MARIA DA GRAÇA MORAIS MARTIN

Ressonância magnética funcional em indivíduos normais: base de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

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

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro Júnior

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Martin, Maria da Graça Morais
Ressonância magnética funcional em indivíduos normais : base de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Maria da Graça Morais Martin. -- São Paulo, 2007.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Radiologia.
Área de concentração: Radiologia.
Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Bancos de dados 3.Córtex motor 4.Córtex auditivo 5.Córtex visual 6.Linguagem 7.Memória 8.Córtex somatosensorial

USP/FM/SBD-285/07

Infelizmente, o mundo necessita de ação integral.
Infelizmente, não a conseguiremos, indo ou não à guerra.
Assim, é melhor acender uma vela do que reclamar da escuridão.
Portanto, trabalhemos em nós mesmos e tentemos aumentar nossa própria consciência integral, um passo a cada dia, de modo que, no final, deixemos o mundo um pouquinho mais inteiro do que o encontramos…

Ken Wilber

Tradução de Ari Raynsford

Dedicatória

Ao meu marido, Rodrigo, por cada dia que somamos nosso amor, pelo suporte e incentivo, por compreender minha ausência em tantos momentos para o desenvolvimento deste projeto.

Aos meus pais, Berta e Antonio, meus exemplos de dedicação, perseverança, garra, honestidade e amor, por me incentivarem, apoiarem e amarem sempre.

Agradecimentos

Ao meu marido, Rodrigo, que ilumina minha vida a cada dia, agradeço por tudo – Te amo.

Aos meus pais, Berta e Antonio, obrigada pela minha vida, e por como vocês me ajudaram sempre – Amo vocês.

Ao meu orientador, Edson, cientista e amigo, cujos ensinamentos são a base de todo este trabalho.

À Prof. Dra. Claudia da Costa Leite, exemplo e amiga, por ter sempre me apoiado desde o início do meu trabalho e sem cujo suporte este trabalho não seria possível.

Ao amigo Antonio Cesário Monteiro da Cruz Jr., que colaborou em todas as etapas desta jornada desde o início, dividindo os momentos de angústia e de alegrias, e sem quem eu não teria conseguido implementar este trabalho.

Ao amigo Alexandre Godinho Gonçalves, perseverante, presente nas longas horas empreendidas para a aquisição de dados.

Aos colegas Paulo Sergio Boggio, Pedro Lucas Carvalho, Paola Liguori, Natasha Sultani, Camila Campanha, Lais Khouri e Tatiana Rossi, pelo esforço empreendido nas entrevistas neuropsicológicas.

Ao colega João Ricardo Sato, por inestimável ajuda em todas as etapas da análise dos dados e comentários valiosos.

Aos demais integrantes do NIF, cujas sugestões e críticas enriqueceram este trabalho e cujo trabalho conjunto tem sido fundamental para o desenvolvimento de todo o grupo.

Ao aluno Sang K. Kem, por ajudar nos estudos pilotos deste trabalho.

À CAPES, pelo incentivo à pesquisa, concedendo bolsa de estágio de doutorado "sandwich" 2004-2005 (BEX1341/04-9).

Ao Prof. Dr. Giovani Guido Cerri, cuja liderança foi fundamental para a concretização deste e de outros projetos no departamento de radiologia.

Ao Ricardo Zorzetto Vêncio, pelo desenvolvimento de programas computacionais de suporte para este trabalho.

Aos demais integrantes do departamento de radiologia, especialmente da ressonância magnética, sempre companheiros.

Aos voluntários, por acreditarem nesta investigação científica e dedicarem seu tempo para que ela pudesse se concretizar.

Aos demais colegas radiologistas e neurologistas, por dividirem comigo as angústias da ressonância magnética funcional na prática clínica.

Aos meus amigos que suportaram meu mau humor durante um número ainda maior de vezes nesta fase.

Esta tese está de acordo com as normas abaixo indicadas, vigentes no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço 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. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

Sumário

Lista de abreviaturas
Lista de siglas
Lista de símbolos
Lista de figuras
Lista de tabelas
Resumo
Summary

1. INTRODUÇÃO 1
2. OBJETIVOS 9
3. REVISÃO DE LITERATURA 11
3.1 Princípios da ressonância magnética funcional 12
3.2 Considerações sobre o desenho de paradigmas em RMf 15
3.3. Ressonância magnética funcional na prática clínica 18
3.4 Variabilidade em ressonância magnética funcional 23
3.5 Bancos de dados em ressonância magnética funcional 30
3.6 Breve revisão das áreas cerebrais envolvidas nos sistemas estudados 34
3.6.1 Sistema motor 34
3.6.2 Sistema somatosensorial 35
3.6.3 Linguagem 36
3.6.4 Sistema visual 37
3.6.5 Sistema auditivo 38
3.6.3 Memória operacional 39
4. MÉTODOS 41
4.1 Casuística 42
4.2 Questionários e testes neuropsicológicos 44
4.3 Ressonância magnética 50
4.3.1 Controle de qualidade 51
4.3.2 Parâmetros de aquisição das imagens de ressonância magnética 51
4.3.3 Instrumentos para estímulo e coleta de dados comportamentais 53
4.3.4 Paradigmas da ressonância magnética funcional 56
4.3.4.1 Paradigma motor 56
4.3.4.2 Paradigma somatosensorial 58
4.3.4.3 Paradigma de linguagem 60

