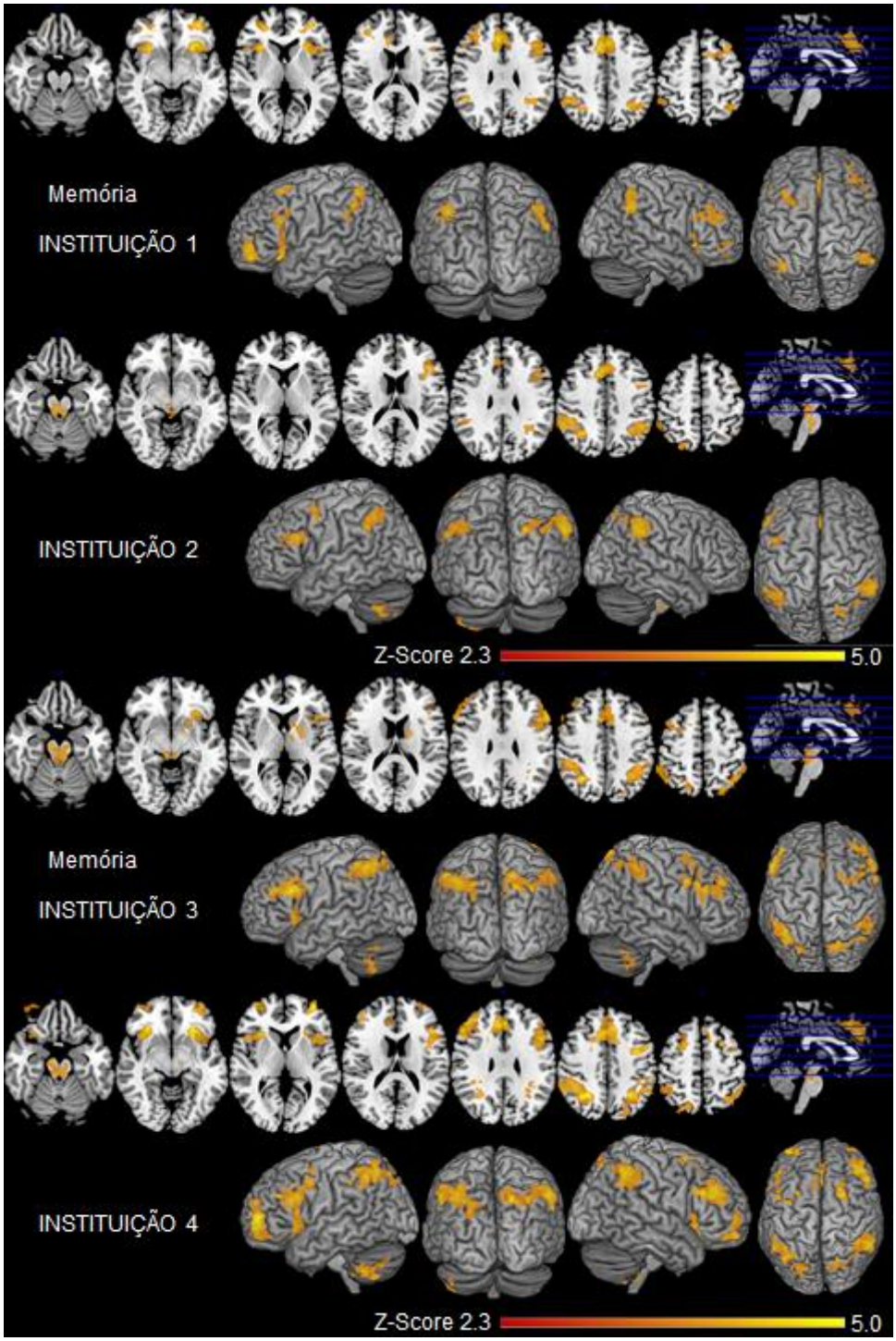


Figura 16: mapa de ativação da análise de grupo: levando em consideração a média dos sujeitos para o paradigma de memória nas instituições 1, 2, 3 e 4.

4.2.1.2. Frequência de Resposta BOLD da Função de Memória entre as Instituições

Não houve diferença na frequência de resposta BOLD (F: (3, 24) = 0,626; *p* = 0,605) ou na variabilidade da frequência da resposta BOLD (B = 1,954; *p* = 0,582) na tarefa de memória entre as Instituições (Tabela 10 e Figura 17).

Tabela 10: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de Memória nas instituições participantes. Colunas S1-S10: voluntários; Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário; N.P.: indivíduo não participou da aquisição na instituição.

Estruturas Cerebrais	Participantes									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Instituição 1	89%	89%	67%	39%	0%	39%	N.P.	61%	78%	N.P.
Instituição 2	72%	100 %	56%	28%	39%	44%	6%	N.P.	N.P.	N.P.
Instituição 3	83%	100 %	17%	44%	0%	78%	56%	N.P.	N.P.	N.P.
Instituição 4	50%	94%	67%	89%	N.P.	N.P.	50%	N.P.	N.P.	78%

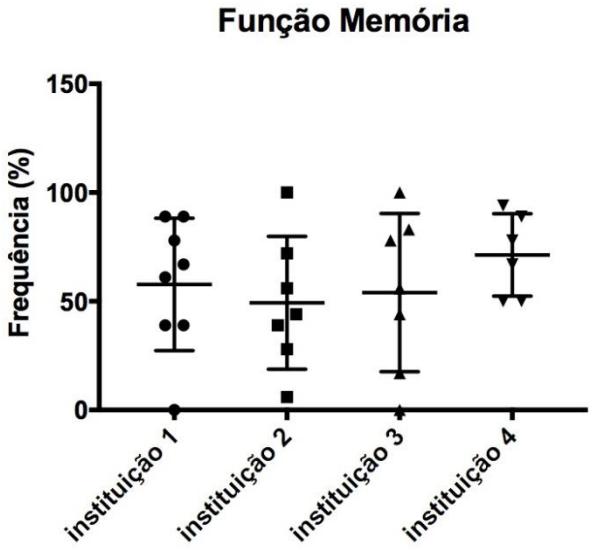
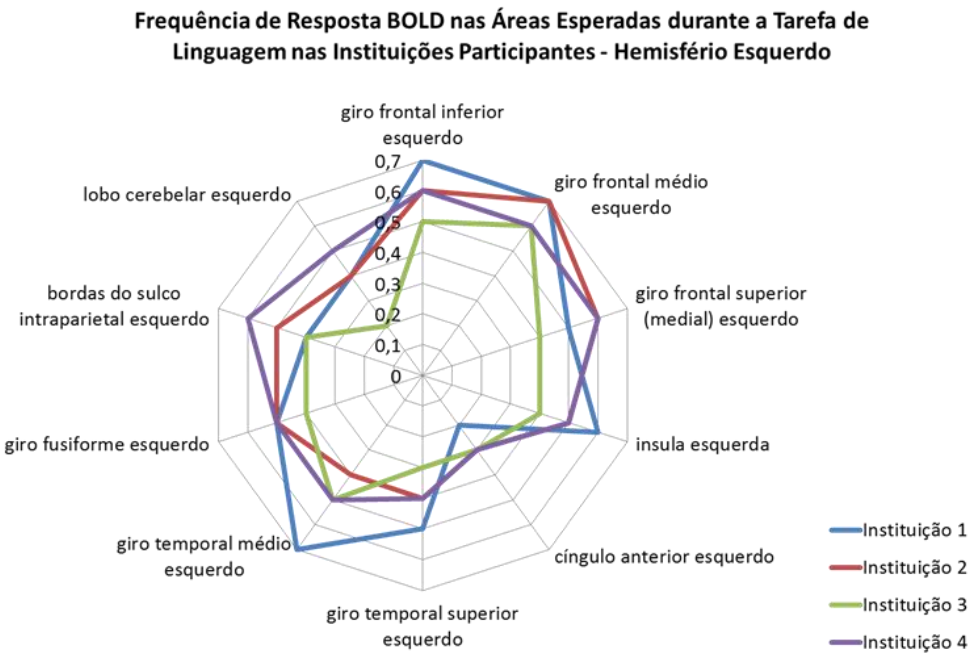


Figura 17: Frequência de resposta BOLD nas Instituições durante a tarefa de memória. Abscissas: instituições participantes; Ordenadas: frequência simples (número de observações/total) nas regiões cerebrais com resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; *p*<0,01; corrigidos para comparação múltipla) para cada voluntário.

4.2.2 Paradigma de Linguagem

Na análise de grupo levando em consideração cada uma das instituições para o paradigma de linguagem observamos as seguintes áreas ativadas: giros frontais inferiores direito e esquerdo, giros frontais médios direito e esquerdo, hemisférios cerebelares direito e esquerdo, insulas, putâmen, núcleos caudados, giro do cíngulo direito e esquerdo, bordas dos sulcos intraparietais direito e esquerdo (Figuras 18 e 19) e outras estruturas detalhadas no anexo U.



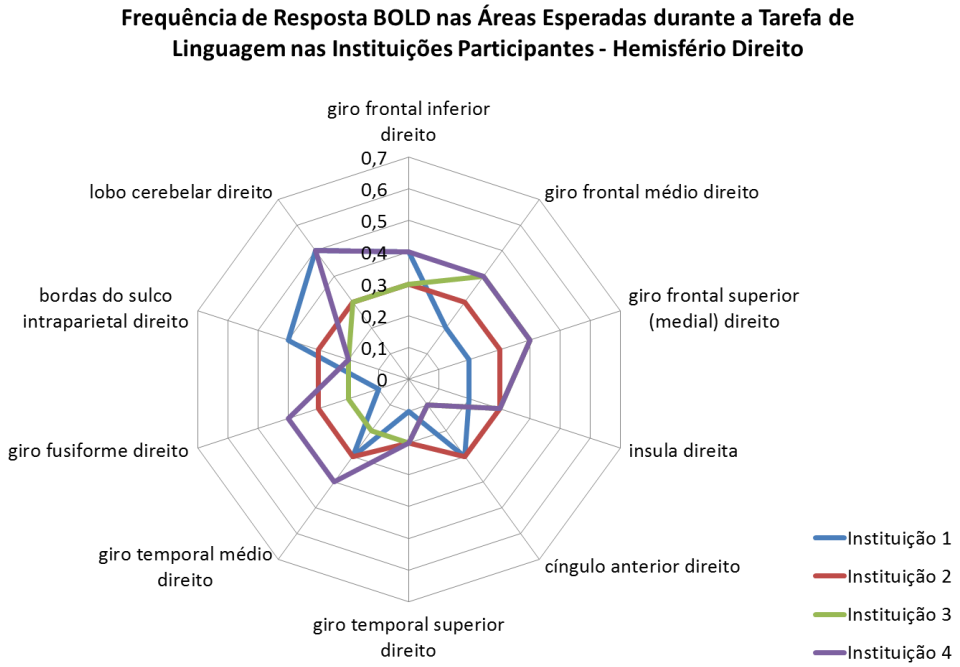


Figura 18: Frequência de resposta BOLD nas áreas cerebrais esperadas nos hemisférios direito e esquerdo durante a tarefa de Linguagem; nas quatro instituições participantes. Abscissa: estruturas cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (REF Price e Price) e com maior frequência de resposta em mapas de grupo ($Z>2,3$; $p<0,01$; corrigidos para comparação múltipla); Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada estrutura.

As imagens de RMf de grupo das instituições demostraram padrão de resposta semelhante. Em todas instituições encontramos resposta BOLD nas áreas relatadas em estudos de meta-análise (figura 19).

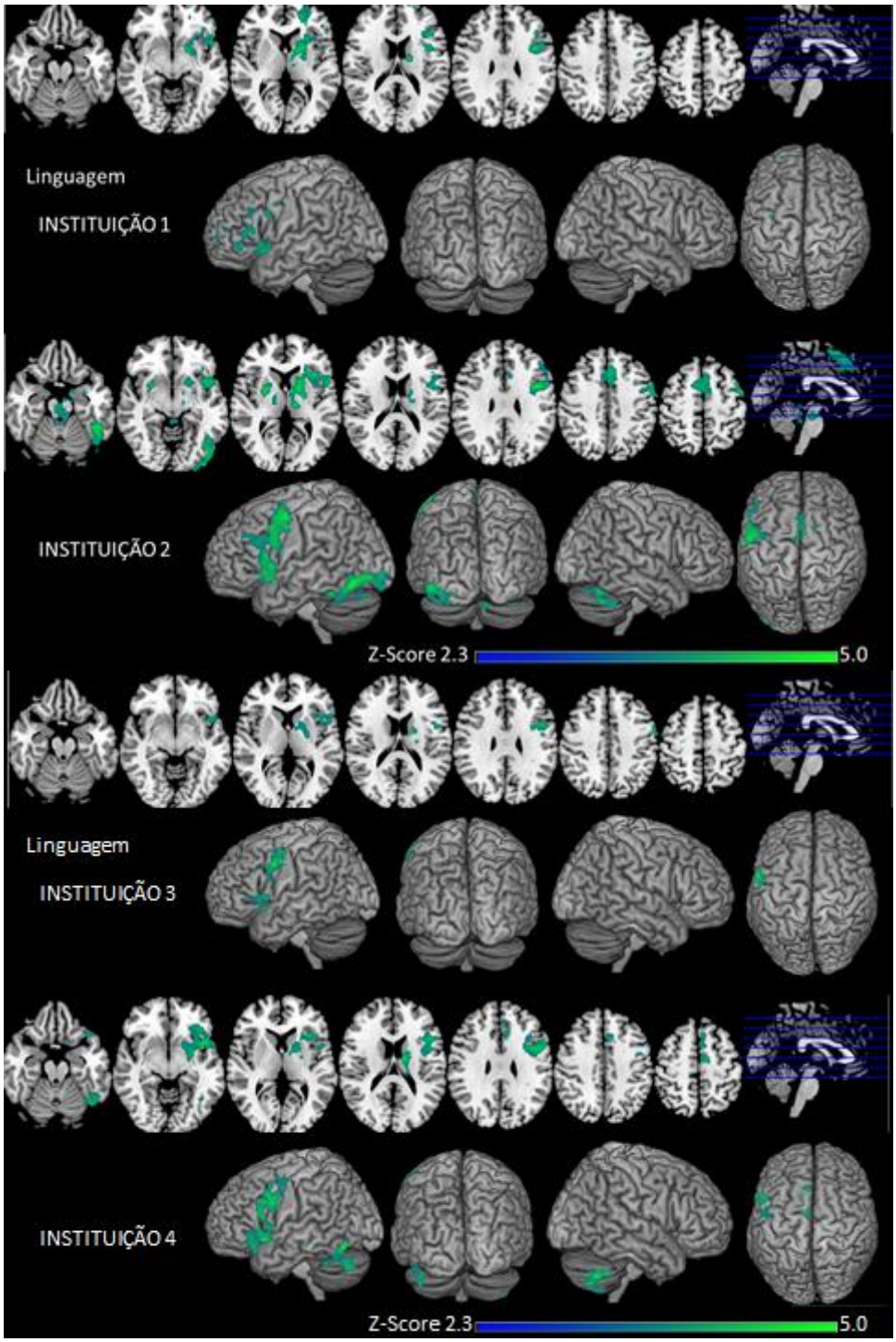


Figura 19: mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais ativadas na análise da média dos sujeitos para o paradigma de linguagem nas instituições 1, 2, 3 e 4.

4.2.2.2 Frequência de Resposta BOLD da Função de Linguagem entre as Instituições

Não houve diferença na frequência de resposta BOLD (F: (3, 24) = 0,663; *p* = 0,582) ou na variabilidade da frequência da resposta BOLD (B = 1,746; *p* = 0,627) na tarefa de linguagem entre as Instituições (Tabela 11 e Figura 20).

Tabela 11: Frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas durante a tarefa de linguagem nas instituições participantes. Colunas S1-S10: voluntários; Frequência: frequência simples (número de observações/total) para cada voluntário; N.P.: individuo não participou da aquisição na instituição.

Estruturas Cerebrais	Participantes									
	S1	S2	S3	S4	S5	S6	S7	S8	S9	S10
Instituição 1	35%	100%	45%	75%	30%	25%	N.P.	20%	65%	N.P.
Instituição 2	35%	65%	10%	100%	50%	100%	30%	N.P.	N.P.	N.P.
Instituição 3	35%	100%	0%	60%	10%	30%	95%	N.P.	N.P.	N.P.
Instituição 4	30%	70%	60%	90%	N.P.	N.P.	85%	N.P.	N.P.	85%

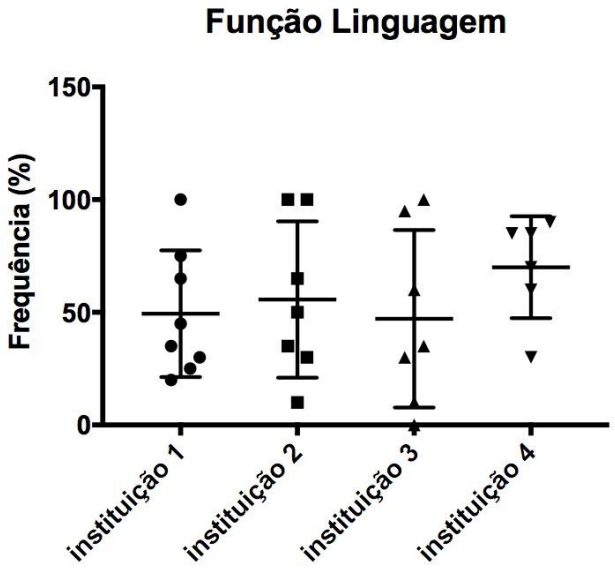


Figura 20: Frequência de resposta BOLD nas Instituições durante a tarefa de linguagem. Abscissas: instituições participantes; Ordenadas: frequência simples (número de observações/total) nas regiões cerebrais com resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; *p*<0,01; corrigidos para comparação múltipla) para cada voluntário.

4.2.3 Comparação de mapas de Ressonância Magnética funcional entre as instituições

A seguir é feita a comparação entre as instituições, sendo que cada instituição é comparada às demais (modelo GLM). A análise de variabilidade de resposta entre as instituições é também apresentada em relação à frequência de identificação de agrupamento de *voxels* (*clusters*) de maneira semelhante à comparação entre indivíduos.

Por fim, a análise de conjunção é mostrada com a identificação das regiões comuns às instituições. Esta avaliação mostra mapas de análise de grupo por instituição, sobrepostos à análise de conjunção, cuja intenção é mostrar de maneira unificada semelhanças e diferenças entre as instituições. Os resultados são divididos por função.

4.2.3.1 Análise Comparativa do Paradigma de Memória

Para o mesmo paradigma de memória, na comparação entre as instituições foi observada maior resposta BOLD quando comparamos as instituições 2, 3 e 4 > instituição 1 as principais áreas encontradas foram região cerebelar esquerda, região do cúlmen no lobo anterior bilateral, região da tonsila cerebelar no lobo posterior esquerdo, giros precentral do lobo frontal direito e giros pós-central do lobo parietal direito (Figura 21). As tabelas com as coordenadas *MNI* encontram-se no anexo U; tabela 22.

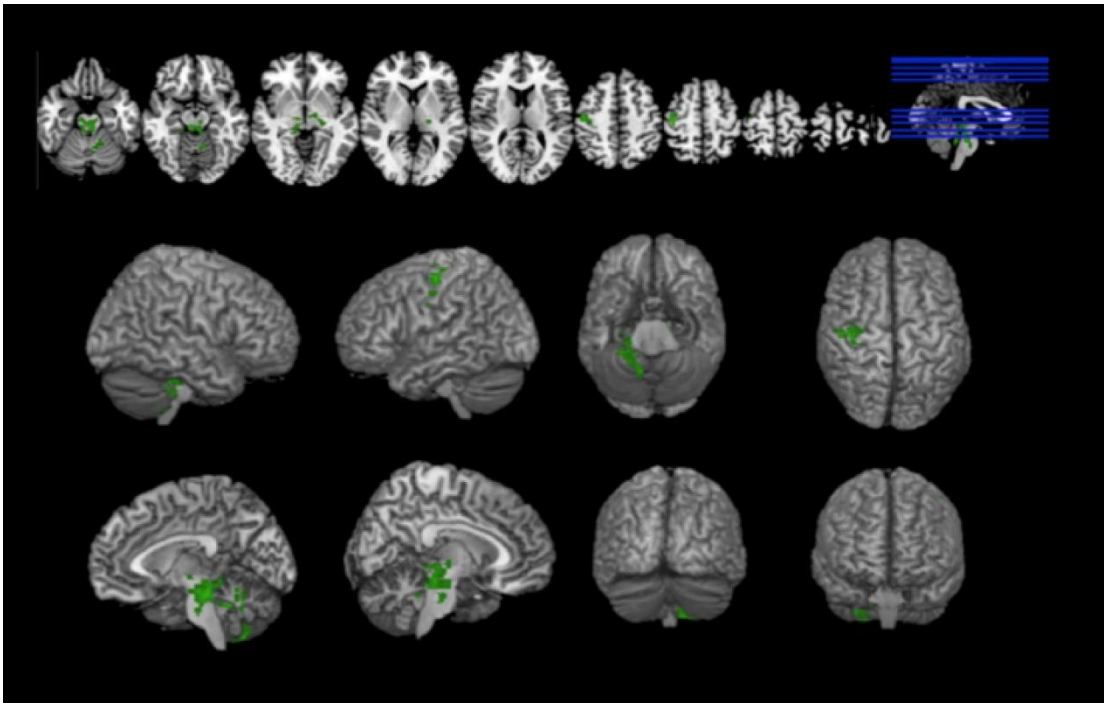


Figura 21: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste com resposta BOLD maior nas instituições 2, 3 e 4 > instituição 1 no paradigma de memória (ANOVA: Z>2,3; *p*<0,01).

Na comparação observamos resposta BOLD no paradigma de memória comparando todas as instituições. As principais áreas encontradas no contraste entre instituições 1, 2 e 3 > instituição 4 no paradigma de memória foram: hemisfério à direita do lobo frontal, com destaque para giros frontal superior e médio e giro reto a direita. (Figura 22). As tabelas com as coordenadas *MNI* encontram-se no anexo U; tabela 23.

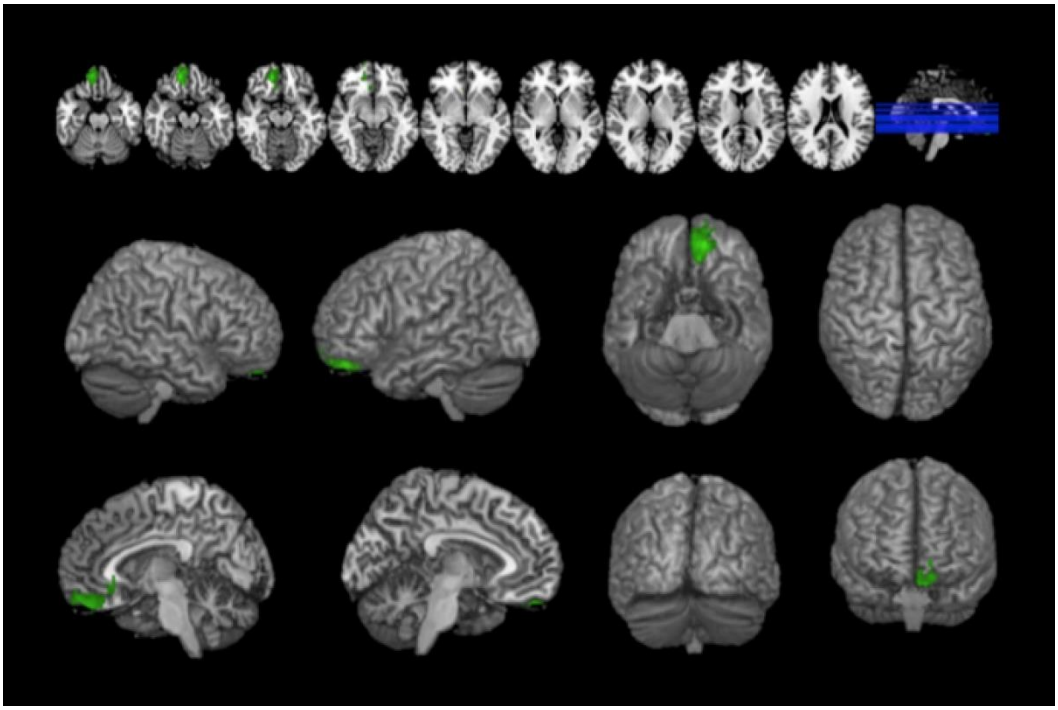


Figura 22: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste com resposta BOLD maior nas instituições 1, 2 e 3 > instituição 4 no paradigma de memória (ANOVA: Z>2,3; p<0,01).

Nas demais comparações dos mapas de grupo da função de memória entre cada uma das instituições e as demais não se detectaram diferenças.

4.2.3.2 Análise Comparativa do Paradigma de Linguagem

Na comparação entre as instituições para o paradigma de linguagem foi observada maior resposta BOLD apenas comparando as instituições 1, 3 e 4 > que a instituição 2. As principais áreas ativadas no contraste entre a condição instituições1, 2 e 3 > instituição 4 no paradigma de linguagem foram: cerebelo bilateral, giro lingual esquerdo, cúneos direito, região do culmen cerebelar bilateral, giros para-hipocampal direito, com destaque nos giros occipital médio e inferior esquerdo (Figura 23). As tabelas com as coordenadas *MNI* encontram-se no anexo U; tabela 24.