4.3.4.4 Paradigma audiovisual 63
4.3.4.5 Paradigma de memória 64
4.3.5 Dinâmica do exame de RMf 65
4.3.5.1 Entrevista com voluntários 65
4.3.5.2 Posicionamento dos sujeitos 67
4.3.5.3 Realização do exame 69
4.4 Análise 69
4.4.1 Armazenamento de imagens 69
4.4.2 Análise dos dados estruturais: 70
4.4.3 Análise dos dados de RMf: 70
4.4.3.1 Análise dos dados individuais (IBAM) 71
4.4.3.2 Análise de grupos (TBAM / GBAM) 72
4.4.3.3 Análise de correlação comportamental (BBAM) 74
4.4.3.4 Análise da variabilidade individual 74
4.4.3.5 Análise da variação de sinal BOLD 76
4.4.4 Estatística 76
4.4.5 Formação do banco de dados 76
5. RESULTADOS 78
5.1 Casuística 79
5.2 Questionários neuropsicológicos 86
5.3 Ressonância magnética 90
5.3.1 Controle de qualidade 90
5.3.2 Ressonância magnética estrutural 92
5.3.3 Ressonância magnética funcional 93
5.3.3.1 Paradigma motor 93
5.3.3.1.1 Análise de grupo 93
5.3.3.1.2 Análise da variabilidade interindividual 97
5.3.3.1.3 Análise da correlação comportamental 101
5.3.3.2 Paradigma somatosensorial 106
5.3.3.2.1 Análise de grupo 106
5.3.3.2.2 Análise da variabilidade interindividual 112
5.3.3.3 Paradigma de linguagem 121
5.3.3.3.1 Análise de grupo 121
5.3.3.3.2 Análise da variabilidade interindividual 127
5.3.3.3.3 Análise de correlação comportamental 134

5.3.3.4 Paradigma audiovisual 143
5.3.3.4.1 Análise de grupo 143
5.3.3.4.2 Análise da variabilidade interindividual 146
5.3.3.5 Paradigma de memória 151
5.3.3.5.1 Análise de grupo 151
5.3.3.5.2 Análise da variabilidade interindividual 154
5.3.3.5.3 Análise de correlação comportamental 157
6. DISCUSSÃO 161
6.1 Casuística 162
6.2 Questionários e testes neuropsicológicos 165
6.3 Ressonância magnética 168
6.3.1 Controle de qualidade 168
6.3.2 Ressonância magnética estrutural 170
6.3.3 Ressonância magnética funcional 171
6.3.3.1 Paradigma motor 173
6.3.3.2 Paradigma somatosensorial 177
6.3.3.3 Paradigma de linguagem 179
6.3.3.4 Paradigma audiovisual 182
6.3.3.5 Paradigma de memória 184
6.4 Considerações finais 186
7. CONCLUSÕES 190
8. ANEXOS 192
9. REFERÊNCIAS 236

Lista de Abreviaturas

AMS	área motora suplementar
BA	*Brodmann areas,* áreas de Brodmann
BOLD	*Blood Oxygen Level Dependent*, dependente do nível de oxigenação sanguíneo
CPT	*Current Procedural Terminology* – terminologia para reportar reembolso financeiro em procedimentos de saúde.
D	direito
E	esquerdo
EPI	*echo planar imaging*, imagem ecoplanar
et al.	e outros
FA	*flip angle*, ângulo de inclinação
FLAIR	*Fluid Attenuated Inversion Recovery*
FOV	*field of view*, campo de visão
FSE	f*ast spin ech,* eco de spin aquisição rápida
GRE	*gradiente echo*, eco de gradiente
I.L.	índice de lateralidade
M1	área motora primária
MD	mão direita
ME	mão esquerda
NEX	*number of excitations,* número de excitações
PET	*Positron Emission Tomography*, tomografia por emissão de pósitron
PVC	policloreto de vinila
RM	ressonância magnética
RMf	ressonância magnética funcional

S1	áreasomatosensorial primária
SE	*spin ech,* eco de spin
SPGR	*spoiled gradient echo*
T1	tempo de relaxação longitudinal
T2	tempo de relaxação transversal
TE	tempo de eco
TI	tempo de inversão
TMS	*transcranial magnetic stimulation*, estimulação magnética transcraniana
TR	tempo de repetição
VAMS	*visual analog mood scales*, escala de humor visuoanalógica
Voxel	*volume element,* elemento volumétrico – unidade espacial tridimensional, onde o sinal de RM foi medido

Lista de Siglas

ABA	Associação Brasileira de Anunciantes
ABIPEME	Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
BIRN	*Biomedical Informatics Research Network*
E.U.A.	Estados Unidos da América
fMRIDC	*functional Magnetic Resonance Imaging Data Center*
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
ICBM	*International Consortium of Brain Mapping*

Lista de Símbolos

%	porcentagem
<	menor que
>	maior que
≤	menor ou igual a
≥	maior ou igual a
=	igual a
cm	centímetro
Hz	Hertz
mm	milímetro
ms	milissegundo
s	segundo
T	Tesla

Lista de Figuras

Figura 1 - Curva de função de resposta hemodinâmica que representa a variação de sinal obtida na RM após uma ativação neural 14

Figura 2 - Ilustração do *trigger* de sincronização (A), controlador do sistema de válvulas (B), sistema de válvulas (C) e tubos maleáveis (D) do sistema de estímulosomatosensorial da face através de jatos de ar 56

Figura 3 - Ilustração do desenho do paradigma motor 58

Figura 4 - Ilustração do desenho do paradigma somatosensorial 58

Figura 5 - Esquema da ordem dos disparos dos jatos de ar para estímulo somatosensorial da face 59

Figura 6 - Ilustração do desenho do paradigma somatosensorial da face através de jatos de ar 60

Figura 7 - Ilustração do desenho do paradigma de linguagem fluência verbal não falada 61

Figura 8 - Esquema ilustrando o desenho do paradigma de fluência verbal falada 62

Figura 9 - Esquema ilustrando o desenho do paradigma audiovisual 64

Figura 10 - Esquema ilustrando o desenho do paradigma de memória 65

Figura 11 - Distribuição do seguimento dado aos questionários preenchidos (A) e motivo de exclusão dos indivíduos (B) 80