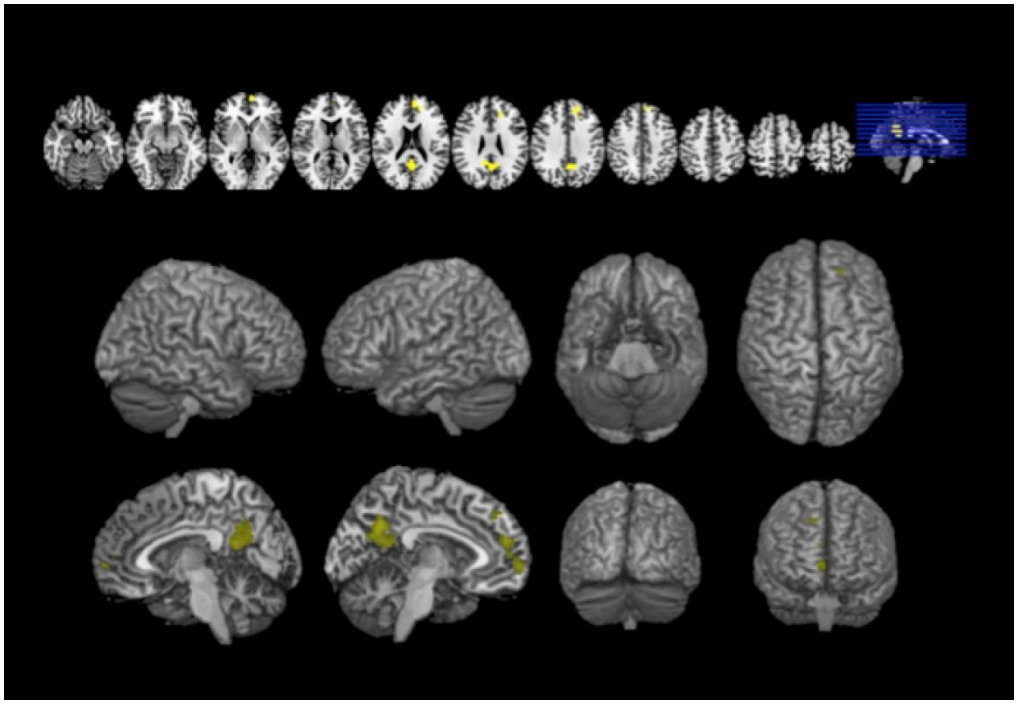


Figura 23: Mapa estatístico limiarizado com áreas cerebrais encontradas na comparação entre o resultado do contraste com resposta BOLD na instituição 1, 3 e 4 > instituições 2 no paradigma de linguagem (ANOVA: Z>2,3; *p*<0,01).

Nas demais comparações dos mapas de grupo da função de linguagem entre cada uma das instituições e as demais não se detectaram diferenças.

4.2.4 Análises Conjuntas

A análise conjunta entre as respostas BOLD obtidas nas instituições é demonstrada num mesmo cérebro-padrão, para cada paradigma: memória e linguagem. As áreas com resposta diferente em cada instituição também são mostradas com cores indicativas nas imagens das respectivas figuras. Estas imagens foram realizadas com o *software MriCron* (Rorden and Brett, 2000).

4.2.4.1. Análise Conjunta da função de Memória

As áreas encontradas no paradigma de memória que produziram resposta BOLD levando-se em conta todas as quatro instituições foram: cerebelo direito e esquerdo, giro frontal inferior à esquerda, insula anterior à esquerda e direita, giro frontal médio mais à esquerda, pouco a direita, cíngulo anterior, bordas dos sulcos intraparietais (Figura 24). As tabelas com as coordenadas MNI encontram-se no anexo U; tabela 25.

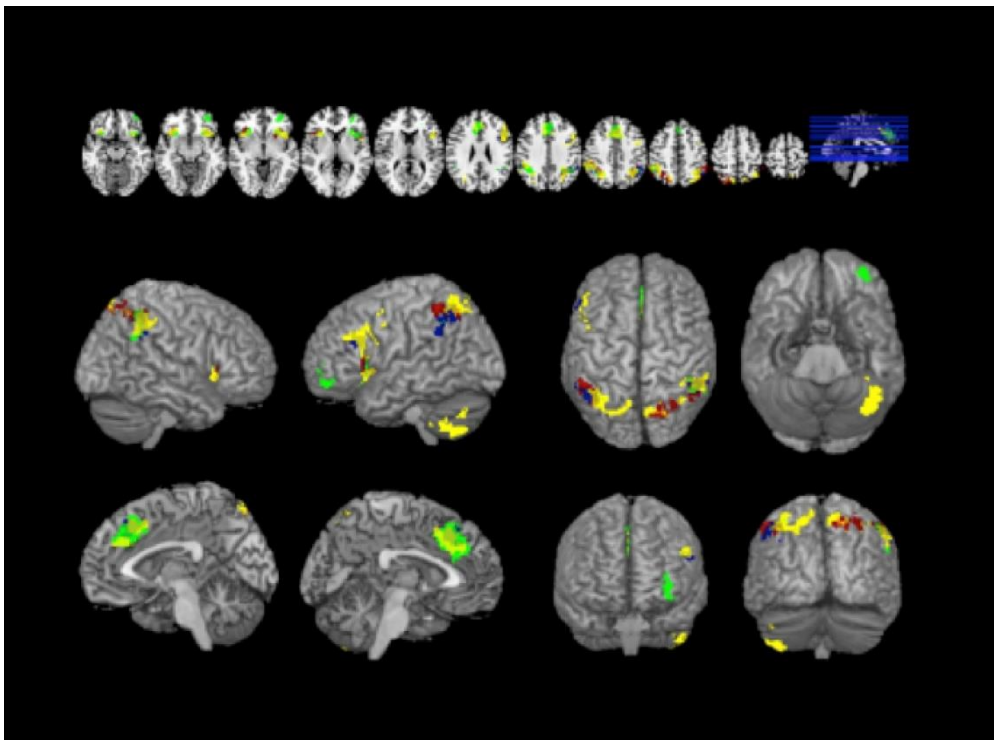


Figura 24: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste para o paradigma de memória nos 4 instituições (azul: instituição 1, verde: instituição 2, amarelo: instituição 3 e vermelho: instituição 4 (GLM, Z> 1.96; *p*<0,01).

4.2.4.2 Análise Conjunta da função de Linguagem

As áreas encontradas no paradigma de linguagem foram: giro frontais inferiores, giro fusiforme a esquerda, giros frontais médios, insulas e putamen a esquerda, cíngulo anterior à esquerda (Figura 25). As tabelas com as coordenadas MNI encontram-se no anexo U; tabela 26.

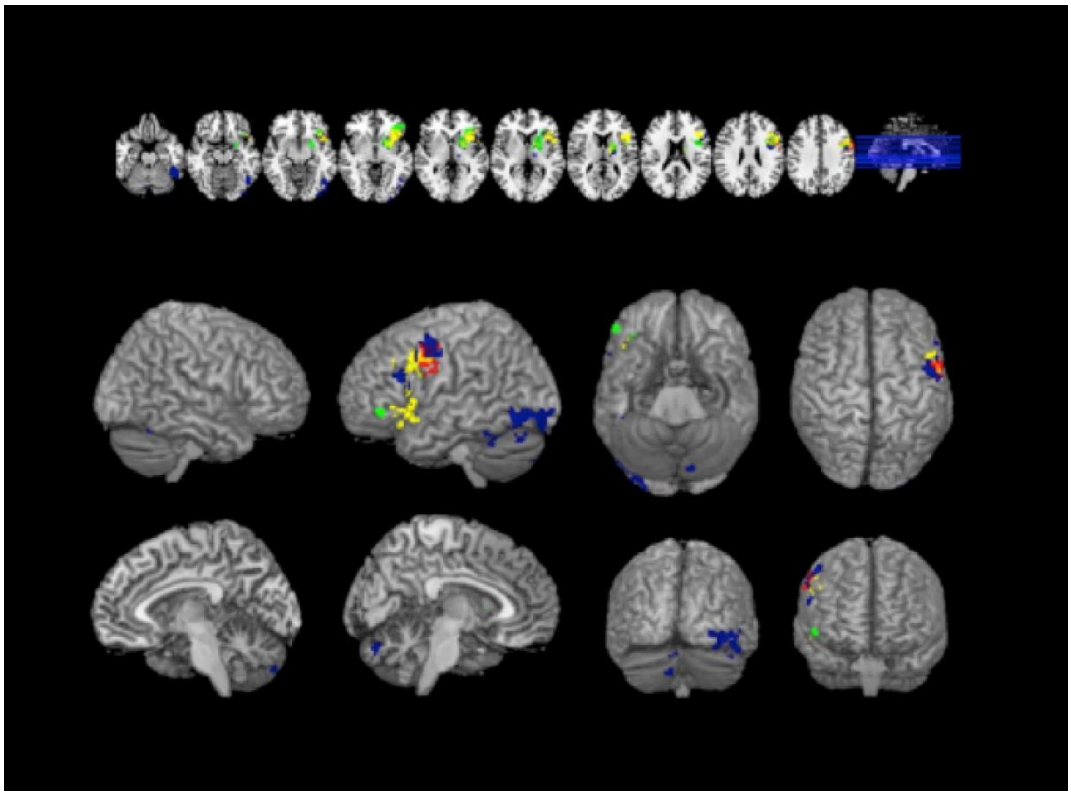


Figura 25: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas no contraste para o paradigma de linguagem nos quatro instituições. Azul: instituição 1; verde: instituição 2; amarelo: instituição 3 e vermelho: instituição 4 (GLM, Z>1.96; *p*<0,01).

4.3 Funções

A seguir são apresentados resultados de mapas de grupo quando analisadas as imagens produzidas pelos indivíduos em todas as instituições.

Apenas para facilitar acompanhamento, é reproduzida aqui a avaliação da variabilidade (ANOVA: Função x Instituição) que mostra que o fator Função explica apenas 0,18% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as funções de memória e linguagem (F: (1,48) = 0,921; p = 0,763). O fator Instituição explica apenas 6,48% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as quatro instituições nas funções de memória ou linguagem (F: (3,48) = 1,123; p = 0,349). A interação entre estes fatores explica 0,97% da variação dos dados, não atingindo limiar de significado estatístico (F: (3,48) = 0,169; p = 0,918).

Da mesma maneira, a seguir reproduzimos a avaliação da variabilidade (ANOVA: Função x Indivíduo) que mostrou que o fator Indivíduo explica 42,55% da variação dos dados, sendo a frequência de resposta BOLD diferente entre os indivíduos (F: (9,36) = 4,404; p = 0,001). O fator Função explica apenas 0,37% da variação dos dados, não sendo observada diferença na frequência de resposta BOLD entre as funções de memória e linguagem (F: (1,36) = 0,3401, p = 0,563). A interação entre estes fatores explica 18,59% da variação dos dados, não atingindo limiar de significado estatístico (F: (9,36) = 1,924; p = 0,080).

4.3.1 Análise do Paradigma de Memória

As áreas encontradas no paradigma de memória que produziram resposta comum entre as quatro instituições foram: cerebelo direito e esquerdo, giro frontal inferior à esquerda, insula anterior à esquerda e direita, giro frontal médio mais à esquerda, pouco a direita, cíngulo anterior, bordas dos sulcos intraparietais (Figura 26). São, em grande parte, superponíveis entre as instituições conforme pode-se observar pele semelhança com a Figura 24, notadamente nas regiões parietais, giro do cíngulo e também frontais à direita. As tabelas com as coordenadas *MNI* encontram-se no anexo U; tabela 25.

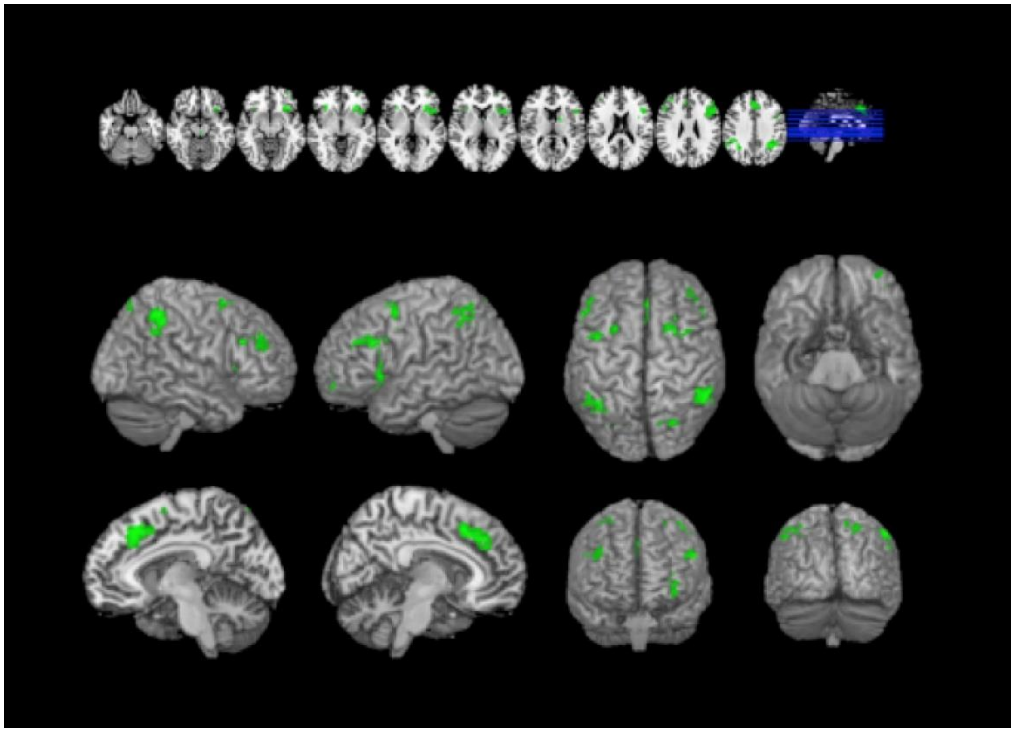


Figura 26: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas na análise de conjunção, contraste condição ativa > controle do paradigma de memória nas instituições 1, 2, 3 e 4 (GLM, Z>1.96; *p*<0,01).

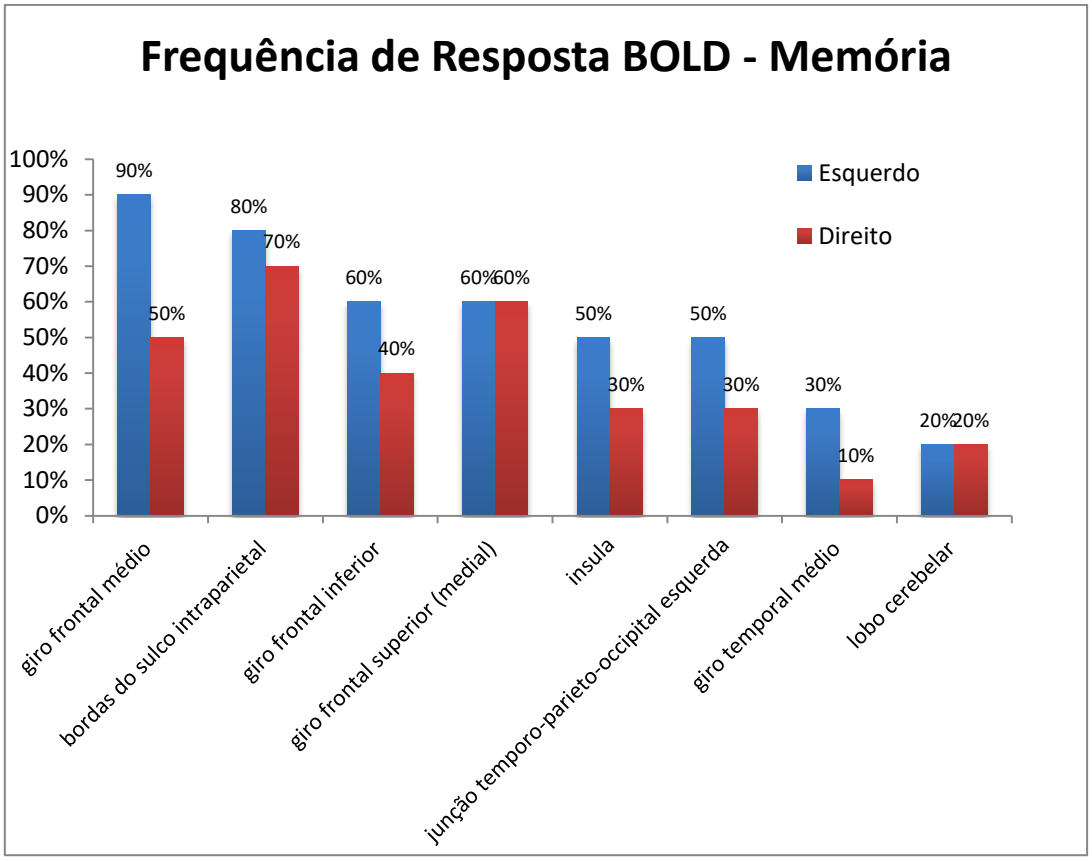


Figura 27: Resposta BOLD nas estruturas anatômicas durante a tarefa de memória em todos os testes aqui realizados. Ordenada: frequência simples de acordo com a presença de resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; *p*< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Abscissa: estruturas cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (Owen e Wesley); Barras em cor azul: hemisfério direito; barras em cor vermelha hemisfério esquerdo.

4.3.2 Análise do Paradigma de Linguagem

As áreas encontradas no paradigma de linguagem foram: giro frontais inferiores, giro fusiforme a esquerda, giros frontais médios, insulas e putâmen à esquerda, cíngulo anterior à esquerda (Figura 28). São, em grande parte, superponíveis entre as instituições conforme pode-se observar pele semelhança com a Figura 25, notadamente nas regiões parietais, giro do cíngulo e também frontais à direita. As tabelas com as coordenadas *MNI* encontram-se no anexo U, tabela 26.

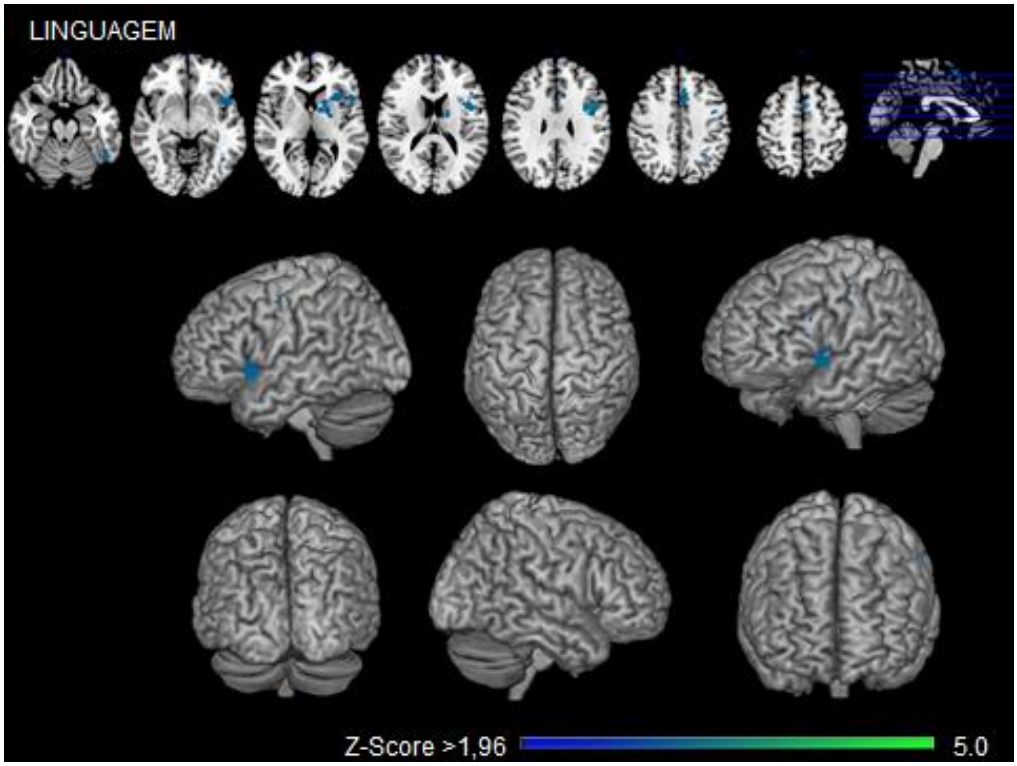


Figura 28: Mapa estatístico limiarizado da resposta BOLD com áreas cerebrais encontradas na análise de conjunção, contraste condição ativa > controle do paradigma de linguagem nas instituições 1, 2, 3 e 4. (GLM, Z>1.96; *p*<0,01)

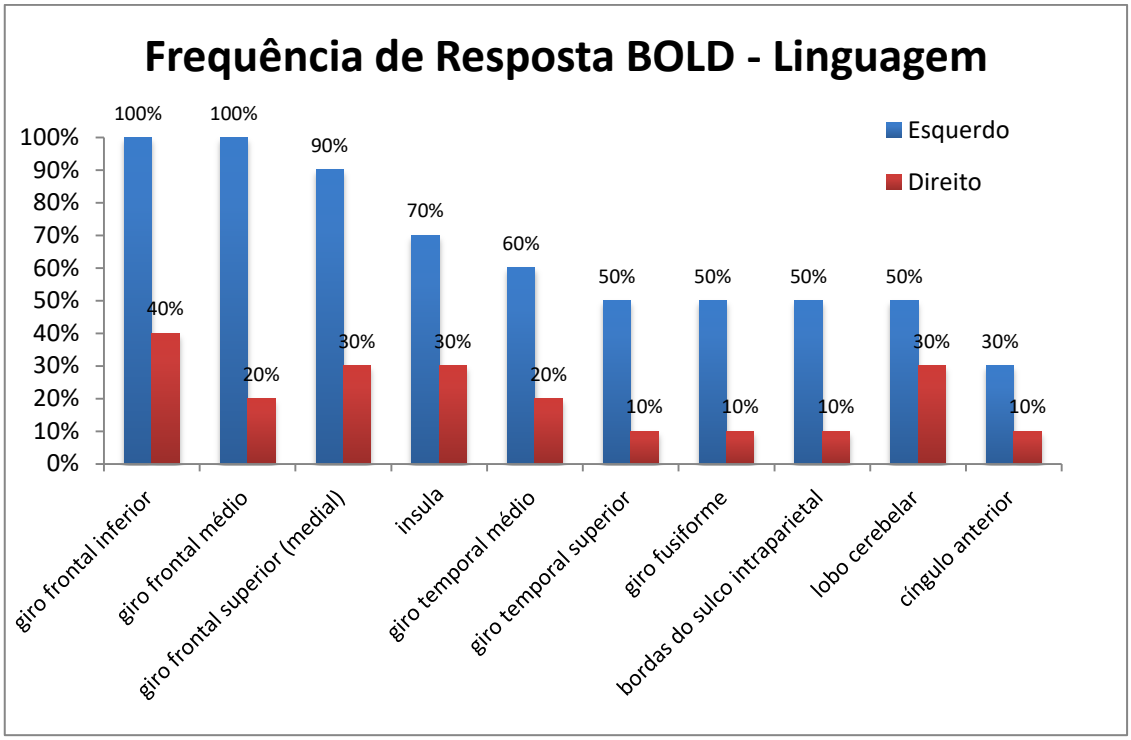


Figura 29: Resposta BOLD nas estruturas anatômicas durante a tarefa de linguagem em todos os testes aqui realizados. Ordenada: frequência simples de acordo com a presença de resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; *p*< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Abscissa: estruturas cerebrais: regiões cerebrais observadas tipicamente nesta tarefa (Price, 2000 e Price, 2012); Barras em cor azul: hemisfério direito; barras em cor vermelha hemisfério esquerdo.

4.3.3. Comparação de Frequência de Resposta BOLD entre as funções

Em relação à frequência de resposta BOLD levando-se em conta todas as áreas esperadas para resposta, não houve diferença (p = 0,89) entre as funções de memória e linguagem.

A variância da frequência de resposta BOLD em áreas das redes de memória (0,091) e linguagem (0,053) não foi diferente (F-test: 1,71; p=0,21). Os indivíduos mostraram resposta BOLD com frequência que variou de 90% a 10% na tarefa de linguagem (média de 43%) e com frequência que variou de 89% a 0% na tarefa de memória (média de 42%). As análises são detalhadas nas figuras a seguir.

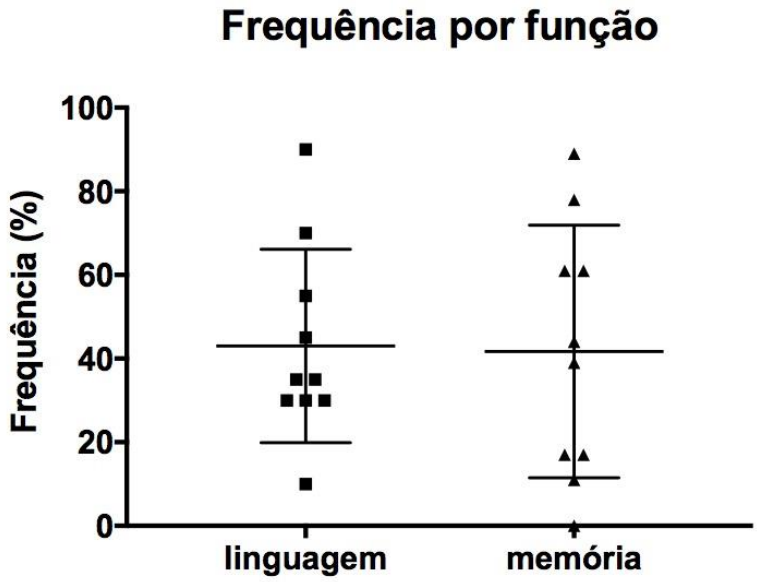


Figura 30: Comparação entre a resposta BOLD nas estruturas anatômicas durante a tarefa de linguagem e memória. Ordenada: frequência simples de acordo com a presença de resposta BOLD que sobreviveu limiar estatístico em mapas individuais (Z>2,3; *p*< 0,01; corrigidos para comparação múltipla); Abscissa: funções cerebrais; traços horizontais mais largos: média; traços horizontais mais curtos: limites de 01 desvio-padrão; quadrados preenchidos: frequência individual de resposta de cada indivíduo na função de linguagem; triângulos preenchidos: frequência individual de resposta de cada indivíduo na função de memória.

DISCUSSÃO

5.Discussão

O intuito do presente trabalho foi avaliar a variabilidade da ressonância magnética funcional em relação a três fatores: instituição, indivíduos e funções. Além disto, a instrumentação utilizada (equipamentos de RM de 3Teslas) e também verificar a reprodutibilidade de áreas cerebrais em cada um dos paradigmas. As tarefas testadas envolvem paradigmas de RMf para avaliação de duas funções complexas: memória e linguagem.

Para os estudos funcionais foram necessários diversos instrumentos adicionais, que não são padrão no exame de RM convencional e servem para apresentar e sincronizar os estímulos funcionais com a aquisição dos dados brutos de RM, assim como gravar respostas comportamentais, projetor multimídia e tela semi-transparente; e equipamento de sincronia, para que os estímulos sejam apresentados sempre da mesma forma e com os mesmos equipamentos.

As máquinas de ressonância magnética que foram utilizadas apresentam desempenho bastante semelhante: são equipadas com sequências eco planar e utilizam bobina de múltiplos canais. Outra característica importante do desenho experimental é a constante repetição dos paradigmas por cada voluntário em cada um dos locais, podendo-se assim estimar também a variabilidade entre indivíduos.

5.1 Indivíduos

Houve grande variabilidade entre os indivíduos e para cada indivíduo não se observou um padrão específico que pudesse indicar que haja maior chance de produzir resposta BOLD, independente da tarefa ou instituição analisada. Isto pode indicar que a dependência da variabilidade inter-individual em relação aos fatores função e instituição seja de origem complexa.

Estudos anteriores também mostram que a variação entre indivíduos explica a maior parte da variabilidade dos resultados de RM funcional entre locais. Em particular, em nosso meio foi realizado estudo com equipamentos de 1,5T do mesmo fabricante onde foram colhidas informações de um paradigma simples: a movimentação da mão direita (Costafreda *et al.,* 2007). Também em relação ao nosso estudo, os pesquisadores utilizaram voluntários de ambos os sexos, trazendo uma fonte de variabilidade que não foi analisada de maneira independente naquela publicação. Em nosso caso, realizamos estudos RMf apenas com indivíduos do mesmo gênero e em aparelho de mais alto campo. Era esperado que houvesse maior homogeneidade entre os resultados conforme a sensibilidade da técnica, que poderia demostrar, em cada um dos indivíduos, todos os nós das redes associadas à tarefa de memória e linguagem. E o que encontramos foi: a porcentagem de variação de sinal explicada pelo fator indivíduo foi de 40,31% (comparação com Instituição) e 42,55% (comparação com Função) enquanto no estudo de Costafreda e colaboradores a variação de sinal explicada pelo fator indivíduo foi de 57,17% (parâmetro de percentagem de variação da resposta BOLD) e 54,46% (volume de ativação). É importante também frisar que naquele estudo foi utilizada

apenas uma função simples, enquanto em nosso estudo as funções foram complexas. E por outro lado, a nossa medida de variabilidade foi baseada em frequência de resposta BOLD, de maneira que não podemos realizar a comparação formal dado a diferença de função, equipamento, gênero, método e fabricante.

Recentes estudos de reprodutibilidade em RMf em estudo multicêntrico mostraram que, dependendo do paradigma e campo utilizados, a variabilidade explicada pelo fator indivíduo pode ser reduzida a 10% (Krasnow, 2003, Friedman, 2008).

De fato é possível supor que a principal característica de indivíduos seja a modificação do estado mental em contextos diferentes, enquanto que a instituição, natureza e características de apresentação do estímulo de determinada função deverão ter menor variabilidade temporal. Os processos mentais são intrinsecamente influenciados pelo contexto do indivíduo. Dessa maneira, não é difícil imaginar que, se um indivíduo realiza tarefa de memória ou de linguagem em tempos diferentes, poderá utilizar também diferentes recursos mentais, o que poderá resultar em mapa cerebral distinto em exames de RMf.

Para analisar esta variável Friedman e colaboradores realizaram um estudo de teste re-teste com 19 voluntários e 10 equipamentos de ressonância magnética de diferentes campos magnéticos (Friedman *et al.,* 2008) e os resultados mostraram que a reprodutibilidade entre sessões do mesmo indivíduo foi de 0,76% o que indica valor entre boa e excelente. Entretanto para este paradigma, os autores utilizavam um marca-passo indicando exatamente qual o ritmo de movimentação dos dedos, e desta maneira "sincronizando" o

desempenho entre os participantes. Ainda, os parâmetros de aquisição envolviam fatias mais espessas que as utilizados em nosso estudo (4 milímetros) e pode ter contribuído para melhor desempenho de reprodutibilidade, como estes mesmos autores demonstraram em outra publicação (Friedman *et al., 2006).*

Em nosso estudo, dada a complexidade já presente no desenho experimental, optamos pela não adoção de teste re-teste. Esta opção foi feita considerando a prioridade de investigar, conjuntamente, as demais variáveis em duas tarefas complexas e utilizando equipamentos considerados estado-da-arte para investigação do efeito BOLD.

Acreditamos que nossos resultados possam contribuir para a literatura em relação à variabilidade do sinal de BOLD em RMf e também de reprodutibilidade em relação a diferentes indivíduos e a maneira que concentramos nossas análises na detecção (frequência) de agrupamento de *voxels* em regiões cerebrais, o que é prática mais próxima da utilização clínica destes exames.

5.2 Instituições

Estudos multicêntricos em fMRI estão se tornando o método de escolha para investigação da função cerebral em populações saudáveis e em condições clínicas específicas. Esta abordagem vem permitindo acúmulo de informação sem precedentes, com tamanhos de amostra populacional significativo, e possiblidade de aumentar coleta de dados em condições raras e com diversidade clínica, cultural e geográfica.

À luz dos resultados promissores a partir de Casey, Cohen e O'Craven e Ojemann em 1998, uma série de estudos recentes têm sido feitos para fornecer um esforço concentrado para examinar reprodutibilidade das respostas funcionais de ressonância magnética a partir de locais diferentes. Um critério conservador para a demonstração do grau de compatibilidade multicêntrico seria demonstrar uma resposta altamente reprodutível em vez de simplesmente semelhanças entre mapas de ativação de limiar definido, como tem sido utilizado em estudos prévios. Nosso estudo também adotou esta abordagem, na medida em que utilizamos a medida de frequência de resposta BOLD nas áreas esperadas para resposta de cada paradigma testado.

Um dos maiores esforços nesse sentido foi realizado pela fBIRN (www.nbirn.net); um grupo envolvendo 14 diferentes laboratórios com máquinas de RM com três diferentes intensidades de campo magnético, de diferentes fabricantes e sequências de pulsos (Friedman, 2004). O trabalho inicial destacou muitos fatores importantes para garantir a compatibilidade entre as diferentes instituições. Por exemplo, o grupo fBIRN demostrou a importância de medidas de controle de qualidade simples, padronizada e mais

regulares para manter a comparabilidade de sistemas de RM que usam fantomas (Glover *et al.,* 2004) e dados humanos. Em dois estudos (Friedman e Birn, 2004 e Friedman *et al.,* 2004), as diferenças em sensibilidade e a suavidade (medida de resolução espacial) das imagens de ressonância magnética funcional foram comparados entre dez locais. Foram encontradas diferenças significativas relacionadas com a sequência de imagens, o desempenho do gradiente, de reconstrução de imagem e métodos de filtragem e a intensidade do campo. Os autores creditaram as diferentes sensibilidades observadas na resposta BOLD em diferentes locais a fatores técnicos, uma vez que o grupo utilizou paradigmas sensório-motores simples. Estes estudos também adquiriram imagens por fMRI de indivíduos que realizaram um paradigma ainda mais simples, de apneia (Thomason *et al.,* 2007).

Neste trabalho observamos, em nosso meio, resultados semelhantes aos presentes na literatura internacional recente. Sutton e colaboradores em 2008, mostraram que as comparações quantitativas de estimativas de contraste derivados de experiências cognitivas podem ser comparados de forma confiável através de duas instituições. Isso permitiu estabelecer uma plataforma eficaz para comparar as diferenças de grupo entre dois locais usando RMf quando os efeitos de grupo são potencialmente confundidos com as instituições, como no estudo das diferenças entre os países ou ensaios clínicos multicêntricos. De fato, em nosso estudo utilizamos paradigma de linguagem que tem peso transcultural significativo, o que torna a comparação com outros países mais limitada. Entretanto, a utilização do paradigma de memória, apesar de envolver letras, tem a capacidade de trazer maior potencial de comparação com centros em países distintos.

Ainda nesta linha, recentemente um estudo realizado em dois países foi conduzido em nosso grupo (Lukasova *et al.,*2014). Este estudo utilizou mesma tarefa de movimentação ocular simples em equipamentos de 3T de fabricantes diferentes localizados no Brasil e na Alemanha. Os resultados foram obtidos em populações diferentes e mostraram ser possível que a fonte de variação seja associada ao comportamento humano simples. A amostra envolveu participantes do sexo masculino e a análise de RMf mostrou que grande parte da variação estava relacionado ao desempenho dos participantes – e talvez o desenho do paradigma possa influenciar isto.

Ainda, lembrando que instituições distintas envolvem não apenas equipamentos que podem ser de fabricantes distintos, mas as instalações e culturas do ambiente também podem ser importantes fontes de variabilidade. Em nosso estudo optamos pela definição de instituição ao invés de aparelho de RM neste sentido, e ainda considerando que o número de equipamentos de 3T a que tivemos acesso não permita a análise segmentada de sua contribuição para variabilidade de RMf.

Outros estudos investigaram o papel da intensidade de campo magnético na resposta BOLD utilizando mesmos indivíduos em diversas tarefas cognitivas. Em estudo de comparação da ativação cerebral em 3T e 1.5T durante paradigmas simples e complexos, Krasnow e colaboradores mostraram que as diferenças entre paradigmas simples e complexos vão além de demostrar efeito BOLD em áreas somatossensitivas primárias, também contribuindo com dados realizados com paradigmas complexos (Krasnow *et al.,* 2003). Em nosso estudo, esta informação parece ter eco, uma vez que observamos resposta em núcleos da base (putâmen) durante a tarefa de

geração de palavras, fato que não foi constatado pelo estudo de Martin (Martin MG, 2007) utilizando mesmo paradigma em campo de 1,5T.

Em um estudo recente, dois voluntários realizaram exames em oito equipamentos de 7T localizados na Alemanha, Holanda e Áustria (Voeker *et al.,* 2016). Estes voluntários realizaram imagens angiográficas, estruturais e foram adquiridas sérias temporais de eco-planar, apesar de não realizarem tarefas. O resultado deste estudo mostra que a relação temporal de sinal-ruído (tSNR) foi maior em um dos indivíduos, e os autores creditam que variações inter-individuais possam ser a razão de dificuldades futuras em interpretação de resultados de RMf em alto campo. Infelizmente, no momento da escrita deste trabalho, não encontramos na literatura estudos multicêntricos que investigam possíveis benefícios e dificuldades do uso de equipamentos de 7T em paradigmas de RMf.

5.3 Funções

Em nosso estudo investigamos duas funções complexas com importante apelo clínico: linguagem e memória. De fato, condições neurológicas de alta prevalência, como a epilepsia, se beneficiam de uso clínico de RMf para localização de atividade cerebral em planejamento cirúrgico (Beers *et al., 2012;* Kesavadas e Thomas, 2008) A capacidade de uso clínico da técnica requer determinação de fatores que influenciam na variabilidade dos estudos. Assim, acreditamos que nossos resultados possam contribuir na determinação de potencial aplicação dos paradigmas, equipamentos e técnicas de análise adotadas aqui na clínica. Neste sentido, o fato de não termos utilizado técnicas e processos de análises mais recentes (como reconhecimento de padrão e técnicas de aprendizagem de máquina) torna mais próximo a utilização de nossos dados (Sato, JR *et al.,* 2015).

E em particular, os resultados da atividade cerebral nos paradigmas de memória e linguagem observados em nosso estudo mostram as regiões ativadas bastante semelhantes às já descritas na literatura (Owen *et al.,* 2005, Wesley *et al*., 2014; Price, 2012). Este fato também é ponto de importante evidência para a utilização clínica da técnica.

Em estudo com desenho semelhante ao nosso, porém com utilização de paradigma com funções motora e visual simples, Sutton *et al.,* (2008) mostraram interação entre tarefa x instituição x indivíduo era positiva somente no pólo visual. Esta análise é interessante para melhor entender nossos dados, na medida em que não observamos apenas interação em áreas cerebrais específicas. Mas, utilizando a frequência de resposta BOLD, um conceito mais

próximo do uso clínico, fica mais claro que há regiões de significativa reprodutibilidade e constância entre os três fatores nas tarefas assinaladas.

Considerando a utilização clínica de RMf, nosso estudo expande e complementa a tese de doutorado realizada pela doutora Maria da Graça Martin (Martin MG, 2007). Naquele trabalho, realizado em equipamentos de 1,5T, a frequência de resposta BOLD nos giro frontal inferior esquerdo durante a tarefa de geração de palavras (não falada) foi de 63%. Em nosso estudo, a frequência foi de 100% em paradigma com desenho idêntico, mostrando que este paradigma pode ser utilizado com menos dificuldade de interpretação em equipamentos de 3T. Importante frisar que estes dois estudos, realizados em nosso meio, mantiveram as condições de entrevista, instrução e recepção dos participantes semelhantes.

Em relação ao paradigma de linguagem observamos a grande reprodutibilidade das respostas no hemisfério esquerdo; notadamente no lobo frontal. Este resultado é semelhante à descrição feita por Price (2012), em que o sistema de linguagem representado na região frontal esquerda é fundamental na produção de expressão de linguagem, sendo a componente chave do paradigma escolhido em nosso estudo.

Considerando, em nossos estudos, o paradigma de memória os resultados foram bastante interessantes na medida em que praticamente reproduzimos todos os achados relatados nas análises consideradas para definição das áreas de determinação de frequência da resposta BOLD nesse estudo (Owen *et al.,* 2005). Em particular, gostaríamos de enfatizar a característica de lateralidade no estudo da função de memória, que parece ser menos voltada à resposta no hemisfério esquerdo em comparação com o

estudo de linguagem. Essa característica do paradigma pode ser determinante em aplicações clínicas potenciais como, por exemplo, a determinação do hemisfério dominante em planejamento cirúrgico de candidatos a cirurgia de ressecção de estruturas cerebrais em condições clínicas, como a epilepsia. Enquanto que a função de linguagem mostrou forte lateralização para o hemisfério esquerdo, como era esperado, esse achado não foi encontrado na tarefa de memória, ainda que haja discreto predomínio da frequência de detecção de resposta do hemisfério esquerdo. Apesar do estudo atual não ter sido desenhado com o intuito de investigação deste parâmetro, a análise de lateralidade poderá ser um dos caminhos a ser investigados em relação a variabilidade da resposta BOLD entre instituição, indivíduos e diferentes implementações de paradigmas de ressonância magnética funcional de linguagem e memória.

Também é importante enfatizar o fato de que as respostas BOLD encontradas em nosso estudo se localizam em grande território cerebral tornando possível a utilização desses paradigmas, para investigação de resposta funcional, numa área frequentemente acometida por lesões cerebrais, o que traz, mais uma vez, contexto clínico relevante para ser achado.

Por fim, acreditamos que os resultados aqui demonstrados suportam as iniciativas de publicações na literatura. Vários autores têm publicado recomendações para os métodos de controle de qualidade dos sistemas de RM para estudos multicêntricos em RMf. Friedman *et al.,* 2008, Yendiki, *et al.,* 2010, de Brown, *et al.,* 2011 e outros já publicaram descrições de análise e considerações específicas para estudos multicêntricos em RMf. Por fim, a instituição da FBIRN (http://www.birncommunity.org) contém projetos de

recomendações de "melhores práticas", juntamente com os recursos disponíveis livremente desenvolvidos especificamente para fazer estudos multicêntricos em RMf. Os recursos incluem ferramentas para controlar, armazenar, compartilhar e analisar dados de RMf de várias instituições. Este relatório apresenta recomendações práticas para a concepção e execução. A FBIRN também fez um repositário de imagens funcional e de dados clínicos e cognitivos de vários estudos multicêntricos realizados pela rede que estão disponíveis para *download* de estudos multicêntricos funcionais por ressonância magnética, com base na experiência coletiva da Função *Biomedical Research Network* Informática (FBIRN). Esse guia surgiu devido ás muitas solicitações de membros de grupos que realizam fMRI sobre como realizar estudos multicêntricos em RMf. Aspectos práticos incluem: (1) estabelecer e verificar parâmetros de digitalização, incluindo tipos de máquinas e campos magnéticos; (2) estabelecer e monitorar um programa de qualidade de realização de exame; (3) desenvolver paradigmas e documentação; (4) instituir clínicas para garantir a consistência dos dados ao longo do tempo; (5) o desenvolver meios que realizam *upload,* armazenamento e monitoramento das imagens e outros dados; (6) ter um profissional experiente em fMRI e (7) análise coletiva dos dados de imagem e divulgação dos resultados. Conclui-se que quando os estudos multicêntricos em RMf são bem organizados, com cuidadosa atenção à unificação do *hardware*, *software* e aos aspectos processuais, o processo pode ser um meio muito eficaz, falando demograficamente e acompanhando as descobertas científicas (Glover *et al.,* 2012).

Acreditamos que expandimos os conceitos de avaliação em relação às quais regiões cerebrais têm maior reprodutibilidade entre os indivíduos e em particular esse estudo acrescenta informação em relação ao trabalho anterior.

5.4 Limitações deste estudo

Acreditamos que os achados aqui apresentados devem ser considerados com limites de interpretabilidade e de restrições inerentes à condução de estudos de alta complexidade multicêntricos em nosso meio. Em particular gostaríamos de ressaltar o fato de que não dispomos de equipamentos de três teslas em grande quantidade e que principalmente estas máquinas tenham sido fundamentalmente instaladas em âmbito hospitalar, com utilização parcial - senão única - para fins clínicos. O acesso restrito a equipamentos de alto campo dificultou a condução de estudo no cronograma esperado, adicionando variável temporal cuja característica de influência nos resultados não pode ser determinada claramente. Ainda assim, acreditamos que seja importante ressaltar potenciais fontes de variabilidades devido à demora entre a realização de exames nas diversas instituições.

Outra limitação importante é o número de indivíduos utilizados nesse estudo. Ainda que, comparado à estudos semelhantes na literatura, nós tenhamos utilizado número de indivíduos maior, sabemos que para melhorar as características populacionais, seria desejável utilizar um maior número de indivíduos.

Ainda, a utilização de paradigma de linguagem limita a comparação de nossos resultados em contexto internacional. Mesmo que seja intrínseca a participação de estruturas cerebrais, como giro frontal inferior (em todos os estudos de RMf que utilizam tarefas de linguagem), diferenças discretas podem ser decorrentes de código de escrita. Mesmo assim, tomamos cuidado de utilizar um paradigma de linguagem amplamente adotado na literatura, como pode ser demonstrado pelo estudo de meta-análise utilizado como base em nosso trabalho (Price 2000).

5.5 Perspectivas Futuras

Este trabalho faz parte de um conjunto de estudos de nosso grupo na linha que procura trazer para a prática clínica a técnica de ressonância magnética funcional. Nosso grupo já tem realizado estudos de comparação entre resultados de diferentes instituições não só em nosso meio (Costafreda *et al.,* 2007) como também entre diferentes países (Lukasova *et al.,* 2014). Além disto, este trabalho continua a linha da pós-graduação sendo complementar ao estudo realizado por Maria da Graça Martin (Martin, 2007).

Acreditamos que seja importante ampliar estudos como esse tendo em vista iniciativas da Comunidade Internacional como os grupos fBIRN e o *Quantitative Imaging Biomarker Alliance* da *Radiology Society of North America* - QIBA-RSNA (http://qibawiki.rsna.org/). E neste sentido, o Grupo de Imagem Quantitativa da Sociedade Paulista de Radiologia, recém-criado, pode

contribuir para divulgação e expansão de nossos resultados, sendo uma iniciativa ligada à QIBA-RSNA.

Este trabalho mostra a necessidade de aprofundar mais estudos de fatores de variabilidade de resultados, como por exemplo, avaliação teste re-teste, parâmetros de operação técnica das máquinas, a investigação de novas técnicas estatísticas em ressonância magnética funcional e avaliar como são interpretados resultados de exames ressonância magnética funcional em contexto de uso clínico em diferentes instituições.

CONCLUSÕES

6. Conclusões

1. Observamos semelhanças entre nossos resultados e a literatura na identificação de áreas cerebrais na função de memória e linguagem.

2. Há diferenças de resultados de atividade cerebral medida por RMf apenas na frequência da resposta BOLD entre os indivíduos, sendo semelhante as frequências da resposta BOLD entre instituição e função.

3. A maior percentagem de variação de sinal é explicada pelo fator indivíduo, seguido de função e instituição.

ANEXOS

7. ANEXOS

ANEXO A - Aprovação do projeto pela CAPPESq – Protocolo de pesquisa número 0588/08

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 10/09/2008, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **0588/08**, intitulado: "**VARIABILIDADE DA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA FUNCIONAL EM ESTUDOS MULTICÊNTRICOS**" apresentado pelo Departamento de **RADIOLOGIA E RADIOTERAPIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: **Edson Amaro Junior**
Pesquisador (a) Executante: **Vivian de Souza Sacomano**

CAPPesq, 11 de Setembro de 2008

Prof. Dr. Eduardo Massad
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo Rua Ovídio Pires de Campos, 255, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo – SP Fone: 011 3069 6442 Fax: 011 3069 6492 e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br

ANEXO B - Aprovação do projeto pelo comitê de Ética e Pesquisa do HIAE – Protocolo de pesquisa número 09/1249

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

São Paulo, 10 de Dezembro de 2009

Processo CEP/Einstein Nº 09/1249 **C AAE: 0977.0.015.028.09**

Título: Variabilidade da Ressonância Magnética Funcional em Estudos Multicêntricos.

Investigador Principal: Dr. Edson Amaro Junior

Ilmo. Sr.
Dr. Edson Amaro Junior

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein **analisou** e **aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem PR e juízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2d).

- O Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res.CNS 196 Item III. 3z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando onstatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

ANEXO C - Aprovação do projeto pelo comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de ciências Médicas da Unicamp.

FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

Ao
Pesquisador responsável: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior
Doutoranda: Vivian de Souza Sacomano Sakamoto

Ref.: Solicitação de execução do estudo na Universidade Estadual de Campinas: Variabilidade Magnética Funcional em Estudos Multicêntricos para obtenção de título de doutorado.

Estamos cientes que trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico, com o objetivo de avaliar a variabilidade da ressonância magnética funcional em três fatores: fabricante (Siemens, Philips e GE), indivíduo e tarefa (visual, memória, linguagem e aquisição em estado de repouso); que participarão deste estudo 10 voluntários homens, destros, sem antecedentes de doenças psiquiátricas ou neurológicas, com nível educacional formal superior completo, brasileiros nativos e falantes de português local, idade dentre 22 e 45 anos, sem habilidades manuais específicas, sem alterações em testes visuais; e que os custos operacionais serão absorvidos pelo setor de ressonância magnética e incluem a utilização, em horário não comercial, do equipamento de ressonância magnética 3 teslas, no total de sete horas, sem utilização de filmes, contrastes ou outros suprimentos.

Este é um estudo multicêntrico dentro do programa CInAPCe, que já se encontra aprovado no comitê de ética de nossa instituição. O projeto em questão está, portanto, aprovado para coleta de dados na UNICAMP.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Fernando Cendes
Professor Titular, Departamento de Neurologia
Coordenador do programa CInAPCe - UNICAMP
FCM - UNICAMP

ANEXO D - Aprovação do projeto pelo comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Beneficência Portuguesa. Protocolo de pesquisa número 471-09

Real e Benemérita Associação Portuguesa de Beneficência
HOSPITAL SÃO JOAQUIM
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Diante do exposto, O Comitê de Ética em Pesquisa manifesta-se:

Trata-se de projeto de pesquisa multicêntrico, nacional, prospectivo, envolvendo 10 homens voluntários, saudáveis, sem antecedentes psiquiátricos ou neurológicos, e que irá estimar a variabilidade intra-individual em cada local e entre exames de ressonância magnética funcional realizadas em 7 unidades de radiologia do Estado de São Paulo. Os pesquisadores responsáveis são profissionais capacitados para realizar o projeto, o qual tem desenho adequado e passível de trazer contribuições à rotina diagnóstica em uso. Os sujeitos da pesquisa são pesquisadores das instituições e que disponham voluntariamente a serem submetidos ao exame; o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) está bem redigido. Há declaração orçamentária e cópia de aprovação do protocolo de pesquisa na instituição coordenadora. Sugerimos pela aprovação do presente protocolo.

O Comitê de Ética em Pesquisa conclui:

- Projeto de Pesquisa em português – Aprovado
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – Aprovado
- Declaração de confidencialidade – Entregue
- Orçamento financeiro detalhado (ou justificativa) – Entregue
- Listas dos centros participantes – Entregue
- Carta de aprovação da CAPPesq do HCFMUSP – Entregue
- Currículo do pesquisador principal e equipe – Entregue

O Comitê de Ética em Pesquisa solicita:

- Apresentação de relatórios parciais (a cada seis meses) e finais;
- Notificação de eventos adversos;
- Notificação de eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Situação: Protocolo Avaliado e **Aprovado** em reunião ordinária no dia 28 de Janeiro de 2009.