Figura 12 - Distribuição percentual da amostra por faixa etária e sexo 80

Figura 13- Distribuição percentual da amostra por escolaridade 81

Figura 14 - Distribuição da amostra segundo critério ABA-ABIPEME de classificação sócio-econômica 82

Figura 15 - Distribuição da amostra por lateralidade 82

Figura 16 - Gráfico mostrando a correlação (positiva) entre classe sócio-econômica (ABA-ABIPEME) e escolaridade 83

Figura 17 - Gráfico mostrando a correlação (negativa) entre idade e escolaridade (anos de estudo) 83

Figura 18 - Variação no tempo da intensidade de sinal nos indivíduos que realizaram exame de RMf e no fantoma utilizado para controle de qualidade e correlação entre eles 91

Figura 19 - Variação no tempo da relação sinal/ "fantasma máximo" (RSF) e variação da relação de intensidade de sinal/flutuação de ruído (RSR) nos indivíduos que realizaram exame de RMf e no fantoma utilizado para controle de qualidade 91

Figura 20 - Imagens resultantes da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma motor nas duas mãos (A), na mão direita (B) e na esquerda (C)..... 94

Figura 21 - Imagens da análise baseada em *cluster* do grupo no paradigma motor, na condição mão direita (A) e mão esquerda (B)..... 95

Figura 22 - Ilustração do resultado da análise de grupo das tarefas motoras em mapa tridimensional referência 96

Figura 23 - Ilustração das áreas com efeito BOLD positivo na tarefa motora em mais de 30% da amostra, identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais no movimento da mão direita (A) e da mão esquerda (B)..... 98

Figura 24 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no movimento da mão direita da tarefa motora através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 99

Figura 25 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no movimento da mão esquerda da tarefa motora através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 100

Figura 26 - Imagens resultantes da análise individual de dois sujeitos durante o paradigma motor..... 101

Figura 27 - Gráfico da correlação do desempenho motor (freqüência média de movimento) com a variação etária mostrando evidências de correlação linear negativa entre freqüência e idade 102

Figura 28 - Gráfico da correlação do desempenho motor (freqüência média de movimento) com a escolaridade (anos de estudo) mostrando evidências de correlação linear positiva entre freqüência e escolaridade 103

Figura 29 - Gráfico da correlação do desempenho motor (freqüência média de movimento) com o índice sócio-econômico (critério ABA-ABIPEME) mostrando evidência de correlação linear positiva entre eles 103

Figura 30 - Imagens da análise de correlação entre efeito BOLD e desempenho comportamental (freqüência média de movimentação da mão) no paradigma motor condição mão direita 105

Figura 31 - Imagens da análise de correlação entre efeito BOLD e desempenho comportamental (freqüência média de movimentação da mão) no paradigma motor condição mão esquerda 105

Figura 32 - Imagens da análise de grupo do paradigma somatosensorial da mão direita baseada em *voxel* 106

Figura 33 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma somatosensorial da mão direita 107

Figura 34 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma somatosensorial da mão esquerda 108

Figura 35 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma somatosensorial da mão esquerda 109

Figura 36 - Imagens da análise de grupo do paradigma somatosensorial da face, baseada em *voxel* 110

Figura 37 - Imagens da análise de grupo do paradigma somatosensorial da face, baseada em *cluster* 111

Figura 38 - Ilustração da sopreposição do resultado da análise de grupo dos estímulos somatosensorial em um cérebro tridimensional referência 112

Figura 39 - Ilustração das áreas efeito BOLD positivo na tarefa com estímulo somatosensorial da mão direita com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais..... 113

Figura 40 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma somatosensorial da mão direita identificada através de inspeção visual no hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 114

Figura 41 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma somatosensorial mão direita em dois indivíduos..... 115

Figura 42 - Ilustração das áreas efeito BOLD positivo na tarefa com estímulo somatosensorial da mão direita com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais..... 116

Figura 43 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma somatosensorial da mão esquerda através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 117

Figura 44 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma somatosensorial mão esquerda em dois indivíduos..... 118

Figura 45 - Ilustração das áreas efeito BOLD positivo na tarefa com estímulo somatosensorial da mão direita com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais..... 119

Figura 46 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma somatosensorial da face, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 120

Figura 47 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma somatosensorial da face em dois indivíduos 121

Figura 48 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma de linguagem fluência verbal não-falada 122

Figura 49 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma de linguagem fluência verbal não-falada..... 123

Figura 50 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição A (mesma letra) baseada em *voxel*. 124

Figura 51 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição B (letra diferente) baseada em *voxel*. 124

Figura 52 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição A (mesma letra) baseada em *cluster*..... 125

Figura 53 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição B (letras diferentes) baseada em *cluster*. 125

Figura 54 - Ilustração do resultado da análise de grupo das tarefas de linguagem em mapa tridimensional referência 126

Figura 55 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa fluência verbal não-falada com frequência acima de 30% na amostra, identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais 127

Figura 56 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo na tarefa de fluência verbal não-falada, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 128

Figura 57 - Imagens da análise individual do paradigma de linguagem fluência verbal não-falada de dois sujeitos..... 129

Figura 58 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa de fluência verbal falada nas condições com a mesma letra (A) e com letra diferente (B) com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais 130

Figura 59 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma fluência verbal falada condição mesma letra, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 131

Figura 60 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma fluência verbal falada condição letra diferente, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 132

Figura 61 - Imagens da análise individual do paradigma de linguagem fluência verbal falada, condição A (mesma letra) em dois sujeitos 133

Figura 62 - Imagens da análise individual do paradigma de linguagem fluência verbal falada, condição B (letras diferentes) em dois sujeitos..... 134

Figura 63 - Gráfico de correlação entre a porcentagem de palavras corretas pronunciadas durante o paradigma fluência verbal e a escolaridade (anos de estudo) 135

Figura 64 - Gráfico da diferença de porcentagem de palavras corretas durante o paradigma fluência verbal entre homens e mulheres..... 136

Figura 65 - Gráfico de correlação entre a porcentagem de palavras corretas durante o paradigma fluência verbal e o índice sócio-econômico..... 136

Figura 66 - Gráfico da correlação entre eficiência e escolaridade (anos de estudo) durante o paradigma fluência verbal 137

Figura 67 - Gráfico da correlação entre eficiência e índice sócio-econômico (critério ABA-ABIPEME) durante o paradigma fluência verbal..... 138

Figura 68 - Gráfico da diferença de médias de eficiência entre homens e mulheres durante o paradigma fluência verbal 138

Figura 69 - Imagens da análise de correlação do número total de palavras com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição A (letra igual)..... 140

Figura 70 - Imagens da análise de correlação do número total de palavras com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição B (letra diferente)..... 140

Figura 71 - Imagens da análise de correlação do número de palavras certas com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição A (letra igual)..... 141

Figura 72 - Imagens da análise de correlação do número de palavras certas com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição B (letra diferente)..... 141

Figura 73 - Imagens da análise de correlação da eficiência com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição A (mesma letra) 142

Figura 74 - Imagens da análise de correlação da eficiência com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição B (letra diferente)..... 143

Figura 75 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma audiovisual mostrando o resultado do contraste entre a condição visual e o controle ("+")..... 144

Figura 76 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma audiovisual, mostrando o contraste da condição auditiva versus o controle (“silêncio”) 144

Figura 77 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma audiovisual, mostrando o contraste da condição visual versus o controle (“+”) 145

Figura 78 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma audiovisual, mostrando o contraste da condição auditiva versus o controle (“silêncio”) 145

Figura 79 - Ilustração do resultado da análise de grupo das tarefas audiovisuais superposto em um cérebro tridimensional referência 146

Figura 80 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa visuoauditiva, condição visual, com frequência acima de 30% na amostra, identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais 147

Figura 81 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo na condição visual da tarefa audiovisual identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 148

Figura 82 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa audiovisual condição auditiva com freqüência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais 149

Figura 83 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo na condição auditiva do paradigma audiovisual, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 150

Figura 84 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma audiovisual em dois indivíduos 151

Figura 85 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma de memória operacional. 152

Figura 86 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma de memória operacional. 152

Figura 87 - Ilustração do resultado da análise de grupo da tarefa de memória operacional visual superposta em um cérebro referência padrão tridimensional 153

Figura 88 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa de memória operacional visual com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais 154

Figura 89 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma de memória operacional identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais 155

Figura 90 - Imagens da análise individual de dois indivíduos durante o paradigma memória 156

Figura 91 - Avaliação da correlação entre escolaridade e desempenho de acertos no paradigma de memória 157

Figura 92 - Avaliação da correlação entre idade e desempenho de acertos no paradigma de memória 158

Figura 93 - Avaliação da correlação entre índice sócio-econômico e desempenho de acertos no paradigma de memória mostrando correlação positiva 158

Figura 94 - Imagens da análise de correlação comportamental do total de acertos com o sinal BOLD no paradigma memória 160

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Tabela mostrando a média, máxima, mínima e desvio padrão dos resultados dos questionários de depressão (Beck) e ansiedade traço-estado (IDATE-T e IDATE-E) 86

Tabela 2 - Variação do questionário de avaliação emocional (VAMS) antes (pré) e depois (pós) da realização do exame de RMf 86

Tabela 3 - Valores de sinal, flutuação de ruído, sinal fantasma máximo, relação sinal/"fantasma máximo" e relação sinal/flutuação do ruído no fantoma usado para controle de qualidade do aparelho de RM e nos indivíduos que realizaram RMf, nos mesmos dias 91

Tabela 4 - Tabela mostrando os resultados da análise das imagens estruturais e achados incidentais nos indivíduos que realizaram o exame de RM 92

Tabela 5 - Distribuição do número de vezes de movimento de aposição de um dedo ao polegar por ciclo e freqüência da média de todos os ciclos 102

Tabela 6 - Resultado da análise de grupo no paradigma motor - condição a – mão direita 210

Tabela 7 - Resultado da análise de grupo no paradigma motor – condição b – mão esquerda 212

Tabela 8 - Resultado da análise de grupo no paradigma somatosensorial da mão direita 214

Tabela 9 - Resultado da análise de grupo no paradigma somatosensorial da mão esquerda 215

Tabela 10 - Resultado da análise de grupo no paradigma somatosensorial da face 216

Tabela 11 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição a - letra igual 217

Tabela 12 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição b - letra diferente 220

Tabela 13 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal não falada ... 222

Tabela 14 - Resultado da análise de grupo no paradigma audiovisual condição a – visual 223

Tabela 15 - Resultado da análise de grupo no paradigma audiovisual condição b – auditiva 224

Tabela 16 - Resultado da análise de grupo no paradigma de memória 225

Tabela 17 - Dados demográficos da amostra 226

Tabela 18 - Resultados da avaliação neuropsicológica 228

Tabela 19 - Resultados do desempenho dos indivíduos nas tarefas de RMf 232

Resumo

Martin MGM. *Ressonância magnética funcional em indivíduos normais: base de dados do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 250 p.