Rua Maestro Cardim, 769 – Bloco V, Térreo – Liberdade, CEP 01323-001, São Paulo / SP
Telefone: (11) 3505-5021 / Fax: (11) 3253-8030

ANEXO E: Termo de consentimento livre e esclarecido usado em todas as instituições.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE

MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .:..... .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

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

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA

Variabilidade da Ressonância Magnética Funcional em Estudos Multicêntricos

PESQUISADOR: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 78604

UNIDADE DO HCFMUSP: Radiologia e Radioterapia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária em uma pesquisa para mapear quais áreas do cérebro têm participação na função motora, visual e na linguagem, **e para saber quais as características do funcionamento do cérebro em pessoas normais variam de um dia para outro e de um equipamento para outro. A atividade do seu cérebro será comparada entre os vários lugares, momentos e aparelhos que serão utilizados nesta pesquisa.**

Se o Sr.(a) concordar em participar será instruído a realizar simples tarefas dentro do aparelho de ressonância magnética. Este experimento é chamado de Ressonância Magnética Funcional, um tipo particular de ressonância magnética que identifica as áreas cerebrais que estão trabalhando quando você mexe a mão, fala, enxerga ou sente. O procedimento será realizado em sete encontros e o tempo total de cada encontro será aproximadamente de uma hora. O procedimento será realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (São Paulo), no Hospital Israelita Albert Einstein (São Paulo), no Hospital Sírio Libanês Sociedade Beneficente de Senhoras (São Paulo), no Hospital São José - Beneficência Portuguesa (São Paulo), no Hospital do Coração Associação do Sanatório Sírio (São Paulo), no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP em Ribeirão Preto (Ribeirão Preto) e no Hospital das Clínicas da UNICAMP (Campinas), com horário prévio agendado. O Sr. será transportado ou terá seus custos de transporte custeados pelo projeto. No dia do encontro o Sr.(a) será colocado dentro do aparelho de ressonância magnética que pode ser descrito de forma simples como um grande imã. Durante o exame, o(a) senhor(a) irá ouvir um som relativamente alto. Porém, seus ouvidos serão protegidos com fones. Então serão realizadas imagens do cérebro. O senhor(a) será instruído durante o exame para realizar algumas tarefas simples como por exemplo mexer os dedos e ler letras que serão projetadas numa tela à sua frente. Isso é feito SEM necessidade de injetar qualquer substância ou de usar radiação, resultante somente da força do campo magnético e ondas de rádio (bastante semelhantes às ondas das rádios de FM) que não causam efeitos maléficos à sua saúde. Você ficará cerca de 1 hora no equipamento. Terá

sempre uma campainha para avisar qualquer problema e, além disso, estaremos falando com você diversas vezes durante o exame. Você terá um microfone para se comunicar caso precise. Poderá desistir do experimento em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando. Se este for o caso, basta pedir e será retirado (a) prontamente. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho.

O aparelho de ressonância magnética tem o formato de um túnel (iluminado e com ventilador) no qual você entra deitado, e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o seu desconforto. Não existe injeção de qualquer substância na veia e não existe radiação que possa prejudicá-lo. O Sr.(a) precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética intercalado com sons do estudo.

O exame de Ressonância funcional não apresenta riscos e a conclusão deste estudo poderá ajudar a muitos pacientes no futuro. O objetivo deste estudo não é o de detecção de lesões, mas caso seja identificada alguma alteração nas imagens obtidas, o(a) Sr.(a). será informado(a) e será realizado um exame completo de ressonância magnética para avaliação específica desta alteração.

Não há no momento procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o sujeito.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Edson Amaro Jr. que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - 3o.andar - Cerqueira César - São Paulo - SP - CEP: 05403-001, telefone(s) 3069-7919 ou 3069-7619. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros participantes voluntários, não sendo divulgada a identificação de nenhum participante voluntário. Você tem direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o participante voluntário em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante voluntário tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador irá utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ”Variabilidade da Ressonância Magnética Funcional em Estudos Multicêntricos”.

Eu discuti com o Dr. Edson Amaro Jr. e/ou a Sra. Vivian de Souza Sacomano Sakamoto sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do participante voluntário Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

(*Somente para o responsável do projeto*)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

ANEXO F – Escala Analógica de Humor (E.A.H.)

V A M S - PRÉ

Nome: ..... Horário: .... horas .... min. Data: ..../..../....

INSTRUÇÕES: Avalie como você se sente agora em relação aos itens abaixo e marque cada linha com um traço vertical no ponto que melhor descreve seus sentimentos. O centro de cada linha indica como você habitualmente se encontra e as extremidades indicam o máximo de cada condição.

ALERTA	_____	SONOLENTO
CALMO	_____	AGITADO
FORTE	_____	FRACO
CONFUSO	_____	COM IDÉIAS CLARAS
ÁGIL	_____	DESAJEITADO
APÁTICO	_____	DINÂMICO
SATISFEITO	_____	INSATISFEITO
PREOCUPADO	_____	TRANQUILO
RACIOCÍNIO DIFÍCIL	_____	PERSPICAZ
TENSO	_____	RELAXADO
ATENTO	_____	DISTRAÍDO
INCAPAZ	_____	CAPAZ
ALEGRE	_____	TRISTE
HOSTIL	_____	AMISTOSO
INTERESSADO	_____	DESINTERESSADO
RETRAÍDO	_____	SOCIÁVEL

ANEXO G: Questionário SRQ20

O(A) SR(A). PODERIA, POR FAVOR, RESPONDER ÀS SEGUINTES PERGUNTA A RESPEITO DE SUA SAÚDE:

1.	Tem dores de cabeça freqüentes?.....	SIM ☐	NÃO ☐
2.	Tem falta de apetite?.....	SIM ☐	NÃO ☐
3.	Dorme mal?.....	SIM ☐	NÃO ☐
4.	Assusta-se com facilidade?.....	SIM ☐	NÃO ☐
5.	Tem tremores na mão?.....	SIM ☐	NÃO ☐
6.	Sente-se nervoso(a), tenso(a) ou preocupado(a)?.....	SIM ☐	NÃO ☐
7.	Tem má digestão?.....	SIM ☐	NÃO ☐
8.	Tem dificuldade de pensar com clareza?.....	SIM ☐	NÃO ☐
9.	Tem se sentido triste ultimamente?.....	SIM ☐	NÃO ☐
10.	Tem chorado mais do que de costume?.....	SIM ☐	NÃO ☐
11.	Encontra dificuldades para realizar com satisfação as suas atividades diárias?.....	SIM ☐	NÃO ☐
12.	Tem dificuldades para tomar decisões?.....	SIM ☐	NÃO ☐
13.	Tem dificuldades no serviço (seu trabalho é penoso, lhe causa sofrimento)?.....	SIM ☐	NÃO ☐
14.	É incapaz de desempenhar um papel útil em sua vida?.....	SIM ☐	NÃO ☐
15.	Tem perdido o interesse pelas coisas?.....	SIM ☐	NÃO ☐
16.	Você se sente uma pessoa inútil, sem préstimo?.....	SIM ☐	NÃO ☐
17.	Tem tido a idéia de acabar coma vida?.....	SIM ☐	NÃO ☐
18.	Sente-se cansado(a) o tempo todo?.....	SIM ☐	NÃO ☐
19.	Tem sensações desagradáveis no estômago?.....	SIM ☐	NÃO ☐
20.	Você se cansa com facilidade?.....	SIM ☐	NÃO ☐

ANEXO H - Inventário de Edimburgo

Questionário de Lateralidade – V. 1.0.

Nome:_____

Data de nascimento: ___/___/___ Sexo: Masc.( ) Fem. ( )

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada. Quando a preferência for importante a ponto de você utilizar a **outra mão se somente for forçado (a), assinale ++**. Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

Algumas atividades requerem as duas mãos, neste caso, a questão é em relação à parte da atividade explicitada entre parênteses.

Tente responder todas as questões e somente deixe em branco caso você não tenha absolutamente nenhuma experiência com o objeto da tarefa descrita.

		Direita	Esquerda
1	Escrever		
2	Desenhar		
3	Arremessar		
4	Tesoura		
5	Escova de dente		
6	Faca (sem garfo)		
7	Colher/garfo		
8	Vassoura		
9	Acender um fósforo		
10	Abrir uma caixa (tampa)		
i	Qual o pé você usa para chutar?		
ii	Qual o olho você usa, se forçado a usar somente um?		

I.L.	

Decil	

ANEXO I - INVENTÁRIO PARA DEPRESSÃO DE BECK

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia cada uma delas e selecione a afirmativa que melhor descreva como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo ao lado da afirmativa que tiver selecionado.

Se várias afirmativas no grupo parecem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ter lido todas as afirmativas antes de fazer sua escolha.

---

1)
0 Não me sinto triste.
l Sinto-me triste.
2 Sinto-me triste o tempo todo e não consigo sair disso.
3 Estou tão triste e infeliz que não posso aguentar.

---

2)
0 Não estou particularmente desencorajado(a) quanto ao futuro.
l Sinto-me desencorajado(a) quanto ao futuro.
2 Sinto que não tenho nada por que esperar.
3 Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.

---

3)
0 Não me sinto fracassado(a).
l Sinto que falhei mais do que o sujeito médio.
2 Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
3 Sinto que sou um fracasso completo como pessoa.

---

4)
0 Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
l Não gosto das coisas da maneira como costumava gostar.
2 Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
3 Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) o tempo todo.

---

5)
0 Não me sinto particularmente culpado(a).
l Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
2 Sinto-me muito culpado(a) a maior parte do tempo.
3 Sinto-me culpado(a) o tempo todo.

---

6)
0 Não sinto que esteja sendo punido(a).
1 Sinto que posso ser punido(a).
2 Sinto que estou sendo punido(a).

7) 0 Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).

l Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).

2 Sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a).

3 Eu me odeio.

8) 0 Não sinto que seja pior que qualquer outra pessoa.

1 Critico minhas fraquezas ou erros.

2 Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.

3 Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.

9) 0 Não tenho nenhum pensamento a respeito de matar.

l Tenho pensamentos sobre me matar mas não os levaria adiante.

2 Gostaria de matar.

3 Eu me mataria se tivesse uma oportunidade.

I0) 0 Não costumo chorar mais que o habitual.

l Choro mais agora do que costumava fazer.

2 Atualmente choro o tempo todo.

3 Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, mesmo que queira.

II) 0 Não me irrito mais agora que em qualquer outra época.

l Fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.

2 Atualmente sinto-me irritado(a) todo tempo.

3 Absolutamente não me irrito com as coisas que costumavam irritar-me.

12) 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.

l Interesso-me menos do que costumava pelas outras pessoas.

2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.

3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

I3) 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em qualquer outra época.

l Adio minhas decisões mais do que costumava.

2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões mais do que antes.

3 Não consigo mais tomar decisões.

I4) 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.

l Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos.

2 Sinto mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.

3 Considero-me feio(a).

I5) 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.

l Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.

2 Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.

3 Não consigo fazer nenhum trabalho.

I6) 0 Durmo tão bem quanto de hábito.

l Não durmo tão bem quanto costumava.

2 Acordo l ou 2 horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade de voltar a dormir.

3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade de voltar a dormir.

I7) 0 Não fico mais cansado(a) que o hábito.

l Fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava.

2 Sinto-me cansado(a) ao fazer quase qualquer coisa.

3 Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.

I8) 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.

l Meu apetite não é tão bom como costumava ser.

2 Meu apetite está muito pior agora.

3 Não tenho mais nenhum apetite.

I9) 0 Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.

l Perdi mais de 2,5 Kg.

2 Perdi mais de 5,0 Kg.

3 Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: ( ) Sim ( ) Não.

20) 0 Não me preocupo mais com hábito da minha saúde.

l Preocupo-me com problemas físicos, como dores e aflições no estômago ou prisões de ventre.

2 Estou muito preocupado(a) com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso.

3 Estou tão preocupado(a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.

21) 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

l Estou menos interessado(a) por sexo do que costumava.

2 Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.

3 Perdi completamente o interesse por sexo.

TOTAL: _____

ANEXO J - Entrevista Pós-exame de Ressonância Magnética Funcional

Questionário pós-exame de RMf

1) O (A) Sr.(a) sentiu alguma dor relacionada à posição do exame ?

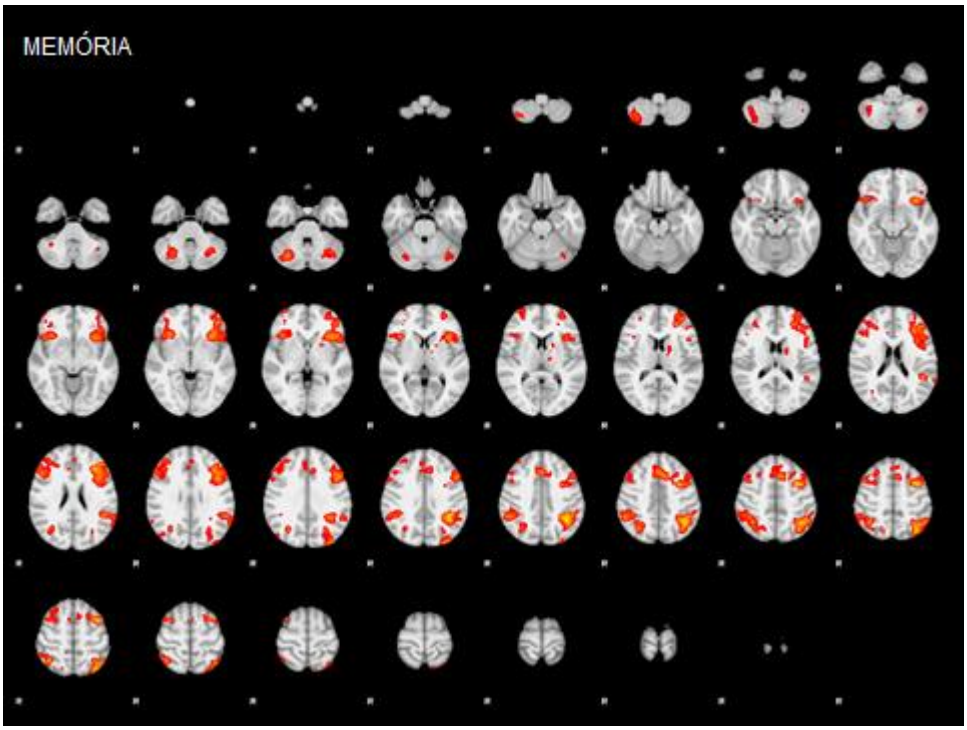
2) O (A) Sr. (a), caso necessário, voltaria para fazer este exame ?

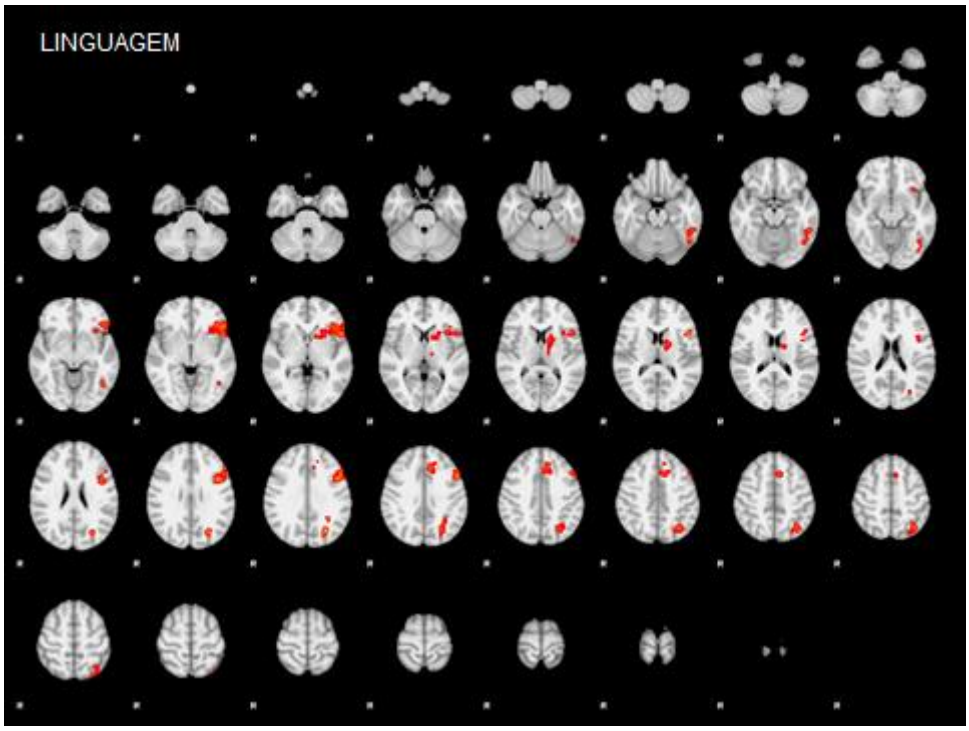
3) O (A) Sr. (a) poderia repetir três das palavras que disse durante uma das etapas deste exame ?

4) O (A) Sr. (a) gostaria de perguntar algo sobre o exame ?

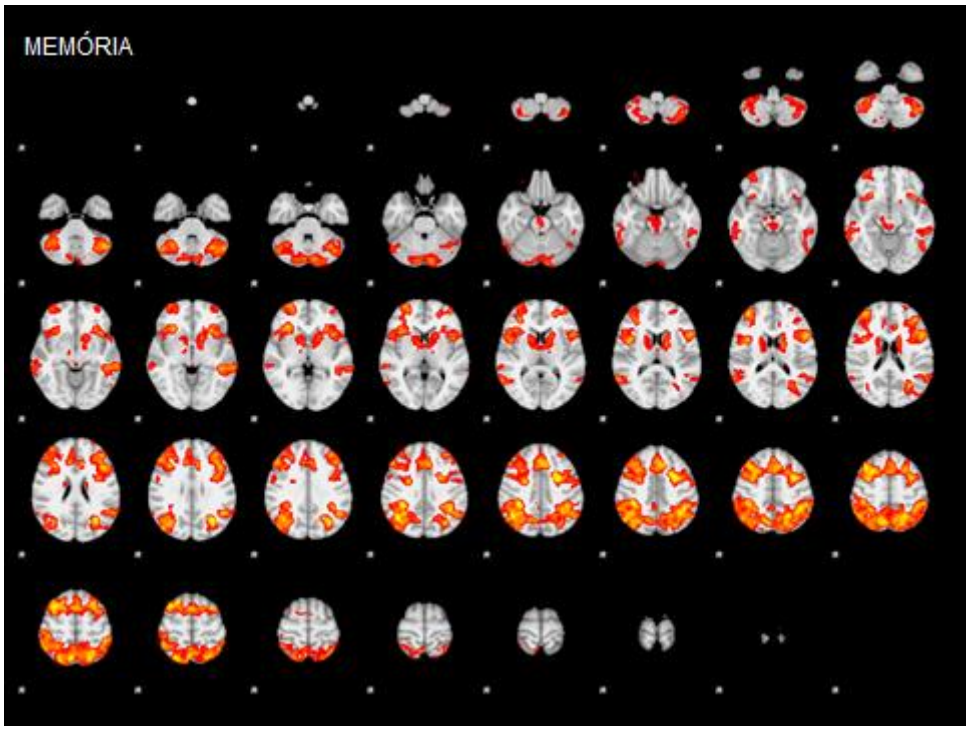
5) Dê uma nota de 0 (ruim) a 10 (excelente) para a sua impressão deste exame:

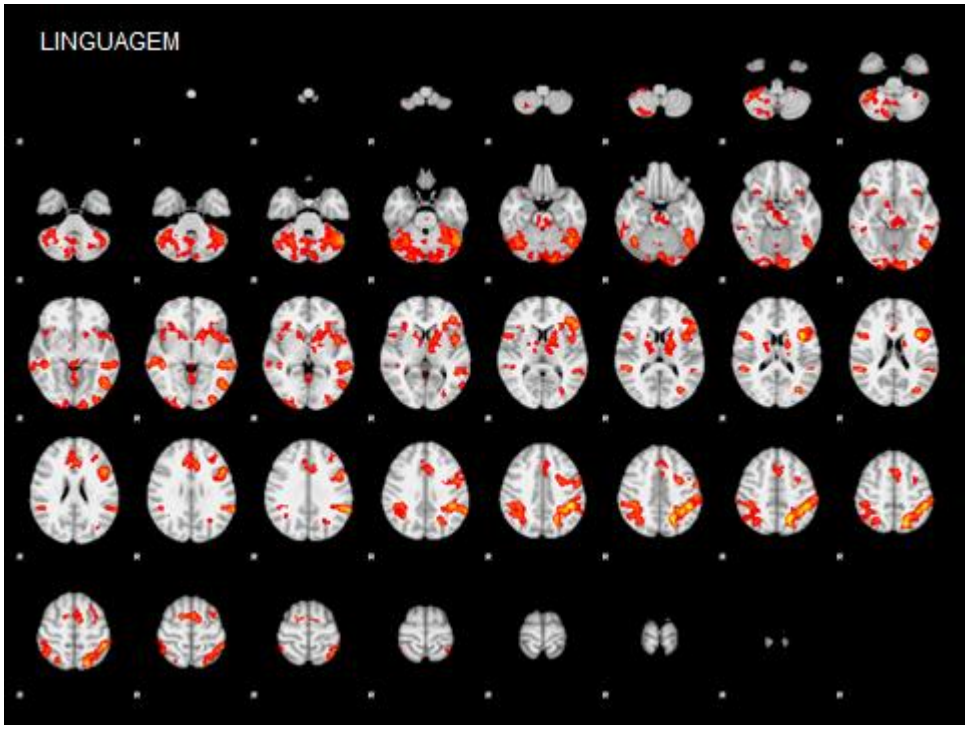
ANEXO K - Análise da comparação intra-sujeitos – S01: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).



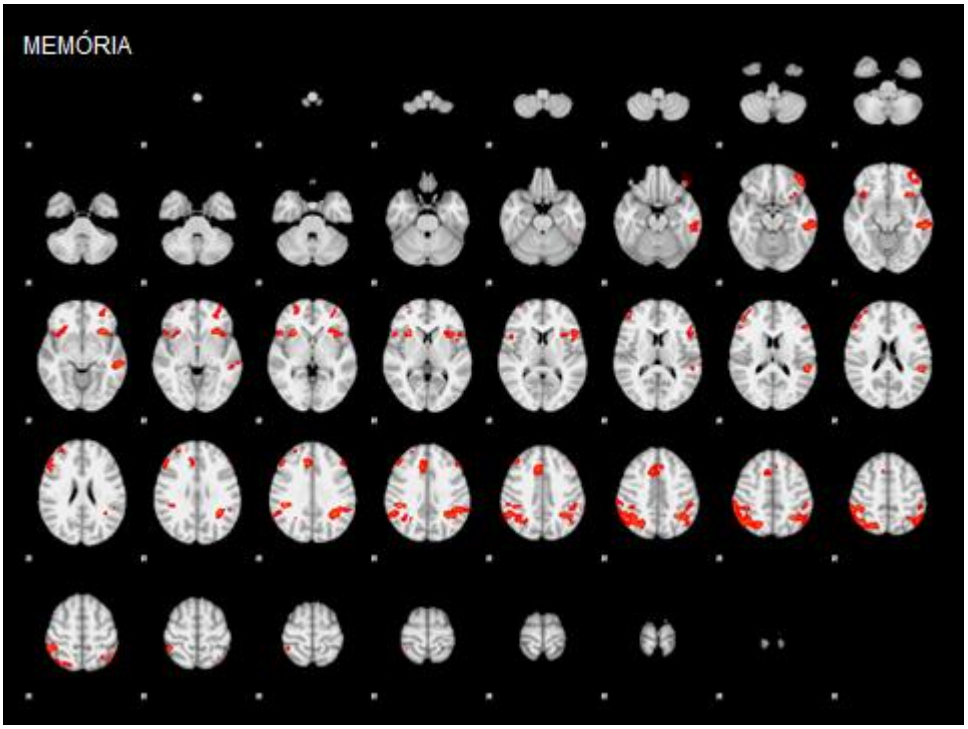


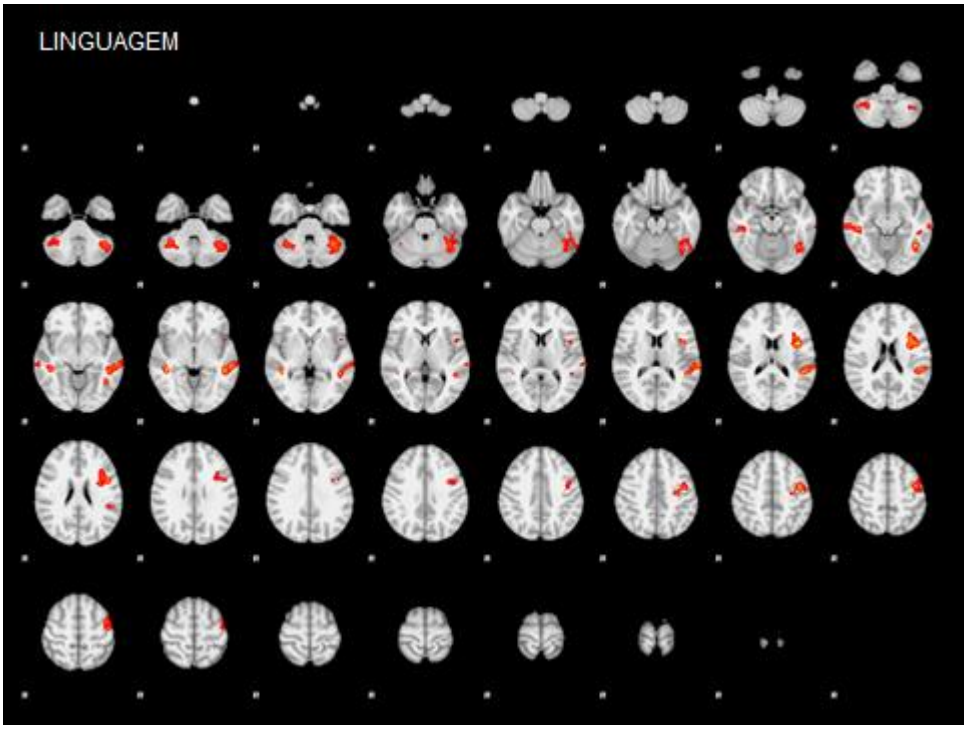
ANEXO L - Análise da comparação intra-sujeitos – S02: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).