Introdução: Apesar do grande impacto da ressonância magnética funcional em neurociências, a sua aplicabilidade clínica ainda é pequena. Um dos principais motivos é a falta de dados populacionais para dar suporte à decisão clínica. Esta tese teve por objetivo formar um banco de dados normais, representativo de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). **Métodos**: Foram estudados 64 acompanhantes normais dos pacientes do HCFMUSP. Cada indivíduo realizou tarefas quem envolviam função de linguagem, somatossensorial, motor, audiovisual e de memória em aparelho de 1,5 T. Foram colhidos dados demográficos, de desempenho e neuropsicológicos dos sujeitos e de controle de qualidade do magneto de RM. As imagens funcionais foram analisadas através do software XBAM para cada indivíduo, para os grupos e para análise de correlação comportamental. **Resultados**: A amostra teve uma distribução demográfica variada. Os resultados das análises de grupo mostraram padrões de acordo com a literatura. O paradigma motor mostrou efeito BOLD positivo nos giros pré e pós-centrais estendendo-se para regiões pré-motoras e parietais, área motora suplementar, áreas somatosensoriais secundárias, núcleos da base e tálamo contralaterais à mão avaliada e hemisférios cerebelares ipsilaterais. O paradigma somatossensorial das mãos demonstrou efeito BOLD positivo nos giros pré e pós-centrais, núcleos da base e tálamos contralaterais à mão estimulada, cerebelo ipsilateral à mão estimulada e o córtex somatossensorial secundário bilateralmente e o da face mostrou os giros pré e pós-centrais, o córtex parietal, regiões pré-motoras, regiões temporais posteriores e inferiores e área somatosensorial secundária bilateralmente. A análise de grupo dos paradigmas de linguagem mostrou efeito BOLD positivo no giro frontal inferior e ínsula bilateralmente, maiores à esquerda, giro frontal médio esquerdo, cíngulo anterior, área motora suplementar, cerebelo à direita e vermis cerebelar, núcleos da base e tálamos à esquerda e em particular na fluência verbal falada com apresentação de letras diferentes, lobo parietal esquerdo. No paradigma audiovisual a condição visual mostrou efeito BOLD positivo no córtex occipital, parietal e cerebelo bilateralmente e a condição auditiva, nos lobos temporais bilaterais, com extensão fronto-parietal à esquerda. A análise de grupo do paradigma memória mostrou áreas no cerebelo, córtex occipital, giro frontal médio, região frontal mesial anterior e lobo parietal, com predomínio à direita. Nos mapas individuais foram detectadas muitas regiões em cada paradigma e houve grande variabilidade, sendo as regiões cerebrais que apresentaram efeito BOLD positivo com maior frequência (≥ 85%): giro pré-central esquerdo (95%) e cerebelo superior direito (87%) no movimento da mão direita; giro pré-central direito (88%) no movimento da mão esquerda; giro pós-central esquerdo (88%) no estímulo somatosensorial da mão direita; giro pós-central direito (89%) no estímulo somatosensorial da mão esquerda; giro lingual direito (90%) e esquerdo (88%) no estímulo visual; e giro temporal médio direito (93%) e esquerdo (91%) na condição auditiva. As tarefas de memória e fluência verbal não tiveram nenhuma região com frequência acima de 80%. **Conclusões**: Os padrões de ativação cerebral obtidos nas imagens de RMf do grupo de participantes são semelhantes à literatura. A freqüência das regiões com efeito BOLD positivo foi maior nos córtices primários sensoriais e motores. As informações colhidas no trabalho constituem uma base de dados que pode ser utilizada para suporte à decisão clínica.

Descritores: 1.Imagem por ressonância magnética 2.Bancos de dados 3.Córtex motor 4.Córtex auditivo 5.Córtex visual 6.Linguagem 7.Memória 8.Córtex somatosensorial

Summary

Martin MGM. *Functional magnetic resonance imaging of normal subjects: a database for the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 250 p.

Introduction: Functional magnetic resonance imaging has had a great impact on neuroscience, but its clinical applicability is still small. One of the main reasons is the lack of populational databases to support clinical decision. The aim of this work was to constitute a local normal database, representative of the patients from the Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP). **Methods**: The sample included 64 normal subjects who, at some point, accompanied patients from the HCFMUSP. They all performed motor, somatosensory, language, audiovisual and memory paradigms in a 1,5 T magnet. Demographic, neuropsychological and behavioral data were collected. Scanner quality control was also verified. Data was analyzed through XBAM software on individual and group basis, and for behavioral correlation. **Results**: The sample had a variable demographic distribution. Group analysis showed results in agreement with the literature. The motor paradigm elicited positive BOLD effect in the pre and postcentral gyri, extending to premotor and parietal regions, supplementary motor area, secondary somatosensory areas, basal ganglia and thalamus contralateral to the hand in question, and ipsilateral cerebellum. Group analysis of the hand somatosensory paradigm showed pre and postcentral gyri, basal ganglia and thalamus contralateral to the stimulated hand, ipsilateral cerebellum and bilateral secondary somatosensory areas. The group analysis of the somatosensory paradigm of the face showed pre and postcentral gyri, parietal cortex, premotor areas, inferior-posterior temporal cortex and secondary somatosensory areas bilaterally. Language paradigms showed positive BOLD effect in the inferior frontal gyrus and insula bilaterally, bigger on the left, left middle frontal gyrus, anterior cingulate, supplementary motor area, right cerebellum, cerebellar vermis, left basal ganglia and thalamus, and in particular, overt verbal fluency with presentation of different letters also showed the left parietal lobe. The audiovisual paradigm group analysis showed positive BOLD effect in the occipital and parietal cortex and cerebellum bilaterally during the visual condition, and bilateral temporal with left frontal and parietal extension during the auditory condition. Finally, working memory task showed activation in the occipital cortex, cerebellum, middle frontal gyri, parietal association cortex and mesial frontal region bilaterally, with right predominance. On individual basis we detected a multitude of brain areas in each paradigm with great variability, and those with the higher frequency (≥ 85%) were: left precentral gyrus (95%) and superior right cerebellum (87%) during the right hand movement; right precentral gyrus (88%) during the left hand movement; left postcentral gyrus (88%) for the somatosensory stimulus of the right hand; right postcentral gyrus (89%) for the somatosensory stimulus of the left hand; right (90%) and left (88%) lingual gyri during the visual stimulus; and right (93%) and left (91%) middle temporal gyrus for the auditory stimulus. Working memory and verbal fluency had no region with a frequency above 80%. **Conclusions**: The patterns of cerebral activations obtained in group analysis are in agreement with the literature. Individual analysis showed a higher frequency of positive BOLD effect in the primary and sensory cortices. The data collected during this work constitute a database that can be used to support clinical decision.

Descriptors: 1.Magnetic resonance imaging 2.Databases 3.Motor cortex 4.Auditory cortex 5.Visual cortex 6.Language 7.Memory 8.Somatosensorial cortex

1 Introdução

A imagem por ressonância magnética (RM) tem representado, desde o seu início, por volta da década de 1970, uma nova era na medicina diagnóstica de tal importância que rendeu, inclusive, o prêmio Nobel de Medicina de 2003 a Paul C. Lauterbur e Peter Mansfield por suas descobertas referentes à imagem por ressonância magnética.

Posteriormente, a partir da década de 1990, a ressonância magnética causou grande impacto na neurociência, a partir da possibilidade de estudo da função cerebral através da ressonância magnética funcional (RMf). O principal marco foi dado pela descrição de imagens baseadas no contraste dependente da oxigenação sanguínea (BOLD – *blood oxigen level dependent*). Esta técnica acentua a sensibilidade ao efeito paramagnético da desoxi-hemoglobina e, portanto, o contraste entre oxi-hemoglobina e desoxi-hemoglobina nas imagens de RM, inferindo informações de função cerebral baseadas em alterações vasculares e de extração de oxigênio (Ogawa et al., 1990). 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 (Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2002; Logothetis e Pfeuffer, 2004; Logothetis e Wandell, 2004; Masamoto et al., 2006; Vazquez et al., 2006).

Iniciaram-se, então, uma série de estudos em neurociências utilizando este novo método. Primeiramente, as pesquisas estavam mais relacionadas a estudos somatosensoriais, sendo gradativamente expandidas para estudos cognitivos mais complexos. O número de artigos relacionados às palavras "*fMRI*" ou "*functional MRI*" ou "*functional magnetic resonance imaging*" numa busca eletrônica no

"PubMed" (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez) é de cerca de 11.300 em junho de 2007.

Apesar do grande e rápido crescimento do uso da RMf em pesquisa, a sua aplicação clínica ainda não tem impacto significativo na prática médica (Bandettini, 2006; Bartsch et al., 2006; Jezzard e Buxton, 2006; Matthews et al., 2006; Sunaert, 2006).

O atraso na sua aplicabilidade clínica justifica-se tanto por questões técnicas (como necessidade de diversos instrumentos acoplados ao aparelho de RM, recursos humanos especializados e processamento de imagens não usuais em relação a um exame de RM adquirido na rotina clínica), quanto por questões conceituais. Estas se fundamentam em fatores inerentes ao método, na ausência de padrões de normalidade, na variabilidade individual (Damoiseaux et al., 2006; Jezzard e Buxton, 2006), e no baixo grau de generalização da maior parte dos estudos de RMf devido, principalmente, ao número relativamente baixo de voluntários ou casuística.

A amostra dos estudos de RMf é historicamente pequena, decorrente principalmente do elevado custo e dificuldade para realização deste tipo de exame. Um número médio por volta de 10 a 20 sujeitos por estudo ou grupo é o usual. Não só é uma amostra pequena, como, na maior parte das vezes não representativa da população global: sujeitos com elevada escolaridade e coeficiente de inteligência, os próprios pesquisadores e colegas.

A variabilidade dos resultados de um estudo de RMf é outra questão que dificulta a aplicabilidade clínica. Esta pode ser proveniente de diversos motivos, tanto de natureza técnica, quanto relacionados aos indivíduos e modo de processamento mental.

Os motivos técnicos incluem variações referentes ao equipamento, como o fabricante (Vlieger et al., 2003), a intensidade e homogeneidade do campo magnético (Zou et al., 2005a), os parâmetros de aquisição (Zou et al., 2005b), o paradigma utilizado (Rao et al., 1993) e o tipo de pós-processamento e análise estatística (Smith et al., 2005).

No entanto, uma avaliação multicêntrica com teste e reteste utilizando uma amostra restrita (cinco sujeitos homens, destros, com idade de 20 a 29 anos) em 10 centros diferentes demonstrou como principais fatores de sensibilidade os sujeitos e a intensidade do campo magnético, sendo que em campo magnético mais elevado a variabilidade foi menor, mas, mesmo assim a maior fonte de variabilidade foi interpessoal (Zou et al., 2005a).

Portanto, para que a RMf se torne uma ferramenta clínica adequada é necessário aprofundar o conhecimento sobre a sua variabilidade, especialmente populacional. É importante salientar que a maior parte dos estudos baseiam-se na avaliação de um mapa gerado a partir da análise conjunta de todos os indivíduos e não de cada indivíduo. Assim, quando um artigo diz que houve diferença entre o padrão de ativação cerebral de pacientes com demência e dos controles normais em determinada tarefa, não quer dizer que a RMf terá capacidade de diferenciar quem é demente de quem não é. No entanto, na prática clínica a conduta é individual, sendo necessário gerar um diagnóstico baseado unicamente nos dados daquele sujeito que está realizando o exame.