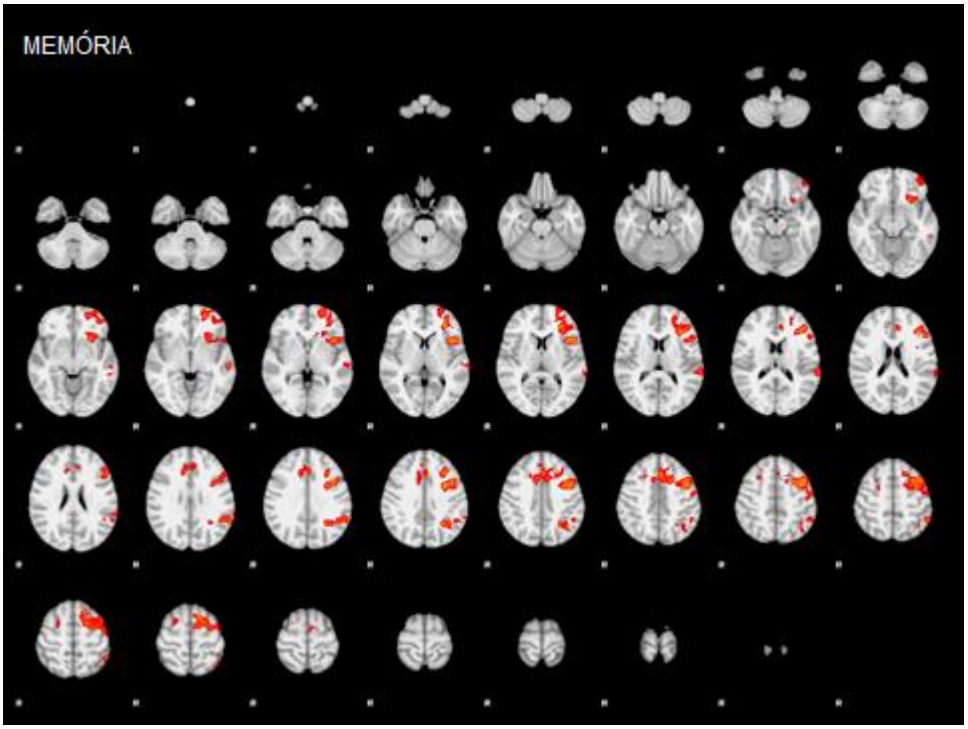


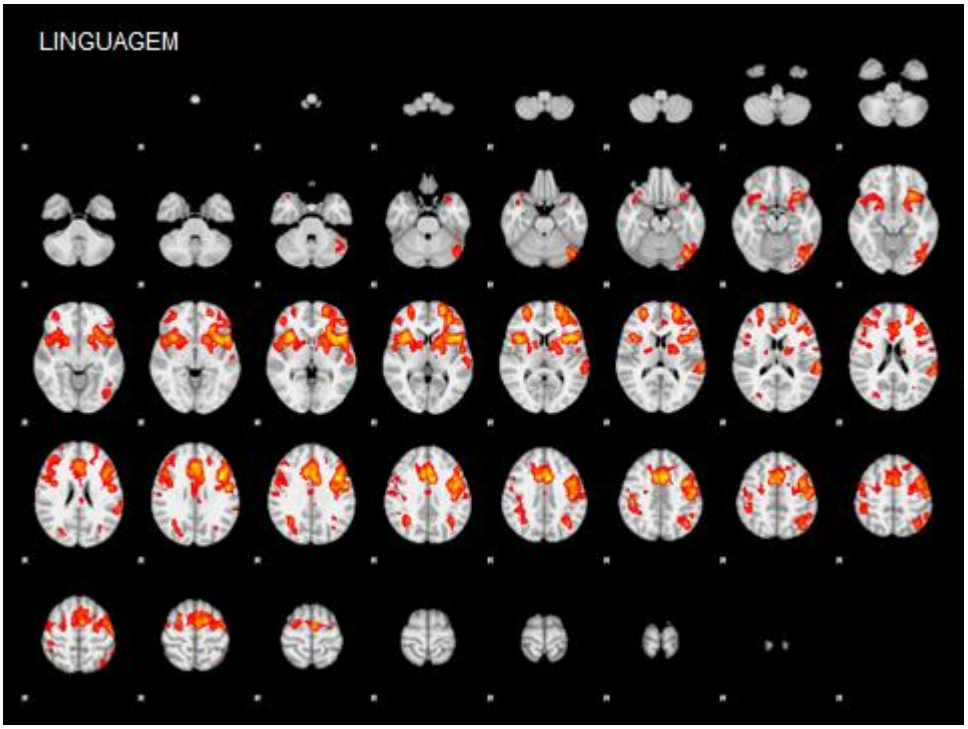
ANEXO M - Análise da comparação intra-sujeitos – S03: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).



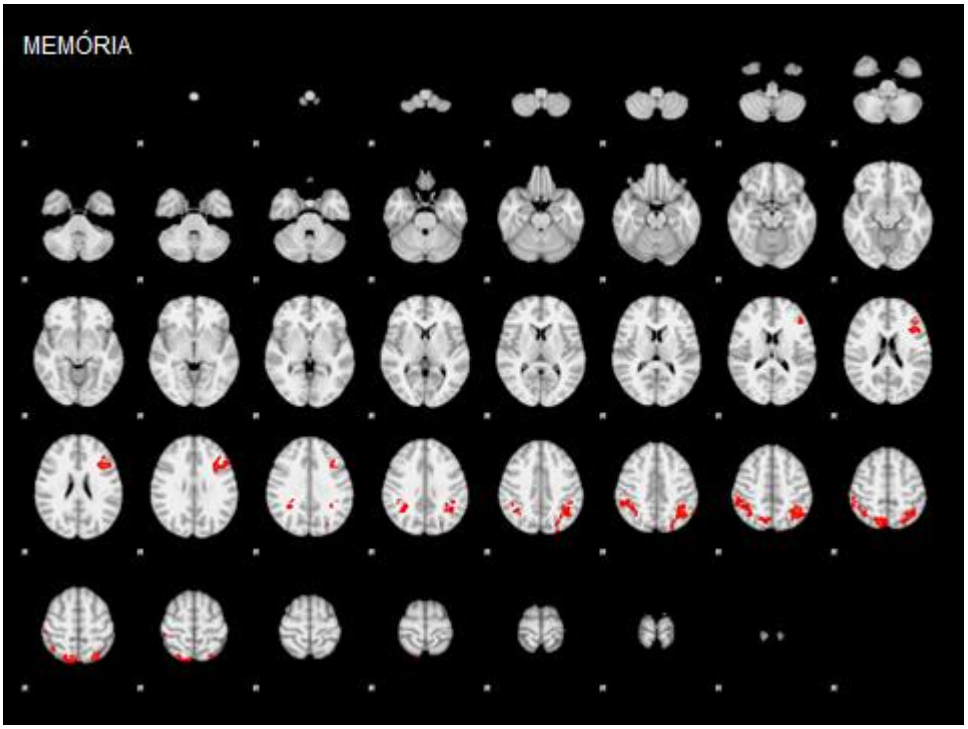


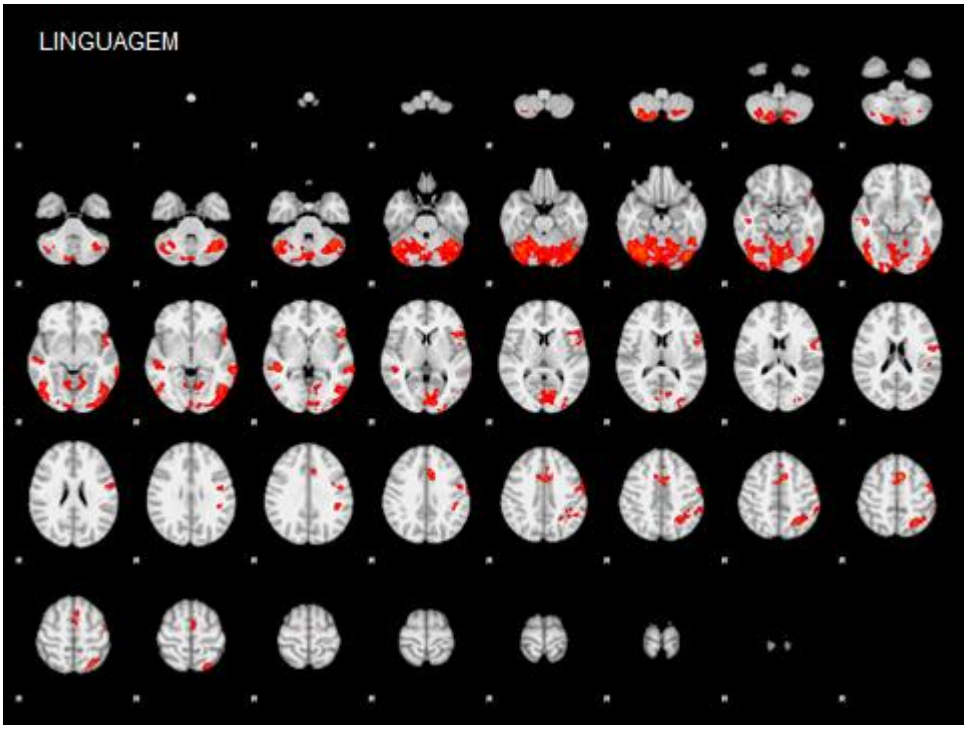
ANEXO N - Análise da comparação intra-sujeitos – S04: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).





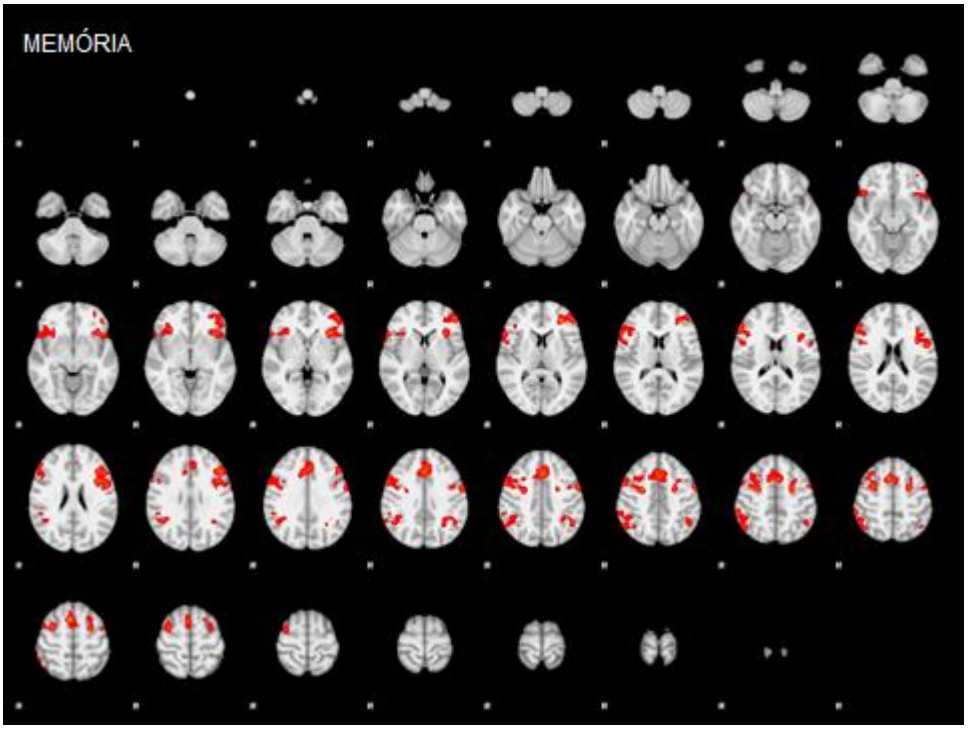
ANEXO O - Análise da comparação intra-sujeitos – S05: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).

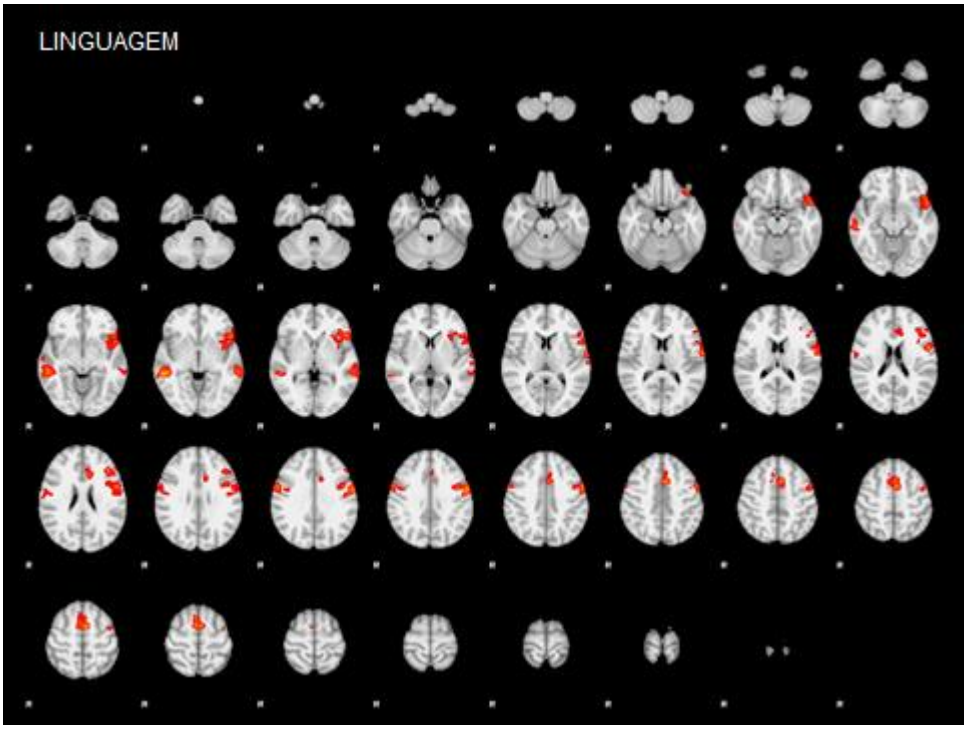




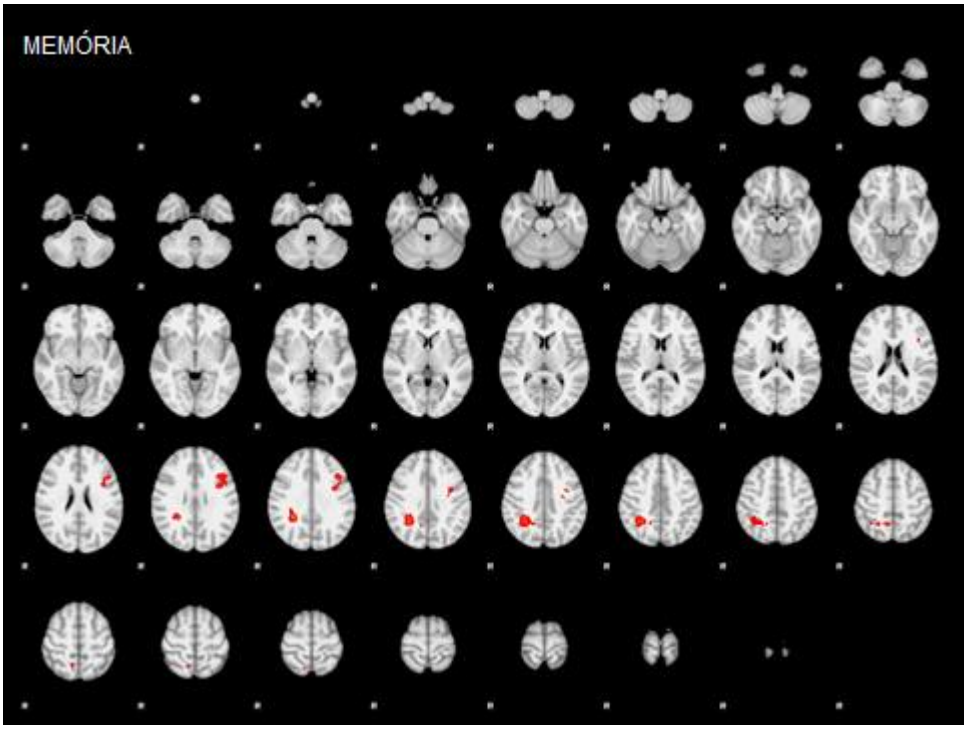
.

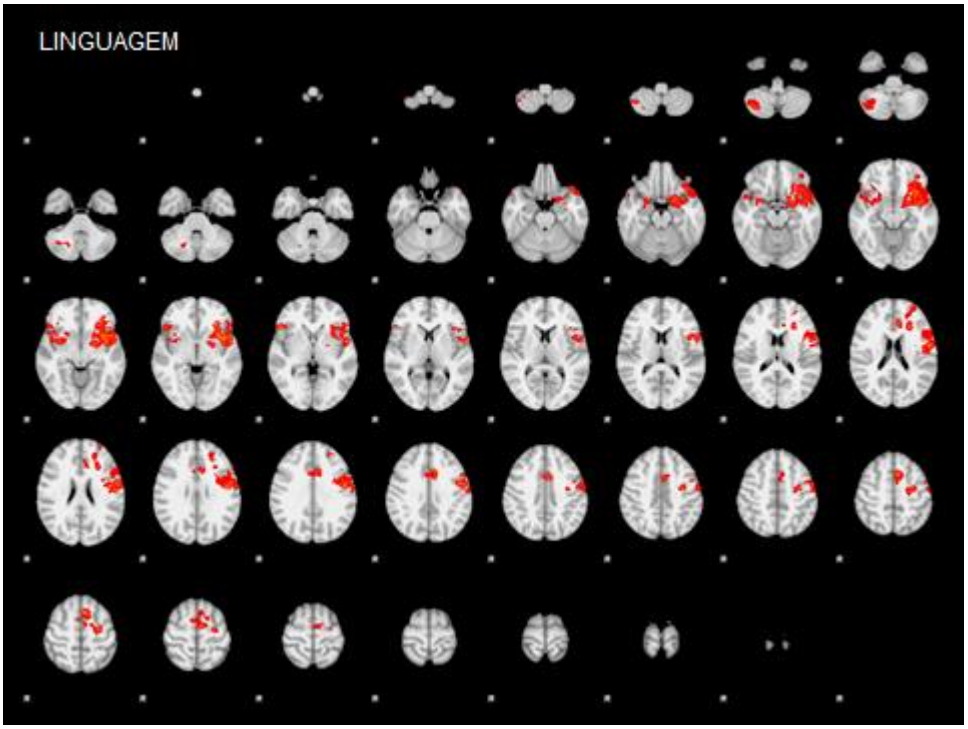
ANEXO P - Análise da comparação intra-sujeitos – S06: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).



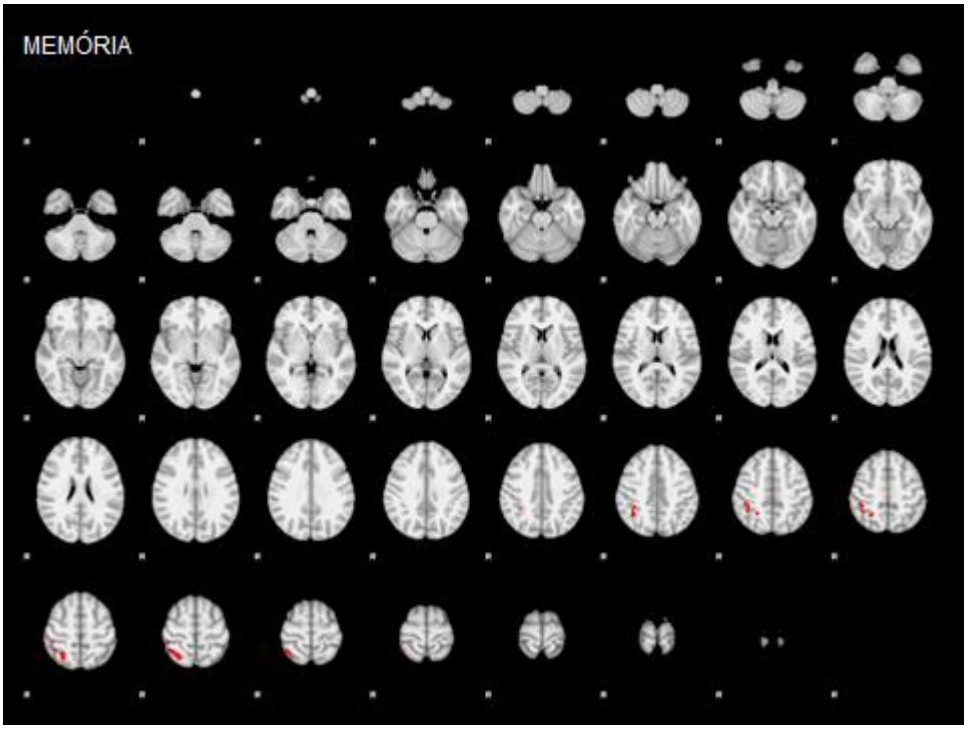


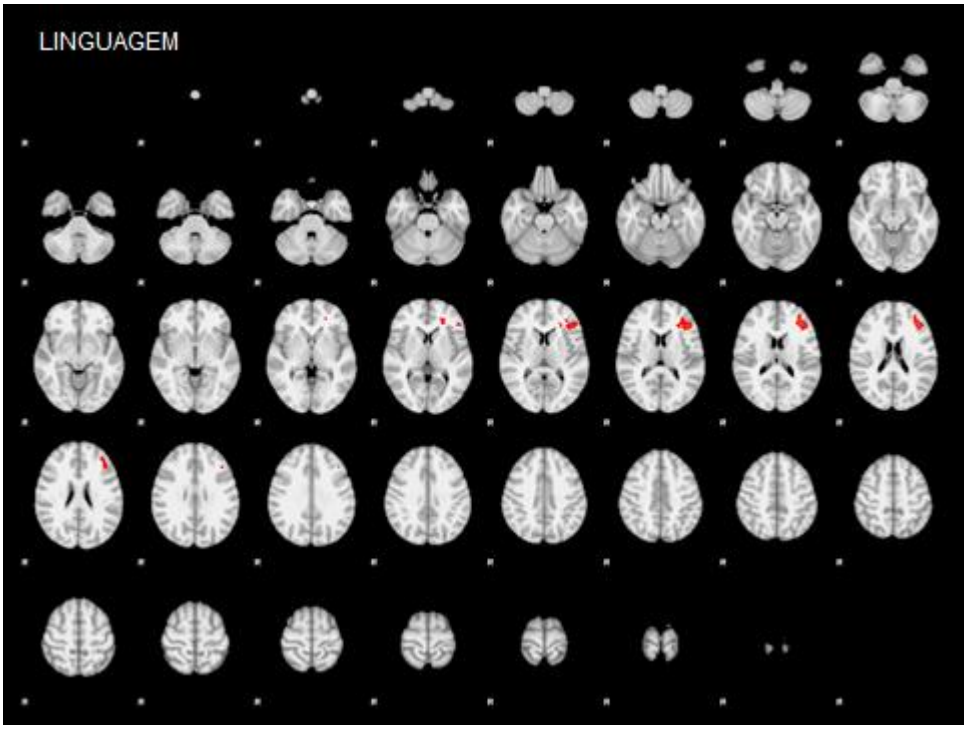
ANEXO Q - Análise da comparação intra-sujeitos – S07: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).



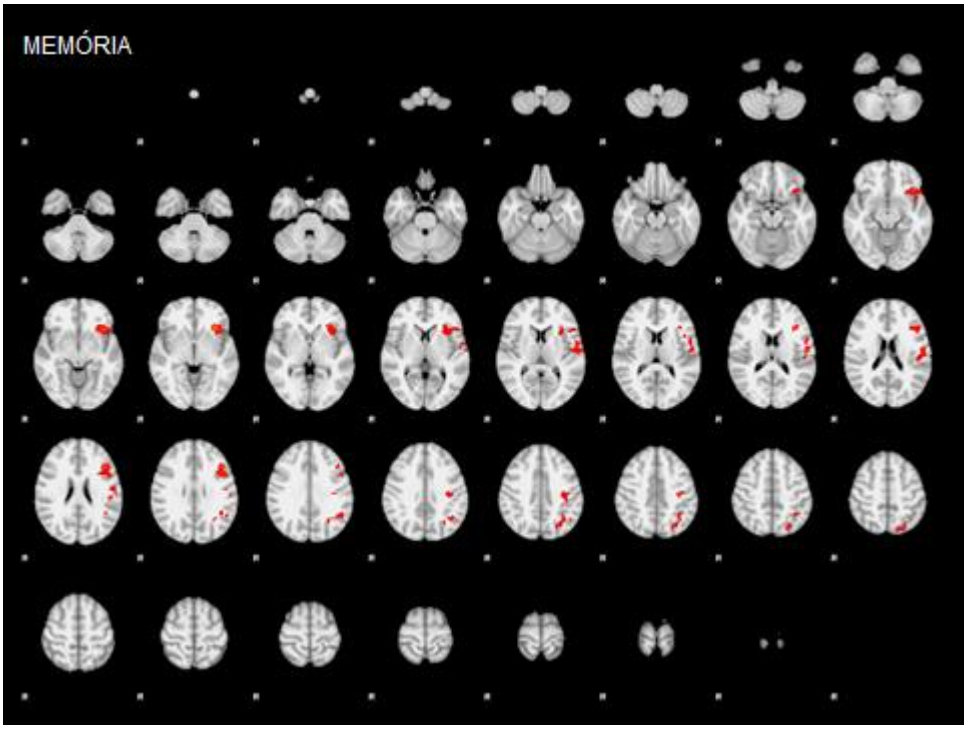


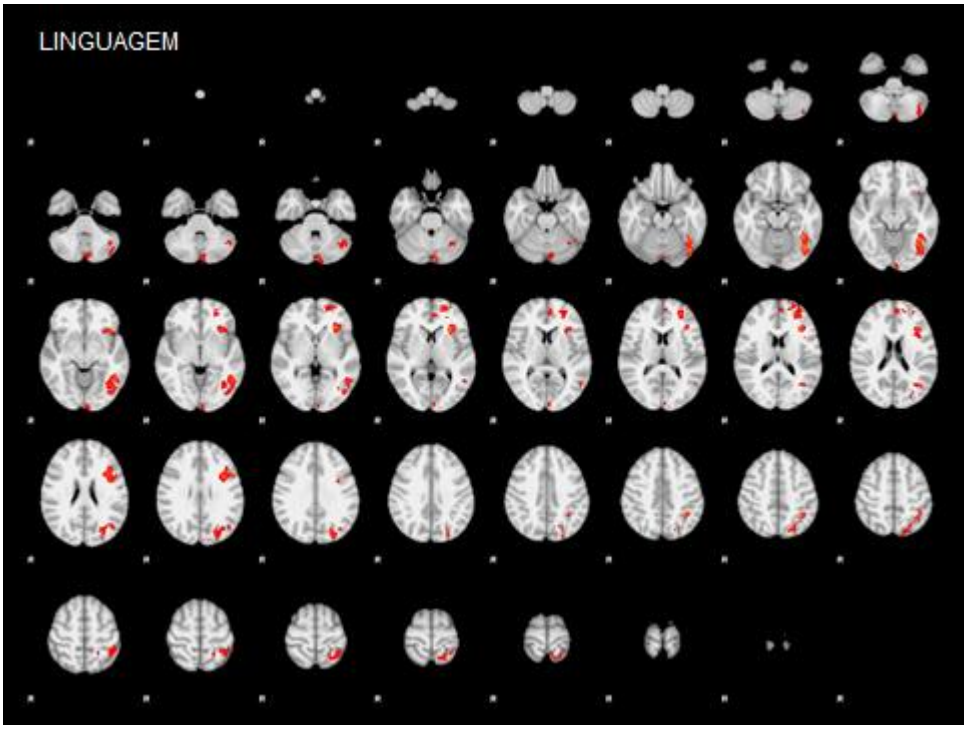
ANEXO R - Análise da comparação intra-sujeitos – S08: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).