Deve ser considerado que a sensibilidade e especificidade não estão determinadas para casos individuais (Aguirre et al., 1998). Assim, a falha na detecção de uma determinada área pode representar apenas um problema estatístico e

não a ausência real de atividade neural naquela região (Sunaert, 2006). A ausência de atividade detectada pela RMf pode ser, então, simplesmente uma questão estatística. Este é o grave problema de falsos negativos, talvez a principal limitação da aplicação clínica desta técnica (Zaharchuk et al., 1999). Daí advém situações de interpretação dos resultados tais como: é possível que nem todas as áreas relacionadas à determinada tarefa sejam detectadas.

Por outro lado, talvez nem todas as áreas detectadas sejam necessárias ou suficientes para a tarefa (Bartsch et al., 2006; Killgore et al., 1999; Sunaert, 2006). Isto porque a técnica mostra atividade cerebral correlacionada à atividade realizada durante a aquisição das imagens. As áreas mostradas "participam" da rede neural envolvida na tarefa, mas não se pode conferir a cada uma delas determinado componente da tarefa: algumas podem ser essenciais no controle, outras na execução, outras na supervisão, etc. Desta forma, se alguma atividade cerebral observada requer consideração a respeito de qual seria o efeito de sua ressecção, esta consideração não deve se basear unicamente em dados de RMf.

Existem algumas iniciativas na literatura focadas em variabilidade intra e interindividual. Por exemplo, um estudo que teve como interesse a variabilidade interpessoal em duas tarefas de linguagem, com uma amostra relativamente grande para este tipo de estudo (n=30) e avaliação da freqüência de cada área na amostra, mostrou uma atividade consistente e constante no giro frontal inferior, mas bastante variável nos giros temporais (Seghier et al., 2004). Outro estudo visando a variabilidade intrapessoal observou o mesmo indivíduo fazendo as mesmas tarefas em 33 diferentes sessões, resultando em uma diferença pequena se avaliada sem ponto de corte pré-determinado (McGonigle et al., 2000; Smith et al., 2005). A

variabilidade intrapessoal pode ter como fonte variações técnicas, como homogeneidade do campo magnético, ou mentais, tanto no processamento mental global como na resposta vascular.

A variabilidade étnica é outro fator a ser considerado. Diferenças interindividuais, étnicas e por gênero na forma e volume dos hemisférios cerebrais entre europeus e japoneses já foram demonstradas (Zilles et al., 2001), ilustrando que esses fatores podem ter impacto nos resultados de RMf e justificando estudos específicos de cada população.

Outra fonte de variabilidade são as diferenças nas tarefas utilizadas. Por exemplo, nas tarefas motoras o indivíduo pode realizar movimentos simples ou complexos, num ritmo próprio ou induzido por algum estímulo, visual ou auditivo. Essas diferenças podem induzir padrões discretamente distintos de mapas de ativação cerebral (Rao et al., 1993). A falta de protocolos-padrão dificulta a homogeneização dos resultados e a generalização para a aplicação clínica.

Estes fatos demonstram a necessidade da criação de bancos de dados com amostras maiores, mais abrangentes e com múltiplos paradigmas. Nesta tentativa, já se formaram alguns grupos que estão trabalhando na geração de bancos de dados como o *Biomedical Informatics Research Network* (BIRN), o *International Consortium of Brain Mapping* (ICBM), que tem como objetivo formar um atlas probabilístico de diversas funções cerebrais, e o *fMRI datacenter* (fMRIDC). Eles trabalham tanto com geração de dados próprios, como com armazenamento de dados de diversos grupos, juntamente com as informações referentes aos estudos realizados, de modo que as informações possam ser reanalisadas por outros. Não existe, porém, nenhuma iniciativa nacional deste tipo em andamento, o que seria

fundamental, consideradas as diferenças culturais (o exemplo mais direto é linguagem) e da composição étnica dos indivíduos. Também a escolaridade é um fator importante, pois os países que geram esses bancos de dados têm uma população com maior escolaridade comparada à do Brasil, que mostra, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, uma média 8,2 anos de estudo na população entre 20 e 24 anos e 6,1 anos na população acima de 25 anos (IBGE, 2002).

Apesar dos problemas acima discutidos, lentamente o papel da RMf na prática clínica tem aumentado, destacando-se alguns fatos recentes que podem potencialmente acelerar este processo. Um deles foi a criação em 2004 da Sociedade Americana de Neurorradiologia Funcional nos Estados Unidos, derivada e associada à prestigiada Sociedade Americana de Neurorradiologia. O outro grande impulso para que o uso clínico da ressonância magnética funcional se afirme foi a aprovação de um código de reembolso financeiro (*Current Procedural Terminology* - CPT) para reportar procedimentos associados à RMf, até então não existentes, que estão vigentes nos Estados Unidos desde Janeiro de 2007. Esta Sociedade atualmente estuda as regras de boas práticas para RMf de uso clínico, ainda não claras.

A partir do cenário descrito fica evidente a importância de criar uma base de dados local, representativa da nossa população.

Dessa maneira, o objetivo desta tese foi o estudo de uma amostra da população brasileira visando a aplicação clínica. Para isso, decidimos incluir pessoas que pudessem ser comparáveis sócio-econômico-culturalmente aos futuros potenciais usuários deste método no Hospital das Clínicas da Fauldade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), formando nossa casuística baseada nos acompanhantes de pacientes deste Hospital. Foi selecionada uma amostra que

incluísse indivíduos de diferentes idades, escolaridades, classes sócio-econômicas, ambos os sexos e lateralidades (destros e canhotos), sem doença e sem uso de medicação.