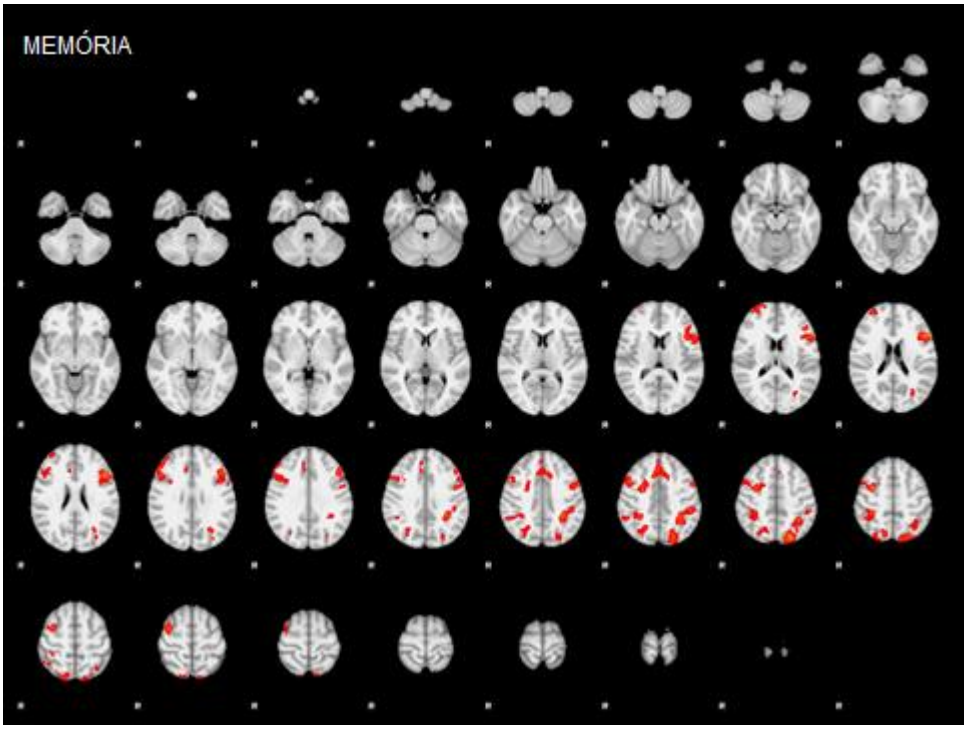


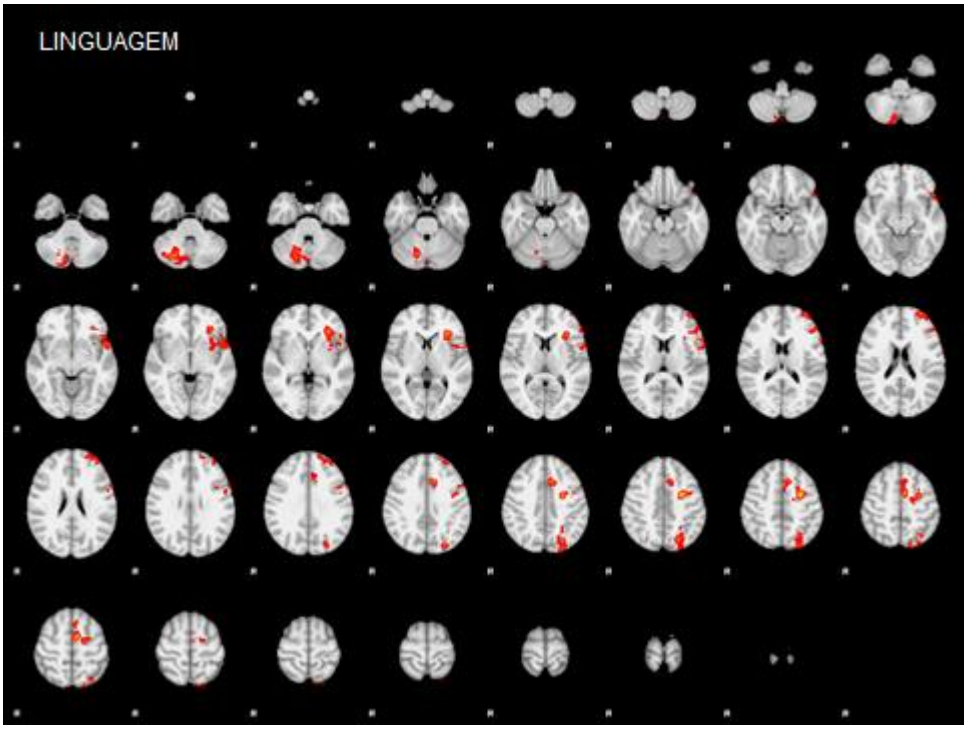
ANEXO S - Análise da comparação intra-sujeitos – S09: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).





ANEXO T- Análise da comparação intra-sujeitos – S10: mapas de ativação para cada paradigma: de memória e de linguagem realizado nas quatro instituições (Z>2,3; *p*<0,01).





ANEXO U - Designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no *voxel* com maior valor Z dentro do cluster.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Middle Frontal Gyrus (L)	97791.2	6.1	-49.2	18.1	30.0
Medial Frontal Gyrus (Bilateral)	79978.6	6.5	0.0	26.1	44.0
Middle Frontal Gyrus (R)	80024.9	5.7	51.2	26.1	30.0
Inferior Frontal Gyrus (L)	55010.3	6.8	-33.1	26.1	-6.0
Inferior Parietal Lobule (R)	52974.8	6.1	41.2	-42.2	50.0
Superior Frontal Gyrus (R)	39433.2	5.8	1.0	28.1	48.0
Parietal Lobe (R)	36669.3	5.9	27.1	-56.2	42.0
Parietal Lobe (L)	38759.8	7.0	-31.1	-52.2	42.0
Inferior Parietal Lobule (L)	43068.0	7.3	-33.1	-52.2	40.0
Superior Frontal Gyrus (L)	24037.4	6.6	-1.0	28.1	48.0
Superior Parietal Lobule (R)	24505.0	6.2	17.1	-66.3	54.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	24697.0	6.1	29.1	24.1	-1.0
Superior Parietal Lobule (L)	19358.7	5.9	-31.1	-56.2	50.0
Precuneus (R)	18072.6	6.8	17.1	-64.3	50.0
Medial Frontal Gyrus (L)	21231.9	6.9	-1.0	26.1	45.0
Medial Frontal Gyrus (R)	18130.9	6.6	3.0	24.1	44.0
Supramarginal Gyrus (L)	15066.7	6.6	-33.1	-51.2	38.0
Cerebellar Tonsil (L)	13562.0	5.3	-39.2	-46.2	-40.0
Extra-Nuclear (L)	13385.1	6.3	-29.1	24.1	0.0
Lentiform Nucleus (L)	11627.2	5.3	-17.1	0.0	14.0
Extra-Nuclear (R)	11999.6	6.3	28.1	24.1	4.0
Middle Temporal Gyrus (L)	10349.5	4.1	-61.2	-26.1	-4.0
Precuneus (L)	10424.3	4.9	-29.1	-52.2	50.0
Declive (L)	8624.3	4.3	-9.0	-74.3	-30.0
Cingulate Gyrus (R)	11622.5	6.7	7.0	18.1	45.0
Middle Temporal Gyrus (R)	8002.6	4.2	59.2	-22.1	-10.0
Supramarginal Gyrus (R)	9378.2	5.6	45.2	-40.2	36.0
Tuber (L)	9425.5	5.6	-37.1	-57.2	-38.0
Declive (R)	7501.2	4.4	31.1	-60.2	-30.0
Insula (L)	8309.4	5.9	-29.1	24.1	2.0
Caudate (R)	6420.7	4.3	12.0	6.0	12.0
Cingulate Gyrus (L)	8166.4	5.6	-1.0	24.1	42.0
Precentral Gyrus (L)	6271.1	5.4	-39.2	4.0	40.0
Culmen (L)	6272.0	5.6	-37.1	-56.2	-38.0
Cerebellar Tonsil (R)	4209.2	4.3	31.1	-48.2	-40.0
Anterior Cingulate (R)	4316.9	4.6	7.0	34.1	28.0
Tuber (R)	4735.9	5.0	29.1	-58.2	-36.0
Pyramis (R)	4566.5	5.1	25.1	-58.2	-36.0
Pyramis (L)	4431.5	5.5	-29.1	-60.2	-36.0

Postcentral Gyrus (R)	3805.1	4.8	56.2	-40.2	50.0
Anterior Cingulate (L)	3238.1	3.6	-1.0	36.1	28.0
Culmen (R)	3737.9	5.0	29.1	-58.2	-34.0
Insula (R)	3828.5	6.3	29.1	24.1	4.0
Lentiform Nucleus (R)	2419.2	3.9	13.1	8.0	2.0
Uvula (L)	2385.5	5.4	-27.1	-63.2	-34.0
Caudate (L)	1907.2	3.8	-15.1	6.0	16.0
Superior Temporal Gyrus (L)	1585.2	4.0	-63.2	-26.1	-2.0
Thalamus (R)	1570.7	4.4	9.0	-2.0	8.0
Angular Gyrus (L)	1365.2	5.0	-33.1	-55.2	36.0
Precentral Gyrus (R)	1201.3	4.8	47.2	18.1	8.0
Thalamus (L)	1090.2	4.2	-9.0	-2.0	8.0
Uvula (R)	1177.3	4.9	34.1	-63.2	-34.0
Angular Gyrus (R)	655.2	4.3	33.1	-58.2	36.0
Inferior Temporal Gyrus (R)	536.2	3.0	59.2	-24.1	-19.0
Claustrum (L)	612.2	5.6	-27.1	22.1	2.0
Lateral Ventricle (R)	436.8	3.5	4.0	0.0	6.0
Inferior Semi-Lunar Lobule (L)	366.9	3.7	-41.2	-61.2	-48.0
Inferior Temporal Gyrus (L)	320.0	3.1	-51.2	-38.1	-19.0
Superior Occipital Gyrus (L)	385.0	4.0	-35.1	-77.3	26.0
Claustrum (R)	261.3	4.6	29.1	20.1	0.0
Superior Temporal Gyrus (R)	191.5	2.8	65.3	-52.2	18.0
Superior Frontal Gyrus (C)	221.9	3.5	0.0	16.1	54.0
Postcentral Gyrus (L)	196.4	4.3	-55.2	-40.2	54.0
Declive of Vermis (R)	136.3	3.0	2.0	-78.3	-24.0
Cingulate Gyrus (C)	137.8	4.8	0.0	28.1	36.0
Parahippocampal Gyrus (R)	40.2	2.9	13.1	-12.0	-20.0
Nodule (L)	37.9	2.4	-13.1	-58.2	-36.0
Lateral Ventricle (L)	37.9	2.4	-15.1	-2.0	24.0
Fusiform Gyrus (L)	10.0	2.6	-51.2	-41.2	-19.0
Middle Occipital Gyrus (L)	9.3	2.3	-33.1	-69.3	14.0
Declive of Vermis (L)	9.8	2.4	-1.0	-78.3	-24.0
Declive of Vermis (C)	10.2	2.7	0.0	-78.3	-24.0
Pyramis of Vermis (R)	2.4	2.4	4.0	-74.3	-35.0

Tabela 12: referente à figura 11. (Resposta BOLD em voluntários no paradigma de memória). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas Montreal Neurological Institute - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Frontal Gyrus(L)	83457.1	7.0	-43.2	10.0	28.0
Middle Frontal Gyrus (L)	56973.8	6.5	-37.1	34.1	-2.0
Fusiform Gyrus (L)	40734.8	6.8	-47.2	-60.2	-12.0
Extra-Nuclear (L)	34233.3	6.4	-17.1	-2.0	16.0
Precentral Gyrus (L)	26251.5	5.1	-49.2	2.0	38.0
Lentiform Nucleus (L)	24250.1	6.5	-21.1	10.0	0.0
Medial Frontal Gyrus (L)	19095.7	5.7	-5.0	18.1	52.0
Superior Frontal Gyrus (L)	16691.9	5.4	-3.0	18.1	54.0
Declive (L)	14140.2	5.4	-41.2	-64.3	-28.0
Inferior Parietal Lobule (L)	13156.0	4.7	-35.1	-56.2	50.0
Declive (R)	12186.3	4.9	33.1	-57.2	-30.0
Cingulate Gyrus (L)	14953.7	5.8	-5.0	22.1	42.0
Lentiform Nucleus (R)	13116.5	5.2	25.1	8.0	0.0
Insula (L)	13942.6	5.6	-29.1	24.1	2.0
Middle Temporal Gyrus (L)	10460.0	5.2	-49.2	-58.2	-14.0
Putamen (R)	10340.2	5.1	27.1	8.0	-4.0
Cerebellar Tonsil (R)	9568.4	5.0	41.2	-46.2	-40.0
Superior Parietal Lobule (L)	8695.0	5.4	-33.1	-60.2	56.0
Inferior Occipital Gyrus (L)	7757.3	4.4	-39.2	-90.4	-6.0
Middle Occipital Gyrus (L)	8763.4	6.6	-47.2	-63.2	-12.0
Thalamus (L)	8231.5	5.5	-15.1	-7.0	14.0
Culmen (R)	8800.6	5.2	29.1	-56.2	-32.0
Tuber (L)	7691.8	4.5	-39.2	-64.3	-32.0
Pyramis (R)	6802.0	4.9	28.1	-57.2	-35.0
Culmen (L)	6709.1	4.3	-43.2	-48.2	-28.0
Tuber (R)	6949.2	4.9	29.1	-57.2	-35.0
Superior Temporal Gyrus (L)	6633.2	6.1	-49.2	16.1	-8.0
Inferior Temporal Gyrus (L)	6475.4	5.9	-49.2	-62.2	-12.0
Cingulate Gyrus (R)	4844.4	3.9	13.1	24.1	30.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	4377.4	3.6	29.1	28.1	-1.0
Superior Frontal Gyrus (R)	4449.7	4.1	1.0	6.0	62.0
Inf.Semi-Lunar Lobule (R)	4355.0	4.6	31.1	-61.2	-49.0
Anterior Cingulate (L)	4186.3	4.7	-7.0	36.1	24.0
Insula (R)	3004.3	3.0	31.1	20.1	8.0
Uvula (R)	3268.6	4.5	29.1	-64.3	-32.0
Caudate (L)	2715.7	4.7	-13.1	-2.0	16.0
Anterior Cingulate (R)	1914.2	4.1	13.1	26.1	28.0
Parahippocampal Gyrus (L)	1856.7	3.8	-25.1	4.0	-13.0
Medial Frontal Gyrus (R)	1728.3	3.3	11.0	8.0	56.0
Claustrum (L)	1911.4	5.2	-29.1	14.1	-1.0
Precuneus (L)	1284.0	3.5	-29.1	-52.2	50.0
Caudate (R)	1314.7	4.1	14.1	2.0	16.0
Subcallosal Gyrus (L)	1357.4	4.2	-23.1	6.0	-13.0

Supramarginal Gyrus (L)	1168.1	4.4	-35.1	-48.2	38.0
Sub-Gyral (R)	839.8	3.6	29.1	28.1	0.0
Subcallosal Gyrus (R)	859.8	3.9	23.1	8.0	-13.0
Cerebellar Tonsil (L)	556.1	2.8	-37.1	-60.2	-40.0
Claustrum (R)	524.5	4.4	29.1	10.0	-4.0
Uvula (L)	519.7	3.8	-33.1	-61.2	-32.0
Pyramis (L)	348.6	3.1	-29.1	-62.2	-35.0
Postcentral Gyrus (L)	306.8	3.2	-53.2	-11.0	54.0
Thalamus (R)	207.1	2.7	12.0	-3.0	12.0
Superior Frontal Gyrus (C)	235.6	3.9	0.0	12.0	56.0
Lateral Ventricle (L)	168.7	3.0	-31.1	-15.1	-9.0
Superior Temporal Gyrus(R)	121.2	2.6	47.2	18.1	-8.0
Fusiform Gyrus (R)	95.2	2.7	43.2	-60.2	-24.0
Cingulate Gyrus (C)	77.0	3.0	0.0	26.1	36.0
Angular Gyrus (L)	57.7	2.6	-31.1	-55.2	36.0
Declive of Vermis (R)	37.8	2.7	2.0	-76.3	-28.0
Parahippocampal Gyrus (R)	31.8	2.8	23.1	2.0	-13.0
Uncus (L)	9.3	2.3	-19.1	2.0	-21.0
Nodule (R)	10.4	2.6	9.0	-64.3	-32.0
Lingual Gyrus (L)	4.7	2.3	-25.1	-90.4	-9.0
Fastigium (R)	4.8	2.4	10.0	-62.2	-26.0

Tabela 13 referente à figura 12 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma de linguagem). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Middle Frontal Gyrus (L)	20541.2	4.7	-35.1	54.2	-2.0
Inferior Frontal Gyrus (L)	18095.7	5.2	-37.1	22.1	-12.0
Middle Frontal Gyrus (R)	14040.7	3.7	35.1	40.2	22.0
Inferior Parietal Lobule (R)	10718.6	4.2	47.2	-44.2	40.0
Inferior Parietal Lobule (L)	9555.6	4.5	-33.1	-52.2	40.0
Parietal Lobe (L)	8846.6	4.4	-31.1	-52.2	42.0
Medial Frontal Gyrus (L)	9486.3	4.3	-1.0	28.1	44.0
Medial Frontal Gyrus (R)	9260.4	4.9	7.0	28.1	34.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	7708.1	4.3	29.1	22.1	-2.0
Superior Frontal Gyrus (R)	5798.4	3.7	24.1	48.2	4.0
Cingulate Gyrus (R)	7362.9	5.1	5.0	32.1	32.0
Insula (R)	5475.1	4.3	28.1	22.1	-2.0
Superior Frontal Gyrus (L)	4533.3	3.9	-1.0	28.1	48.0
Supramarginal Gyrus (R)	4721.9	4.6	45.2	-44.2	36.0
Anterior Cingulate (R)	4072.1	4.0	9.0	26.1	24.0
Insula (L)	3973.9	4.2	-27.1	20.1	-4.0
Medial Frontal Gyrus (R/L)	4015.5	4.7	2.0	34.1	34.0
Supramarginal Gyrus (L)	3509.7	4.0	-33.1	-51.2	38.0
Cingulate Gyrus (L)	3426.6	4.0	-1.0	36.1	34.0
Insula (R)	2865.7	4.6	28.1	24.1	4.0
Superior Parietal Lobule (L)	1706.2	4.3	-27.1	-53.2	45.0
Superior Parietal Lobule(R)	487.6	3.1	27.1	-56.2	44.0
Precentral Gyrus (L)	470.5	3.1	-41.2	18.1	8.0
Precuneus (R)	305.5	3.1	24.1	-56.2	44.0
Claustrum (R)	241.5	3.7	29.1	20.1	0.0
Precentral Gyrus (R)	146.3	3.1	47.2	18.1	8.0
Claustrum (L)	128.7	3.7	-27.1	22.1	2.0
Anterior Cingulate (L)	77.1	2.5	-1.0	34.1	28.0
Superior Temporal Gyrus (L)	85.3	3.2	-45.2	20.1	-12.0
Cingulate Gyrus (C)	94.0	3.5	0.0	28.1	34.0
Angular Gyrus (L)	37.9	2.4	-31.1	-55.2	36.0
Angular Gyrus (R)	24.2	2.5	38.1	-55.2	36.0
Precuneus (L)	9.4	2.4	-29.1	-52.2	50.0
Medial Frontal Gyrus (C)	9.3	2.3	0.0	42.2	24.0
Lentiform Nucleus (R)	9.3	2.3	24.1	16.1	2.0

Tabela 14: referente à figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 1). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Parietal Lobule (R)	20256.9	4.1	55.2	-44.2	44.0
Medial Frontal Lobes (R/L)	18009.4	4.6	0.0	26.1	44.0
Inferior Parietal Lobule (L)	12750.3	4.2	-33.1	-52.2	40.0
Middle Frontal Gyrus (L)	11187.8	3.7	-43.2	30.1	20.0
Cerebellar Tonsil (L)	5864.6	4.1	-23.1	-40.2	-42.0
Parahipoccampal gyrus (L)	5509.6	4.2	-31.1	-52.2	42.0
Medial Frontal Gyrus (L)	5234.8	4.5	-1.0	26.1	45.0
Supramarginal Gyrus (L)	3777.1	3.8	-33.1	-51.2	38.0
Superior Parietal Lobule (R)	3560.6	3.9	17.1	-68.3	54.0
Medial Frontal Gyrus (R)	3867.3	4.6	1.0	26.1	44.0
Inferior Frontal Gyrus (L)	2896.4	3.8	-45.2	28.1	20.0
Supramarginal Gyrus (R)	2928.7	3.6	55.2	-44.2	38.0
Paietral (R)	2109.0	3.5	38.1	-42.2	48.0
Cingulate Gyrus (R)	2369.8	4.3	9.0	18.1	46.0
Precuneus (R)	1855.1	4.4	17.1	-66.3	50.0
Tuber (L)	1545.2	3.1	-39.2	-57.2	-38.0
Culmen (L)	1415.3	3.3	-37.1	-48.2	-38.0
Cingulate Gyrus (L)	1033.9	3.4	-1.0	24.1	42.0
Superior Frontal Gyrus (L)	640.9	4.2	-1.0	28.1	48.0
Superior Parietal Lobule (L)	506.6	2.9	-39.2	-59.2	50.0
Inferior Semi-Lunar Lobule (L)	497.6	2.7	-47.2	-74.3	-48.0
Postcentral Gyrus (R)	503.0	3.0	55.2	-40.2	54.0
Precentral Gyrus (L)	461.3	3.1	-39.2	4.0	40.0
Superior Frontal Gyrus (R)	331.3	4.0	1.0	28.1	48.0
Uvula (L)	274.2	2.8	-27.1	-64.3	-32.0
Pyramis (L)	261.2	2.9	-29.1	-62.2	-36.0
Angular Gyrus (L)	65.7	2.4	-31.1	-55.2	34.0
Declive (L)	39.0	2.4	-27.1	-68.3	-30.0
Parahippocampal Gyrus (R)	27.3	2.7	21.1	-18.1	-38.0
Uncus (R)	13.8	3.0	19.1	-16.1	-38.0

Tabela 15: referente à figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 2). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Parietal Lobule (L)	18090.9	4.5	-33.1	-52.2	42.0
Middle Frontal Gyrus (R)	15096.5	4.0	59.2	8.0	40.0
Inferior Parietal Lobule (R)	14485.4	4.2	31.1	-58.2	44.0
Inferior Frontal Gyrus (L)	13317.4	3.9	-29.1	22.1	-4.0
Middle Frontal Gyrus (L)	11423.5	4.7	-57.2	24.1	30.0
Superior Parietal Lobule (R)	6515.6	4.2	29.1	-56.2	44.0
Insula (L)	5645.6	3.7	-29.1	24.1	0.0
Precuneus (R)	5901.4	5.2	17.1	-64.3	50.0
Lentiform Nucleus (L)	5127.3	3.5	-23.1	14.1	-2.0
Cerebellar Tonsil (L)	5246.8	3.9	-35.1	-50.2	-40.0
Medial Frontal Gyrus (L)	4830.4	3.8	-1.0	26.1	45.0
Superior Parietal Lobule (L)	4988.1	4.1	-29.1	-54.2	50.0
Parietal Lobe (L)	4584.7	4.3	-31.1	-52.2	42.0
Declive (L)	3584.8	3.9	-27.1	-62.2	-30.0
Parietal Lobe (R)	3416.2	3.9	27.1	-56.2	42.0
Tuber (L)	3550.6	3.6	-31.1	-60.2	-35.0
Declive (R)	3422.4	4.2	35.1	-64.3	-28.0
Culmen (L)	3080.6	4.3	-27.1	-62.2	-32.0
Superior Frontal Gyrus (R)	2785.2	3.6	39.2	44.2	38.0
Culmen (R)	2914.6	4.1	35.1	-60.2	-32.0
Tuber (R)	2872.3	4.1	35.1	-61.2	-32.0
Cerebellar Tonsil (R)	2230.2	3.2	35.1	-48.2	-46.0
Supramarginal Gyrus (L)	1988.0	4.0	-33.1	-51.2	38.0
Medial Frontal Gyrus (R)	1800.5	3.5	7.0	18.1	48.0
Cingulate Gyrus (L)	1821.1	3.5	-9.0	14.1	46.0
Cingulate Gyrus (R)	1647.1	3.9	7.0	18.1	45.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	1244.2	3.2	59.2	10.0	36.0
Postcentral Gyrus (R)	931.8	3.6	17.1	-66.3	70.0
Uvula (L)	1008.4	4.3	-27.1	-63.2	-32.0
Caudate (L)	815.8	2.9	-13.1	14.1	4.0
Precuneus (L)	695.8	3.5	-27.1	-74.3	56.0
Parahippocampal Gyrus (R)	673.7	3.2	19.1	-30.1	-14.0
Pyramis (R)	656.9	3.8	28.1	-60.2	-35.0
Uvula (R)	486.6	4.0	34.1	-63.2	-32.0
Pyramis (L)	411.2	4.0	-27.1	-62.2	-35.0
Superior Frontal Gyrus (L)	328.3	3.2	-1.0	28.1	48.0
Thalamus (L)	318.0	3.2	-7.0	-3.0	4.0
Claustrum (L)	361.2	3.7	-25.1	18.1	-2.0
Precentral Gyrus (R)	264.0	3.3	59.2	4.0	40.0
Supramarginal Gyrus (R)	258.6	3.3	45.2	-39.2	38.0
Angular Gyrus (L)	222.4	3.0	-33.1	-55.2	36.0
Precentral Gyrus (L)	99.1	2.7	-51.2	18.1	10.0
Postcentral Gyrus (L)	53.3	3.1	-55.2	-40.2	54.0

Angular Gyrus (R)	39.1	2.7	33.1	-60.2	36.0
Fourth Ventricle	41.8	3.2	2.0	-39.2	-26.0
Parahippocampal Gyrus (L)	28.6	2.4	-15.1	-14.1	-18.0
Cingulate Gyrus (C)	19.5	2.5	0.0	28.1	36.0
Lateral Ventricle (L)	9.7	2.4	-3.0	-2.0	4.0
Cerebellar Lingual (R)	4.9	2.4	3.0	-39.2	-18.0

Tabela 16 referente figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 3). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Middle Frontal Gyrus (L)	33361.4	5.9	-37.1	56.2	8.0
Inferior Frontal Gyrus (L)	25872.7	4.9	-29.1	24.1	-4.0
Inferior Parietal Lobule (R)	24928.8	4.5	53.2	-46.2	50.0
Middle Frontal Gyrus (R)	23950.1	4.6	41.2	38.1	34.0
Inferior Parietal Lobule (L)	17670.4	5.6	-29.1	-52.2	44.0
Parietal Lobe (R)	13610.5	5.0	25.1	-54.2	42.0
Superior Frontal Gyrus (R)	12268.4	4.2	22.1	10.0	62.0
Parietal Lobe (L)	11777.8	5.8	-31.1	-52.2	42.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	12920.5	4.9	31.1	28.1	-8.0
Medial Frontal Gyrus (L)	11630.0	5.0	-5.0	26.1	48.0
Medial Frontal Gyrus (R)	10367.7	4.8	7.0	40.2	34.0
Superior Frontal Gyrus (L)	7674.3	4.6	-1.0	28.1	48.0
Precuneus (R)	8240.4	5.6	17.1	-64.3	50.0
Superior Parietal Lobule (L)	7485.7	4.8	-27.1	-53.2	45.0
Superior Parietal Lobule (R)	6984.8	5.4	25.1	-54.2	44.0
Cerebellar Tonsil (L)	7065.4	4.5	-33.1	-58.2	-40.0
Cingulate Gyrus (R)	5839.6	4.8	6.0	36.1	34.0
Precuneus (L)	4943.8	3.5	-25.1	-70.3	38.0
Cerebellar Tonsil (R)	4112.4	3.8	15.1	-36.1	-48.0
Insula (L)	3838.1	4.0	-27.1	20.1	-2.0
Tuber (L)	3814.0	4.2	-31.1	-58.2	-38.0
Cingulate Gyrus (L)	3405.7	4.4	-3.0	36.1	34.0
Precentral Gyrus (L)	2874.2	4.7	-41.2	2.0	40.0
Supramarginal Gyrus (R)	2277.4	3.8	45.2	-40.2	36.0
Anterior Cingulate (R)	2036.0	3.3	7.0	34.1	28.0
Insula (R)	2088.8	4.3	29.1	24.1	4.0
Supramarginal Gyrus (L)	1933.0	4.3	-33.1	-51.2	38.0
Insula (L)	1718.1	4.5	-27.1	26.1	0.0
Culmen (L)	1578.4	4.1	-37.1	-56.2	-38.0
Extra-Nuclear (R)	1647.6	4.3	29.1	24.1	2.0
Tuber (R)	1497.5	3.9	29.1	-57.2	-38.0
Pyramis (L)	1287.7	4.4	-29.1	-60.2	-38.0
Postcentral Gyrus (R)	726.3	3.0	45.2	-32.1	52.0
Pyramis (R)	863.0	3.9	28.1	-57.2	-38.0
Uvula (L)	534.1	3.5	-25.1	-65.3	-34.0
Angular Gyrus (L)	581.4	3.6	-33.1	-56.2	36.0
Culmen (R)	385.8	3.0	31.1	-60.2	-34.0
Precentral Gyrus (R)	248.2	3.5	47.2	18.1	8.0
Angular Gyrus (R)	253.4	3.6	33.1	-58.2	36.0
Anterior Cingulate (L)	142.7	2.7	-3.0	38.1	28.0
Claustrum (L)	155.6	3.5	-27.1	22.1	2.0
Claustrum (R)	63.6	2.9	28.1	20.1	2.0
Inf. Semi-Lunar Lobule (L)	52.5	2.8	-51.2	-59.2	-46.0

Uvula (R)	49.4	3.0	34.1	-63.2	-34.0
Superior Temporal Gyrus (L)	37.6	2.4	-47.2	14.1	-4.0
Postcentral Gyrus (L)	29.6	2.8	-55.2	-40.2	54.0
Cingulate Gyrus (C)	20.1	2.5	0.0	28.1	36.0
Parahippocampal Gyrus (R)	15.7	2.9	13.1	-12.0	-20.0
Superior Temporal Gyrus (R)	11.0	2.8	35.1	20.1	-21.0

Tabela 17 referente à figura 16 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória, instituição 4). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	**volume cluster**	**Z valor**	**Coordenadas MNI**		
			X	Y	Z
Inferior Frontal Gyrus (L)	18604.8	4.8	-43.2	10.0	28.0
Middle Frontal Gyrus (L)	11997.0	4.4	-41.2	10.0	30.0
Caudate Nucleus (L)	12724.4	4.8	-17.1	-2.0	16.0
Middle frontal gyrus (L)	11645.9	4.6	-41.2	10.0	28.0
Lentiform Nucleus (L)	13164.3	4.8	-21.1	10.0	0.0
Superior Frontal Gyrus (L)	3426.5	3.6	-21.1	48.2	4.0
Insula (L)	2255.9	3.9	-27.1	24.1	4.0
Thalamus (L)	1325.7	3.9	-15.1	-7.0	14.0
Precentral Gyrus (L)	1143.8	3.1	-45.2	2.0	38.0
Claustrum (L)	848.3	3.7	-29.1	12.0	0.0
Superior Temporal Gyrus (L)	660.0	3.1	-51.2	14.1	-6.0
Medial Frontal Gyrus (L)	376.1	3.0	-23.1	44.2	10.0
Caudate (L)	289.5	2.8	-15.1	16.1	2.0
Subcallosal Gyrus (L)	90.8	2.9	-23.1	4.0	-13.0
Anterior Cingulate (L)	39.5	2.6	-21.1	44.2	10.0
Parahippocampal Gyrus (L)	30.2	2.6	-25.1	4.0	-13.0

Tabela 18 referente à figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem, instituição 1) Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Frontal Gyrus (L)	26863.6	5.0	-43.2	8.0	30.0
Middle Frontal Gyrus (L)	11984.5	4.3	-41.2	10.0	30.0
Insula (L)	11813.1	4.1	-23.1	14.1	4.0
Lentiform Nucleus (L)	13612.2	4.7	-17.1	8.0	2.0
Declive (R)	9787.0	3.9	35.1	-57.2	-26.0
Medial Frontal Gyrus (L)	8010.9	4.8	-5.0	18.1	52.0
Sub-Gyral (L)	7243.2	4.9	-47.2	-60.2	-12.0
Fusiform Gyrus (L)	7534.9	4.7	-47.2	-60.2	-16.0
Middle Occipital Gyrus (L)	6628.0	4.8	-47.2	-63.2	-12.0
Precentral Gyrus (L)	5952.1	4.4	-57.2	-3.0	50.0
Superior Frontal Gyrus (L)	6525.2	4.5	-5.0	18.1	54.0
Lentiform Nucleus (R)	6576.1	4.4	25.1	2.0	6.0
Inferior Occipital Gyrus (L)	5262.2	4.0	-41.2	-92.4	-8.0
Inferior Temporal Gyrus (L)	4923.8	4.7	-49.2	-62.2	-12.0
Superior Frontal Gyrus (R)	4565.5	3.7	7.0	10.0	60.0
Cingulate Gyrus (L)	4274.5	3.7	-5.0	22.1	44.0
Culmen (R)	4358.8	3.9	35.1	-56.2	-26.0
Thalamus (L)	4145.3	4.1	-15.1	-16.1	6.0
Declive (L)	2868.9	3.2	-37.1	-64.3	-26.0
Tuber (R)	3183.5	3.7	45.2	-56.2	-34.0
Superior Temporal Gyrus (L)	3005.6	3.8	-43.2	12.0	-4.0
Culmen (L)	2667.4	3.4	-37.1	-44.2	-26.0
Extra-Nuclear (R)	2514.8	3.7	27.1	10.0	-4.0
Parahippocampal Gyrus (L)	1973.0	3.2	-17.1	2.0	-17.0
Medial Frontal Gyrus (R)	1740.2	3.1	11.0	8.0	56.0
Cingulate Gyrus (R)	1315.6	2.7	1.0	22.1	44.0
Middle Temporal Gyrus (L)	1353.2	4.4	-51.2	-44.2	-18.0
Thalamus (R)	1079.6	3.0	13.1	-10.0	6.0
Tuber (L)	1080.2	3.1	-37.1	-57.2	-34.0
Uvula (R)	727.7	3.7	27.1	-65.3	-32.0
Claustrum (L)	516.2	3.1	-27.1	16.1	0.0
Subcallosal Gyrus (L)	501.0	3.2	-17.1	4.0	-14.0
Subcallosal Gyrus (R)	411.6	2.8	25.1	8.0	-13.0
Caudate (L)	381.4	3.4	-15.1	16.1	2.0
Pyramis (R)	290.6	3.3	27.1	-62.2	-35.0
Cerebellar Tonsil (R)	223.4	3.0	41.2	-46.2	-40.0
Superior Frontal Gyrus (C)	206.7	3.0	0.0	18.1	54.0
Fusiform Gyrus (R)	179.3	3.8	41.2	-58.2	-24.0
Claustrum (R)	108.3	3.4	29.1	10.0	-4.0
Fourth Ventricle	79.4	2.8	2.0	-39.2	-26.0
Sub-Gyral (R)	66.9	2.7	25.1	10.0	-12.0
Cerebellar Lingual (L)	62.7	2.5	-3.0	-43.2	-24.0
Anterior Cingulate (L)	38.5	2.5	-9.0	22.1	28.0

Cuneus (L)	31.7	3.1	-27.1	-100.4	-4.0
Uncus (L)	19.0	2.4	-31.1	2.0	-21.0
Insula (R)	19.0	2.4	31.1	12.0	-2.0
Cingulate Gyrus (C)	18.8	2.4	0.0	26.1	36.0
Culmen (C)	19.2	2.5	0.0	-39.2	-14.0
Uvula (L)	14.8	2.5	-33.1	-61.2	-32.0
Lingual Gyrus (L)	9.4	2.4	-27.1	-100.4	-10.0
Cerebellar Lingual (C)	9.5	2.5	0.0	-39.2	-18.0
Cerebellar Lingual (R)	9.5	2.5	1.0	-39.2	-18.0
Caudate (R)	9.7	2.4	16.1	16.1	2.0
Declive of Vermis (R)	7.0	2.4	2.0	-78.3	-26.0
Lateral Ventricle (L)	4.7	2.4	-21.1	-9.0	-17.0

Tabela 19 referente figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem, instituição 2). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	**volume cluster**	**Z valor**	**Coordenadas MNI**		
			X	Y	Z
Inferior Frontal Gyrus (L)	11427.2	3.8	-45.2	8.0	30.0
Lentiform Nucleus (L)	7143.4	3.8	-25.1	-6.0	12.0
Caudate (L)	3801.4	3.6	-21.1	0.0	16.0
Precentral Gyrus (L)	3425.3	4.6	-61.2	4.0	40.0
Middle Frontal Gyrus (L)	1824.3	3.6	-59.2	0.0	42.0
Insula (L)	823.3	2.8	-35.1	22.1	4.0
Superior Temporal Gyrus (L)	489.7	3.3	-45.2	16.1	-8.0
Claustrum (L)	56.6	2.5	-29.1	-4.0	12.0
Caudate (L)	39.0	2.6	-15.1	16.1	2.0

Tabela 20 referente figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem, instituição 3). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Frontal Gyrus (L)	34635.7	4.7	-37.1	32.1	-2.0
Caudate (L)	13104.5	5.0	-15.1	-4.0	16.0
Medial Frontal Gyrus (L)	10124.7	4.5	-5.0	42.2	28.0
Middle Frontal Gyrus (L)	9523.0	5.5	-37.1	34.1	-2.0
Lentiform Nucleus (L)	8972.4	4.4	-23.1	8.0	0.0
Cerebellar Tonsil (R)	7372.8	4.6	47.2	-56.2	-42.0
Cerebellum (R)	5654.0	3.7	35.1	-62.2	-50.0
Superior Frontal Gyrus (L)	5220.5	3.9	-9.0	26.1	50.0
Insula (L)	5103.1	3.9	-37.1	22.1	2.0
Precentral Gyrus (L)	4315.0	3.3	-47.2	2.0	28.0
Cingulate Gyrus (L)	3405.4	3.5	-5.0	22.1	42.0
Fusiform Gyrus (L)	3040.8	4.7	-47.2	-60.2	-16.0
Declive (L)	2924.4	3.7	-43.2	-64.3	-28.0
Tuber (R)	2390.4	3.8	41.2	-62.2	-38.0
Tuber (L)	2349.5	3.7	-39.2	-66.3	-34.0
Superior Temporal Gyrus (L)	1941.2	4.0	-47.2	14.1	-6.0
Culmen (R)	1833.4	3.6	45.2	-52.2	-38.0
Thalamus (L)	1721.2	4.4	-15.1	-7.0	14.0
Pyramis (R)	1484.2	3.1	28.1	-66.3	-36.0
Middle Occipital Gyrus (L)	935.0	4.9	-47.2	-63.2	-14.0
Anterior Cingulate (L)	821.2	3.0	-7.0	38.1	24.0
Inferior Temporal Gyrus (L)	810.8	4.1	-49.2	-62.2	-12.0
Claustrum (L)	768.0	3.7	-29.1	12.0	-2.0
Culmen (L)	766.9	3.2	-45.2	-44.2	-32.0
Inf. Semi-Lunar Lobule (R)	715.6	3.3	35.1	-63.2	-48.0
Caudate (L)	365.7	3.9	-13.1	-2.0	18.0
Middle Temporal Gyrus (L)	245.4	3.6	-49.2	-58.2	-14.0
Subcallosal Gyrus (L)	143.5	2.5	-23.1	6.0	-13.0
Parahippocampal Gyrus (L)	99.2	2.7	-19.1	2.0	-18.0
Uvula (R)	91.9	2.8	27.1	-65.3	-34.0
Uvula (L)	9.5	2.4	-35.1	-65.3	-32.0

Tabela 21 referente figura 19 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem: instituição 4). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Mesencephalic tegment (L)	21292.2	3.7	-5.0	-28.1	-17.0
Culmen (L)	11128.5	3.9	-17.1	-46.2	-26.0
Precentral Gyrus (R)	9779.7	4.0	39.2	-16.1	58.0
Cerebellar Tonsil (L)	3787.7	3.8	-23.1	-40.2	-44.0
Postcentral Gyrus (R)	1849.5	3.4	47.2	-17.1	56.0
Parahipoccampal Gyrus (R)	1079.6	3.3	36.1	-20.1	42.0
Thalamus (L)	1015.9	2.9	-21.1	-20.1	4.0
Parahippocampal Gyrus (R)	809.7	3.3	21.1	-30.1	-17.0
Thalamus (R)	505.1	3.1	9.0	-25.1	-2.0
Declive (L)	500.0	2.9	-13.1	-55.2	-16.0
Culmen (R)	370.4	3.3	20.1	-31.1	-17.0
Middle Frontal Gyrus (R)	221.5	2.7	36.1	-8.0	58.0
Thalamus (L)	227.8	2.9	-21.1	-21.1	4.0
Fastigium (L)	187.0	2.6	-5.0	-58.2	-30.0
Inf. Semi-Lunar Lobule (L)	160.3	2.6	-11.0	-61.2	-45.0
Parahippocampal Gyrus (L)	143.5	3.0	-35.1	-34.1	-28.0
Lentiform Nucleus (L)	103.8	2.5	-23.1	-18.1	4.0
Fusiform Gyrus (L)	102.3	2.9	-25.1	-34.1	-24.0
Superior Frontal Gyrus (R)	48.6	2.6	29.1	-12.0	70.0
Uvula (L)	43.1	2.6	-11.0	-61.2	-44.0
Culmen (C)	34.8	2.7	0.0	-60.2	-28.0
Cerebellar Lingual (L)	23.9	2.5	-1.0	-39.2	-18.0
Lateral Ventricle (L)	14.9	2.6	-27.1	-27.1	-6.0
Cerebellar Lingual (R)	7.8	2.7	1.0	-39.2	-18.0
Declive (C)	4.8	2.4	0.0	-63.2	-28.0
Declive (R)	4.8	2.4	1.0	-63.2	-28.0
Cerebellar Lingual (C)	2.7	2.7	0.0	-39.2	-18.0

Tabela 22 referente à figura 21 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória: instituições 2 3 e 4> instituição 1). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Medial Frontal Gyrus (R)	5953.1	4.6	12.0	44.2	-12.0
Superior Frontal Gyrus (R)	3861.6	4.7	13.1	48.2	-17.0
Orbito-frontal Gyrus (R)	3370.8	4.7	12.0	48.2	-17.0
Orbital Gyrus (R)	2146.4	4.1	10.0	50.2	-19.0
Anterior Cingulate (R)	947.4	3.0	7.0	32.1	-10.0
Rectal Gyrus (R)	962.6	3.8	9.0	38.1	-19.0
Middle Frontal Gyrus (R)	654.1	4.0	15.1	48.2	-19.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	236.5	3.5	11.0	40.2	-19.0
Extra-Nuclear (R)	67.9	2.6	6.0	28.1	0.0
Anterior Cingulate (L)	9.3	2.3	-1.0	26.1	-1.0

Tabela 23 referente à figura 22 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória: instituições 1, 2 e 3> instituição 4). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Precuneus (L)	5793.9	3.7	-13.1	-56.2	36.0
Medial Frontal Gyrus (L)	4456.8	3.3	-9.0	42.2	42.0
Superior Frontal Gyrus (L)	4536.6	3.5	-11.0	44.2	42.0
Posterior Cingulate (L)	2004.2	3.5	-1.0	-50.2	20.0
Precuneus (R)	1362.6	2.9	1.0	-58.2	32.0
Cingulate Gyrus (L)	1416.1	3.3	-1.0	-58.2	28.0
Cingulate Gyrus (R)	1065.9	2.8	1.0	-58.2	28.0
Posterior Cingulate (R)	970.8	3.2	1.0	-48.2	20.0
Frontal pole (L)	276.8	2.7	-21.1	32.1	28.0
Precuneus (C)	257.2	2.9	0.0	-58.2	32.0
Cingulate Gyrus (C)	191.9	2.8	0.0	-58.2	28.0
Posterior Cingulate (C)	165.8	3.2	0.0	-51.2	20.0
Anterior Cingulate (L)	102.9	2.7	-19.1	32.1	28.0

Tabela 24 referente à figura 23 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem: instituições 1, 2 e 3> instituição 2). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Parietal Lobule (R)	4370.4	2.5	33.1	-56.2	45.0
Inferior Parietal Lobule (L)	4065.3	3.2	-33.1	-52.2	40.0
Inferior Frontal Gyrus (L)	3983.1	3.0	-33.1	26.1	-6.0
Middle Frontal Gyrus (L)	2525.1	2.4	-43.2	20.1	28.0
Medial Frontal Gyrus (L)	2311.5	2.8	-5.0	26.1	48.0
Parietal Lobe (L)	1277.5	2.9	-31.1	-52.2	42.0
Parietal Lobe (R)	836.3	2.6	29.1	-56.2	42.0
Medial Frontal Gyrus (R)	611.0	2.6	7.0	20.1	48.0
Cingulate Gyrus (R)	613.4	2.7	9.0	18.1	45.0
Inferior Frontal Gyrus (R)	575.8	2.4	29.1	26.1	-1.0
Supramarginal Gyrus (L)	596.3	2.8	-33.1	-51.2	38.0
Superior Parietal Lobule (R)	554.3	2.7	27.1	-56.2	44.0
Middle Frontal Gyrus (R)	471.3	2.6	23.1	10.0	62.0
Precuneus (R)	423.3	2.7	17.1	-64.3	50.0
Superior Frontal Gyrus (R)	377.2	2.6	22.1	10.0	62.0
Insula (L)	268.5	2.4	-31.1	22.1	4.0
Superior Frontal Gyrus (L)	261.1	2.4	-7.0	28.1	48.0
Superior Parietal Lobule (L)	211.4	2.3	-37.1	-58.2	54.0
Tuber (R)	176.9	2.2	31.1	-58.2	-35.0
Cingulate Gyrus (L)	162.6	2.2	-9.0	22.1	45.0
Culmen (R)	155.2	2.2	31.1	-58.2	-34.0
Insula (R)	108.5	2.4	29.1	26.1	0.0
Supramarginal Gyrus (R)	88.2	2.2	47.2	-39.2	38.0
Tuber (L)	73.7	2.2	-31.1	-58.2	-38.0
Pyramis (R)	38.0	2.2	28.1	-58.2	-35.0
Precentral Gyrus (L)	31.9	2.0	-51.2	18.1	10.0
Declive (R)	33.1	2.1	31.1	-60.2	-30.0
Claustrum (L)	25.6	2.2	-27.1	22.1	2.0
Uvula (R)	18.6	2.2	34.1	-63.2	-34.0
Insula (R)	15.9	2.0	31.1	24.1	2.0
Lentiform Nucleus (L)	8.2	2.0	-17.1	0.0	14.0
Postcentral Gyrus (R)	4.1	2.0	56.2	-40.2	50.0

Tabela 25 referente à figura 26 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma memória: conjunção das quatro instituições). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

Estrutura	volume cluster	Z valor	Coordenadas MNI		
			X	Y	Z
Inferior Frontal Gyrus (L)	4473.3	3.0	-45.2	8.0	30.0
Lentiform Nucleus (L)	1941.5	2.7	-21.1	2.0	14.0
Fusiform Gyrus (L)	1464.4	2.7	-47.2	-58.2	-12.0
Medial Frontal Gyrus (L)	1169.5	2.4	-5.0	18.1	50.0
Caudate (L)	777.5	2.6	-19.1	0.0	16.0
Cingulate Gyrus (L)	739.4	2.3	-9.0	20.1	36.0
Middle Frontal Gyrus (L)	683.8	2.5	-45.2	12.0	30.0
Insula (L)	414.2	2.4	-37.1	22.1	2.0
Superior Frontal Gyrus (L)	215.3	2.2	-3.0	18.1	54.0
Middle Occipital Gyrus (L)	200.9	2.6	-47.2	-63.2	-14.0
Precentral Gyrus (L)	188.9	2.1	-49.2	2.0	38.0
Fusiform Gyrus (L)	152.5	2.7	-47.2	-60.2	-16.0
Superior Temporal Gyrus (L)	140.0	2.3	-53.2	14.1	-6.0
Inferior Temporal Gyrus (L)	73.7	2.1	-51.2	-52.2	-18.0
Superior Parietal Lobule (L)	67.6	2.1	-33.1	-58.2	52.0
Claustrum (L)	33.3	2.2	-27.1	22.1	2.0
Culmen (R)	24.7	2.1	25.1	-58.2	-34.0
Lentiform Nucleus (R)	24.8	2.1	25.1	8.0	0.0
Pyramis (R)	20.7	2.1	25.1	-58.2	-35.0
Anterior Cingulate (L)	16.0	2.0	-7.0	34.1	26.0

Tabela 26 referente à figura 28 (Resposta BOLD em voluntários no paradigma linguagem: conjunção das quatro instituições). Estrutura: designação em inglês na tabela de coordenadas *Montreal Neurological Institute* - MNI baseada no voxel com maior valor Z dentro do cluster (letras entre parêntesis: L: *left;* R: *right*; C: *central*); Volume cluster: volume em milímetros cúbicos do cluster; Z valor: valor da estatística Z do cluster; Coordenadas MNI: coordenadas nos três eixos: X, Y e Z.

REFERÊNCIAS

8.Referências Bibliográficas

- Aguirre G K, Zarahn E, D'esposito M. The Inferential Impact of Global Signal Covariates In Functional Neuroimaging Analyses. Neuroimage 1998; 8: 302-306.
- Amaro E Jr, Barker G J. Study design in fMRI: basic principles.Brain Cogn., 2006 Apr; 60(3):220-32. Epub 2006 Jan 19.
- Atkinson R.C. and Shiffrin, R.M. Human memory: a proposed system and its control processes. In The Psychology of Learning and Motivation: Advances in Research and Theory (Spence, K.W., ed.), 1968, pp. 89–195, Academic Press.
- Baddeley A.D. and Hitch G.J. Working memory. In The Psychology of Learning and Motivation (Bower, G.A., ed.), 1974, pp. 47–89.
- Baddeley A.D., Gathercole S.E. e Papagno C. The phonological loop as a language learning device, Psychological Review, (1998a), 105, 1, 158-173.
- Baddeley A.D., Emslie H., Kolodny J. e Duncan J. Random generation and the executive control of working memory. The Quarterly Journal of Experimental Psychology, (1998b), 51A: 819-852.
- Baddeley A.D. The Phonological Loop and the Irrelevant Speech effect: Some Comments on Neath. Psychonomic Bulletin and Review, (2000a) 7: 544-549.
- Baddeley A. D. The episodic buffer: A new component of working memory?Trends in Cognitive Sciences, (2000b) 4, 11, 417-423.
- Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. Nature Reviews Neuroscience. 2003; 4:829–839.
- Bandettini P A, Wong EC, Hinks R S, Tikofsky RS, Hyde JS. Time Course EPI of Human Brain Function During Task Activation. Magn Reson Med 1992; 25:390-397.
- Bandettini Pa. Twenty Years of Functional Mri: The Science And The Stories. Neuroimage 2012; 62: 575-558.

- Beck A T, Ward C H, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. "An Inventory For Measuring Depression". Arch. Gen. Psychiatry, 1961, 4: 561–71.
- Beck A T, Rush A J, Shaw B F, Emery G. Terapia cognitiva da depressão (S. Costa, Trad.), 1997, Porto Alegre: Artmed.(Texto original publicado em 1979).
- Beckmann C F, Noble J A and Smith S M. Investigating The Intrinsic Dimensionality Of Fmri Data For Ica. In Seventh Int. Conf. On Functional Mapping Of The Human Brain, 2001.
- Beckmann C.F. And Smith S.M. Probabilistic Independent Component Analysis For Functional Magnetic Resonance Imaging. Ieee Transactions On Medical Imaging. 2004, 23(2):137-152.

  Beers CA, Federico P. Functional MRI applications in epilepsy surgery. Can J Neurol Sci. Review, 2012 May; 39(3):271–85.
- Beisteiner R., Lanzenberger R., Novak K., Edward V., Windischberger C., Erdler M., Cunnington R., Gartus A., Streibl B., Moser E., Czech Th., Deecke L. Improvement Of Presurgical Evaluation By Generation Of Fmri Risk Maps. Neurosci. Lett., 2000; 290:13–16.
- Bendfeldt K, Smieskova R' Koutsouleris N, Klöppel S, Schmidt A, Walter A, Harrisberger F[2], Wrege J[5], Simon A[6], Taschler B, Nichols T[7], Riecher-Rössler A, Lang UE[5], Radue EW[1], Borgwardt S. Classifying individuals at high-risk for psychosis based on functional brain activity during working memory processing. Neuroimage Clin. 2015, 30;9: 555-63.
- Bergamaschi M M, Regina Helena Costa Queiroz, Marcos Hortes Nisihara Chagas, Danielle Chaves Gomes de Oliveira, Bruno Spinosa De Martinis, Flavio Kapczinski, Joao Quevedo, Rafael Roesler, Nadja Schroder, Antonio E Nardi, Rocio Martı´n-Santos, Jaime Eduardo Cecılio Hallak, Antonio Waldo Zuardi and Jose Alexandre S Crippa. Cannabidiol Reduces the Anxiety Induced by Simulated Public Speaking in Treatment-Naı¨ve Social Phobia Patients. Neuropsychopharmacology, 2011, 36, 1219–1226
- Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional MRI.J Neurosci. 1997;17:353–362.

- Bobholz, J A, Rao, S M, Saykin, A J and Pliskin, N. Clinical Use Of Functional Magnetic Resonance Imaging: Reflections On The New Cpt Codes. Neuropsychol Rev. 2007 Jun; 17(2): 189–191.
- Brannen J H, Badie B, Moritz C H, Quigley M, Meyerand M E, Haughton V M. Reliability Of Functional Mr Imaging With Word-Generation Tasks For Mapping Broca's Area. Ajnr Am J Neuroradiol 2001; V, 22: 1711-1718
- Broca P P. Perte de la parole ramolissement chronique et destruction partielle du lobel anterieur gauchede cerveau. Bull. Mem. Soc. Anthropol. Paris 1861; 2: 249–262.
- Brown G G, Mathalon D H, Stern H, Ford J, Mueller B, Greve D N, Mccarthy G, Voyvodic J, Glover G, Diaz M, Yetter E, Ozyurt Ib, Jorgensen K W, Wible Cg, Turner J A, Thompson W K, Potkin S G. Multisite Reliability Of Cognitive Bold Data. Neuroimage. 2011; 54(3):2163–2175.
- Bullmore E T, Suckling J, Overmeyer S, Rabe-Hesketh S, Taylor E, Brammer Mj. Global, Voxel, And Cluster Tests, By Theory And Permutation, For A Difference Between Two Groups Of Structural Mr Images Of The Brain. Trans Med Imaging, 1999; 18: 32-42.
- Casey B J, Cohen J D, O'craven K, Davidson R J, Irwin W, Nelson C A, Noll Dc, Hu X, Lowe Mj, Rosen Br, Truwitt Cl, Turski Pa. Reproducibility Of Fmri Results Across Four Institutions Using A Spatial Working Memory Task. Neuroimage, 1998; 8: 249-261.
- Costafreda S G, Brammer M J, Vêncio R Z, Mourão M L, Portela L A, De Castro C C, Giampietro V P, Amaro E Jr. Multisite FMRI Reproducibility Of A Motor Task Using Identical MR Systems. J Magn Reson Imaging 2007; 26: 1122-1126
- D’Esposito, Zarahn E, Aguirre G K. Event-related functional MRI: implications for cognitive psychology., 1999 Jan. Psychological bulletin. 1999,125:155-64.
- De Nardi, Tatiana, Sanvicente-Vieira, Breno, Prando, Mirella, Stein, Lilian Milnitsky, Fonseca, Rochele Paz, & Grassi-Oliveira, Rodrigo. (2013). Tarefa N-back auditiva: desempenho entre diferentes grupos etários. *Psicologia: Reflexão e Crítica*, *26*(1), 151-15.

- Dejerine J. Sur un cas de cecite verbale avec agraphie, suivi d'autopsie. C.R. Societe de Biologie. 1891, 43: 197–201.
- Demb J B, Desmond, J.E., Wagner, A.D., Vaidya, C.J., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., 1995. Semantic Encoding and Retrieval In The Left Inferior Prefrontal Cortex: A Functional Mri Study Of Task Difficulty And Process Specificity. J. Neurosci. 1995, 15, 5870–5878.
- Demonet J F, Thierry, G., Cardebat, D. Renewal Of The Neurophysiology Of Language: Functional Neuroimaging. Physiol. Rev. 2005, 85, 49–95
- Duann J R, Jung T P, Kuo W J, Yeh T C, Makeig S, Hsieh J C, Sejnowski T J. Single-Trial Variability In Event-Related Bold Signals. Neuroimage 2002; 15: 823-835.
- Everson R, Roberts S. Inferring the Eigenvalues Of Covariance Matrices From Limited, Noisy Data. Ieee Trans Signal Processing, 2000, 48(7):2083-2091.
- Francis S and Panchuelo R S. Physiological measurements using ultra-high field fMRI: a review. Physiol. Meas. 35 (2014) R167–R185
- Friedman L, Glover G, Krenz D, Magnotta V. Reducing inter-scanner variability of activation in a multicenter fMRI study: role of smoothness equalization. Neuroimage. 2006; 32:1656–1668.
- Friedman L, Stern H, Brown, G. G., Mathalon, D. H., Turner, J., Glover, G. H., Gollub R L, Lauriello J, Lim K O, Cannon T, Greve DN, Bockholt H J, Belger A, Mueller B, Doty MJ, He J, Wells W, Smyth P, Pieper S, Kim S, Kubicki M, Vangel M… Potkin, S. G. Test–Retest and Between-Site Reliability in a Multicenter fMRI Study. Human Brain Mapping, 2008, 29(8), 958–972.
- Friston K J, Zarahn E, Josephs O, Henson R N, Dale A M. Stochastic Designs In Event-Related Fmri Neuroimage. 1999 Nov; 10(5):607-19.
- Genovese C R, Noll D C, Eddy W F. Estimating Test-Retest Reliability In Functional MR Imaging. I: Statistical Methodology. Magn Reson Med 1997; 38:497-507.
- Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man. Brain, 1965, 88, 237–294, 585–644.

- Glover G H, Mueller B A, Turner J A, Van Erp T G M, Liu T T, Greve D N, James T. Voyvodic, Jerod Rasmussen, Gregory G. Brown, David B. Keator, Vince D. Calhoun, Hyo Jong Lee, Judith M. Ford, Daniel H. Mathalon, Michele Diaz, Daniel S. O'leary, Syam Gadde, Adrian Preda, Kelvin O. Lim, Cynthia G. Wible, Hal S. Stern, Aysenil Belger, Gregory Mccarthy, Burak Ozyurt, Steven G. Potkin, And Fbirn19. Function Biomedical Informatics Research Network Recommendations for Prospective Multi-Center Functional Magnetic Resonance Imaging Studies J Magn Reson Imaging. 2012, 36(1): 39–54.
- Goldstein JM[1], Jerram M, Poldrack R, Anagnoson R, Breiter HC, Makris N, Goodman JM, Tsuang MT, Seidman LJ. Sex differences in prefrontal cortical brain activity during fMRI of auditory verbal working memory. Neuropsychology. 2005 Jul;19(4):509-19.
- Gonçalves D M; STEIN, A T; KAPCZINSKI, F. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2008, v. 24, n. 2, p. 380-390.
- Gonçalves S I, De Munck J C, Pouwels P J W, Schoonhoven R, Kuijer J P A, Maurits N M, Hoogduin J M, Van Someren E J W, Heethaar Rm, Lopes Da Silva F H. Correlating The Alpha Rhythm To Bold Using Simultaneous EEG/FMRI: Intersubject Variability. Neuroimage, 2006, 30: 203–213.]
- Gonçalves V. T, Mansur, L. N-Back Auditory Test Performance In Normal Individuals. Dementia & Neuropsychologia, 2009, 3(2), 114-117
- Gorenstein C, Andrade L. Validation Of A Portuguese Version Of The Beck Depression Inventory And The State-Trait Anxiety Inventory In Brazilian Subjects .Brazilian Journal Of Medical And Biological Research = Revista Brasileira De Pesquisas Medicas E Biologicas / Sociedade Brasileira De Biofisica, 1996, 29(4):453-457.
- Hitch G J, Logie R H. Working memory (Special Issue).Q. J. Exp. Psychol., 1996, 49A, 1–266

- Hoenig K, Kuhl C K, Scheef L. Functional 3.0-T MR Assessment Of Higher Cognitive Function: Are There Advantages Over 1.5-T Imaging? Radiology 2005; 234: 860-868.
- Huckins S.C., Turner, C.W., Doherty, K.A., Fonte, M.M., Szeverenyi, N.M. Functional Magnetic Resonance Imaging Measures Of Blood Flow Patterns In The Human Auditory Cortex In Response To Sound. J. Speech Lang. Hear. Res. 1998, 41, 538–548.
- Huettel S A, Song A W, Mccarthy G. Functional Magnetic Resonance Imaging (2 Ed.), Massachusetts: Sinauer, 2009.
- Jacola L M, Willard V W, Ashford J M, Ogg R J, Scoggins M A, Jones M M, Wu S, Conklin H M. Clinical utility of the N-back task in functional neuroimaging studies of working memory. J Clin Exp Neuropsychol. 2014; 36(8): 875-86.
- Jeffrey R. Binder, Julie A. Frost, Thomas A. Hammeke, Robert W. Cox, Stephen M. Rao, and Thomas Prieto. Human Brain Language Areas Identified by Functional Magnetic Resonance Imaging. The Journal of Neuroscience, 1997, 17(1):353–362
- Jenkinson M and Smith S.M. A Global Optimisation Method For Robust Affine Registration Of Brain Images. Medical Image Analysis, 2001, 5:2(143-156).
- Jenkinson M, Bannister P, Brady M and Smith S. Improved Optimisation For The Robust And Accurate Linear Registration And Motion Correction Of Brain Images. Neuroimage, 2002, 17:2(825-841).
- Jiang S, Yan H, Chen Q, Tian, L., Lu, T., Tan, H.-Y, Yan J, Zhang D. Cerebral Inefficient Activation in Schizophrenia Patients and Their Unaffected Parents during the N-Back Working Memory Task: A Family fMRI Study. Stamatakis EA, ed. PLoS ONE. 2015;10(8):1-13.
- Karlsgodt Kh, Bachman P, Winkler Am, Bearden Ce, Glahn Dc: Genetic Influence On The Working Memory Circuitry: Behavior, Structure, Function And Extensions To Illness. Behav Brain Res 2011; 225: 610–622.

- Kesavadas C, Thomas B. Clinical applications of functional MRI in epilepsy.The Indian Journal of Radiology & Imaging. 2008; 18(3):210-217. doi:10.4103/0971-3026.41829.
- Kimiko K., Akinori N., Takashi K., Izumi K., Misako Y., Kaori I. and Kengo I. Age-Related Changes in Attentional Control Using an N-Back Working Memory Paradigm.Experimental Aging Research, 2016, v. 42 , Iss. 4
- Kirchner, W. K. Age Differences In Short-Term Retention Of Rapidly Changing Information. Journal Of Experimental Psychology, 1958, 55, 352–358.
- Krasnow B, Tamm L, Greicius M D, Yang TT, Glover GH, Reiss AL and Menona V. Comparison of fMRI activation at 3 and 1.5 T during perceptual, cognitive, and affective processing. NeuroImage, 2003, 18, 813–826.
- Krings T, Reinges M H T, Erberich S, S Kemeny, V Rohde, U Spetzger, M Korinth, K Willmes, J M Gilsbach, A Thron. Functional MRI For Presurgical Planning: Problems, Artefacts, And Solution Strategies. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2001; 70:749–60.
- Kruger G, Kastrup A, Glover GH. Neuroimaging at 1.5 T and 3.0 T: Comparison Of Oxygenation-Sensitive Magnetic Resonance Imaging, Magn Reson Med 2001; 45:595–604.
- Kwong K K, J. W. Belliveau, D. A. Chesler, I. E. Goldberg, R. M. Weisskoff, B. Poncelet, D. N. Kennedy, B. E. Hoppel, M. S. Cohen, R. Turner, H. -M. Cheng, T. J. Brady, and B. R. Rosen. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1992, 89(12), 5675–5679.
- Lauterbur P.C. Image Formation by Induced Local Interaction: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance Imaging, Nature, 1973, 241: 190–191.
- Le T H. e Hu X. Methods for Assessing Accuracy and Reliability In Functional Mri. Nmr Biomed, 1997; 10:160-164.
- Lichtheim, L. On aphasia. Brain, 1885, 7, 433–484

- Lisa M. Jacola, Clinical Utility of the N-back Task in Functional Neuroimaging Studies of Working Memory J Clin Exp Neuropsychol. 2014 October; 36(8): 875–886.
- Logothetis N K. What We Can Do And What We Cannot Do With FMRi. Nature 2008; 453: 869-878.
- Logothetis N. K ,Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological Investigation Of The Basis Of The Fmri Signal. Nature, 2001, V. 412, N. 6843, P. 150–157
- Logothetis N. K.; Pfeuffer, J. On The Nature Of The Bold Fmri Contrast Mechanism. Magnetic Resonance Imaging. Anais, 2004.
- Lukasova K; Sommer J; Nucci-Da-Silva M; Vieira G; Blanke M; Bremmer, F; Sato J R.; Kircher T; Amaro Jr., E. Test-Retest Reliability Of Fmri Activation Generated By Different Saccade Tasks. Journal Of Magnetic Resonance Imaging, 2014, V. 40, N. 1, P. 37-46, Citações Web Of Science: 1. (05/56464-9).
- Maguire E A. Studying the Freely-Behaving Brain With Fmri. Neuroimage 2012; 62:1170-1176.
- Maitra R, Roys S R, Gullapalli R P. Test-Retest Reliability Estimation Of Functional Mri Data. Magn Reson Med, 2002; 48:62-70.
- Mansfield P e Maudsley A A. Medical Imaging By Nmr. Br J Radiol 1977; 50:188-194
- Mansfield, P. Multi-Planar Image Formation Using Nmr Spin Echoes J. Phys. C, 1977, 10 55–8
- Martim M G, Base Normativa Da Atividade Cerebral Decorrente De Tarefas Sensitivo-Motoras E De Linguagem Em Ressonância Magnética Funcional. Tese (Doutorado). São Paulo: Universidade De São Paulo; 2007.
- Matthews P M, Honey G D, Bullmore E T. Applications Of Fmri In Translational Medicine And Clinical Practice. Nat Rev Neurosci 2006; 7:732-744
- Mcgonigle D J, Howseman A M, Athwal B S, Friston K J, Frackowiak R S, Holmes A P. Variability In Fmri: An Examination Of Intersession Differences. Neuroimage, 2000; 11:708-734.

- Miezin F M, Maccotta L, Ollinger J M, Petersen Se, Buckner Rl. Characterizing The Hemodynamic Response: Effects Of Presentation Rate, Sampling Procedure, And The Possibility Of Ordering Brain Activity Based On Relative Timing. Neuroimage, 2000; 11: 735-759.
- Miller, G.A., Galanter, E. And Pribram, K.H. Plans and The Structure Of Behavior. New York: Holt, Rinehart & Winston.1960.
- Minka, T P. Automatic choice of dimensionality for PCA. In: NIPS. 2000. p. 598-604.
- Motoaki S, Karl J. Friston, Klaus Willmes, Nadim J. Shah, Karl Zilles, Gereon R. Fink. Analysis Of Intersubject Variability In Activation: An Application To The Incidental Episodic Retrieval During Recognition Test. Human Brain Mapping V, 28, Issue 1, 2007, Pages 49–58.
- Neumann K, Euler H A, Von Gudenberg A W, Giraud A L, Lanfermann H, Gall V, Preibisch C. The Nature And Treatment Of Stuttering As Revealed By Fmri: A Within- And Between-Group Comparison. J Fluency Disord, 2003; 28:381-409.
- Ogawa S, Lee T M, Kay A R, Tank D W. Brain Magnetic Resonance Imaging With Contrast Dependent On Blood Oxygenation. Natl Acad Sci Usa 1990a; 87:9868-9872.
- Ogawa S, Lee T M, Nayak, A.S. And Glynn, P. Oxygenation-Sensitive Contrast In Magnetic Resonance Image Of Rodent Brain At High Fields, Magn. Reson. Med., 1990b, 14: 68–78.
- Ogawa S, Tank D W, Menon R S, Ellermann JM, Kim S-G, Merkle H, Ugurbil K. Intrinsic Signal Changes Accompanying Sensory Stimulation: Functional Brain Mapping Using Mri. Proc Natl Acad Sci Usa 1992; 89: 5951-5955.
- Ogawa S. And Lee, T.M. Magnetic Resonance Imaging Of Blood Vessels At High Fields: In Vivo And In Vitro Measurements And Image Simulation. Magn Reson Med, 1990 Oct; 16(1):9-18.
- Ojemann J G, Buckner RL, Akbudak E, Snyder AZ, Ollinger JM, McKinstry RC, Rosen BR, Petersen SE, Raichle ME, Conturo TE. Functional MRI studies of word-stem completion: reliability across laboratories and

comparison to blood flow imaging with PET.Hum Brain Mapp. 1998; 6(4):203-15.

- Oldfield, R.C. The Assessment and Analysis Of Handedness: The Edinburgh Inventory. Neuropsychologia, 1971, 9, 97-113.
- Otten, R. and Bams, D. European Mutual Fund Performance. European Financial Management, 2002, 8: 75–101
- Owen A M, Mcmillan K M, Laird A R and Bullmore Ed. N-Back Working Memory Paradigm: A Meta-Analysis of Normative Functional Neuroimaging Studies Human Brain Mapping, 2005, V. 25:46 –59.
- Parente A C B V, Garcia-Leal C, Del-Ben C M, Guimarães F S, Graeff F G. Subjective and neurovegetative changes in healthy volunteers and panic patients performing simulated public speaking. European Neuropsychopharmacology, 2005, V 15, 663–671.
- Pauling L, Coryell Cd. The Magnetic Properties and Structure Of Hemoglobin, Oxyhemoglobin, And Carbonmonoxyhemoglobin. Proc. Natl Acad. Sci. Usa. 1936; V22: 210–216.
- Price C J, Wise R, Ramsay S, Friston K, Howard D, Patterson K, Frackowiak R. Regional response differences within the human auditory cortex when listeningto words. Neurosci. Lett. 1992, 146, 179–182
- Price C J. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech,spoken language and reading. NeuroImage, 2012, V. 62, 816–847.
- Price C J. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. J. Anat., 2000, V 197, pp. 335-359.
- Redick T S, Lindsey D R. Complex span and n-back measures of working memory: a meta-analysis. Psychon Bull Rev., 2013, 20: 1102-13.
- Revett K. An Introduction to Magnetic Resonance Imaging: From Image Acquisition to Clinical Diagnosis. Innovations in Intelligent Image Analysis 2011:127-61.
- Roessler, K, Donat M, Lanzenberger R, Novak K, Geissler A, Gartus A, Tahamtan A R, Milakara D, Czech T, Barth M, Knosp E, Beisteiner R. Evaluation Of Preoperative High Magnetic Field Motor Functional MRI (3 Tesla) In Glioma Patients By Navigated Electrocortical Stimulation And

Postoperative Outcome. Journal Of Neurology, Neurosurgery, And Psychiatry, 2005, V. 76, N. 8, P. 1152–1157.

- Rombouts S A, Barkhof F, Hoogenraad F G, Sprenger M, Valk J, Scheltens P. Test-retest analysis with functional MR of the activated area in the human visual cortex. AJNR Am. J. Neuroradiol.1997; 18: 1317–1322.
- Rorden C e Brett M. Stereotaxic display of brain lesions. Behavioural neurology, 2000, V 12, 4: 191-200.
- Sato J R, Moll J, Green S, Deakin J F, Thomaz C E, Zahn R. Machine learning algorithm accurately detects fMRI signature of vulnerability to major depression. Psychiatry Res. 2015 Aug 30; 233(2):289-91.
- Smith, E.E. and Jonides, J. Working memory in humans: neuropsychological evidence. In The Cognitive Neurosciences (Gazzaniga, M.S., ed.), 1996, pp. 1009–1020.
- Stippich C. Localizing and lateralizing language in patients with brain tumors: feasibility of routine preoperative functional MR imaging in 81 consecutive patients. Radiology. 2007;243(3):828–836.
- Sunaert S. Presurgical Planning For Tumor Resectioning. J Magn Reson Imaging 2006; 23: 887-905
- Sutton B P, Goh J, Hebrank A, Welsh RC, Chee MW, Park DC. Investigation and validation of intersite fMRI studies using the same imaging hardware. J Magn Reson Imaging. 2008; 28 (1):21–28.
- Talairach J, Tournoux P. Co-Planar Stereotaxic Atlas Of The Human Brain: 3-Dimensional Proportional System : An Approach To Cerebral Imaging: Thieme Medical Pub, 1988:122
- Tharin S, Golby A. Functional brain mapping and its applications to neurosurgery, Neurosurgery, 2007, vol. 60, pp. 185-201.
- Thulborn K R, Waterton J C, Matthews P M, Radda G K. Oxygenation Dependence Of The Transverse Relaxation Time Of Water Protons In Whole Blood At High Field. Biochim. Biophys. Acta. 1982; 714:265–270.
- Tie Y, Suarez R O, Stephen Whalen, Alireza Radmanesh, Isaiah H. Norton, and Alexandra J. Golby. Comparison of blocked and event-related

fMRI designs for presurgical language mapping. Neuroimage. 2009 August; 47(Suppl 2): T107–T115.

- Turner R, Le Bihan D., Moonen, C.T., Despres, D. And Frank, J. Echo-Planar Time Course Mri Of Cat Brain Oxygenation Changes, Magn. Reson. Med.,1991, 22: 159–166.
- Uğurbil K, Xu J, Auerbach E J, Moeller S,Vu AT, Duarte-Carvajalino JM, Lenglet C, Wu X, Schmitter S, Van de Moortele PF, Strupp J, Sapiro G, De Martino F, Wang D, Harel N, Garwood M, Chen L, Feinberg D A, Smith SM, Miller K L, Sotiropoulos S N, Jbabdi S, Andersson JL, Behrens TE, Glasser MF, Van Essen D C, Yacoub E; W U-Minn HCP Consortium. Pushing Spatial And Temporal Resolution For Functional And Diffusion Mri In Thehuman Connectome Project Neuroimage, 2013, 80, 80–104
- Vazquez A L, Cohen E R, Gulani V, Hernandez-Garcia L, Zheng Y, Lee G R, Kim S-G, Grotberg J B, Noll D C. Vascular Dynamics And Bold Fmri: CBF Level Effects And Analysis Considerations. Neuroimage, 2006, V. 32, N. 4, P. 1642–1655.
- Vlieger E J, Lavini C, Majoie C B, den Heeten G J. Reproducibility of functional MR imaging results using two different MR systems. AJNR Am J Neuroradiol. 2003, 24(4): 652-7.
- Voelker M N, Kraff O' Brenner D, Wollrab A, Weinberger O, Berger M C, Robinson S, Bogner W, Wiggins C, Trampel R, Stöcker T, Niendorf T, Quick H H, Norris D G, Ladd M E, Speck O. The traveling heads: multicenter brain imaging at 7 Tesla. MAGMA. 2016; 29(3):399-415
- Wang Y, Andrade, L, Gorenstein, C. Validation Of The Beck Depression Inventory For A Portuguese-Speaking Chinese Community In Brazil. Brazilian Journal Of Medical, 2005, V. 38, P. 399–408.
- Wei X, Warfield S K, Zou K H, Wu Y, Li X, Guimond A, Mugler J P, Benson R R, Wolfson L, Weiner H L, Guttmann C R. Quantitative Analysis Of MRI Signal Abnormalities Of Brain White Matter With High Reproducibility And Accuracy. J Magn Reson Imaging, 2002; 15:203-209.

- Wei X, Yoo S S, Dickey C C, Zou K H, Guttmann C R, Panych L P. Functional MRI Of Auditory Verbal Working Memory: Long-Term Reproducibility Analysis. Neuroimage 2004; 21: 1000-1008.
- Wernicke, C. Eine psychologische Studie auf anatomischer Basis. Breslau: M. Crohn und Weigert; 1874. Der aphasische Sympotomencomplex.
- Wesley M J, Bickel W K. Remember the Future II: Meta-analyses and Functional Overlap of Working Memory and Delay Discounting. Biol Psychiatry. 2014, V. 75(6): 435-448.
- Worsley K.J. Statistical Analysis Of Activation Images. Ch 14, In Functional MRI: An Introduction To Methods, Eds. P. Jezzard, P.M. Matthews And S.M. Smith. Oup, 2001.
- Yendiki A, Greve D N, Wallace S, Vangel M, Bockholt J, Mueller B A, Magnotta V, Andreasen N, Manoach D S, Gollub RL. Multi-site characterization of an fMRI working memory paradigm: reliability of activation indices. Neuroimage. 2010; 53 (1): 119–131.
- Zou K H, Greve D N, Wang, M., Pieper, S. D., Warfield, S. K., White, N. S, Manandhar S, Gregory G B, Vangel M G, Kikinis R and Wells III, W. M. Reproducibility of Functional MR Imaging: Preliminary Results of Prospective Multi-institutional Study Performed by Biomedical Informatics Research Network 1.Radiology, 2005, 237(3), 781-789.