É importante destacar que o HCFMUSP mostra uma diversidade cultural bastante grande, possivelmente representativa em vários aspectos da população brasileira, embora não em todos, que foi aproveitada para este estudo. Foram incluídos paradigmas que abrangessem as chamadas funções primárias (sensitivo-motoras, auditivas e visuais) e paradigmas associativos (linguagem e memória). Foram colhidos dados neuropsicológicos e comportamentais desses indivíduos, para correlação posterior. Para minimizar a variabilidade técnica, os exames foram sempre feitos no mesmo equipamento de ressonância magnética, pelos mesmos pesquisadores, com paradigmas padronizados, sincronizados com aquisição das imagens e feitas aferições de desempenho do magneto no tempo.

A concretização deste projeto terá impacto nas demais pesquisas clínicas que venham a utilizar RMf, uma vez que a normalização de paradigmas permite criar condições para aplicação da técnica de maneira padronizada (Jezzard e Buxton, 2006). Por exemplo, estudos com pacientes candidatos à cirurgia de epilepsia, ou procedimentos de neurointervenção, poderão utilizar esta base de paradigmas como procedimentos de testagem.

Em etapas posteriores, a implicação de testes padronizados de RMf no manejo de pacientes com afecções neuropsiquiátricas poderá ser aferida, tendo como base as informações normativas colhidas neste estudo. Por exemplo, investigações sobre a utilização de neuro e psicofármacos, para determinada faixa etária e sexo, poderão ser planejadas a partir das imagens e dados comportamentais da pesquisa que ora se propõe.

2 Objetivos

O presente estudo tem como objetivo:

1. Estudar através da ressonância magnética funcional uma amostra normal representativa da população da qual provém os pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
2. Descrever os padrões de ativação cerebral em uma amostra da população normal durante a execução de tarefas cognitivas sensitivo-motoras, audiovisuais, de memória e linguagem através de imagens de RMf.
3. Constituir banco de dados que possa servir de modelo para comparações futuras com resultados individuais.

3 Revisão de Literatura

3.1 Princípios da ressonância magnética funcional

A RMf é um método fundamentado na avaliação indireta da função cerebral. Baseia-se no acoplamento neurovascular para inferir atividade neuronal a partir de variações vasculares e de consumo de oxigênio.

Existem dois principais tipos de seqüência de pulso para aquisição de dados de RMf: o *blood oxigen level dependent* – contraste dependente do nível de oxigenação sanguínea (BOLD) – e o *arterial spin labelling* – marcação dos spins arteriais (ASL). Além destas modalidades, existem outras possibilidades de se adquirir informação a respeito da atividade cerebral utilizando técnica de RM, como aquelas baseadas em alterações de volume sanguíneo regional – *vascular space occupancy*, VASO (Lu et al., 2003) –, em alterações de fase do sinal dependentes da presença de desoxi-hemoglobina – *blood oxygenation sensitive steady-state,* BOSS (Miller et al., 2004) – e mesmo das alterações do campo magnético pela atividade elétrica neuronal (Bodurka e Bandettini, 2002; Petridou et al., 2006). Entretanto estas técnicas são mais recentes, têm uso mais restrito nos locais de desenvolvimento e seu uso mais amplo ainda requer averiguação detalhada de suas propriedades.

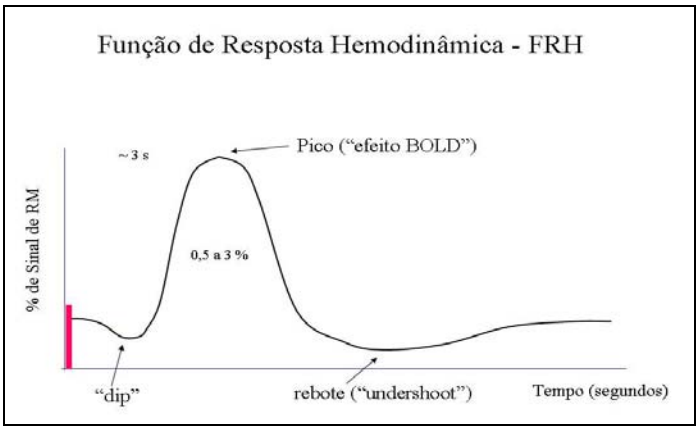
O ASL baseia-se no influxo de sangue arterial marcado por um pulso magnético, sendo um tipo de estudo perfusional sem uso de contraste exógeno. Tem como vantagens estar relacionado a um único parâmetro fisiológico (fluxo sanguíneo) e ter uma melhor localização espacial, já que o sinal preferencialmente vem do leito capilar e não venular, como no BOLD (Norris, 2006). No entanto, é uma seqüência não disponível comercialmente, somente através de acordo de pesquisa e tem uma relação sinal-ruído muito baixa. Depende de procedimento que

utiliza mais tempo para codificação do sinal, de maneira que sua resolução espacial não é tão boa quanto aquisições BOLD.

O BOLD é a seqüência mais amplamente utilizada e baseia-se, principalmente, na detecção de variações da oxigenação sanguínea (Buxton et al., 1998a; Griffiths et al., 2000; Norris, 2006; Ogawa et al., 1990), com influência do aumento de fluxo e volume sanguíneos (Norris, 2006; Silva et al., 1999). Em determinada região cerebral ativada ocorre considerável aumento do fluxo sanguíneo, maior que o aumento do consumo de oxigênio, e, como conseqüência, a concentração relativa de desoxi-hemoglobina diminui. A ressonância magnética detecta esta variação a partir dos diferentes efeitos magnéticos da oxi- e desoxi-hemoglobina. A desoxi-hemoglobina (molécula com menor número de átomos de oxigênio) tem baixo sinal em T2*, e a oxi-hemoglobina (molécula com número máximo de átomos de oxigênio) tem alto sinal em T2*. Assim, em uma área onde há maior oferta de oxigênio, como nas áreas ativadas, haverá redução da relação entre desoxi/oxi-hemoglobina, gerando aumento do sinal de RM (Buxton et al., 1998a; Norris, 2006). Logo, podemos detectar áreas ativadas como tendo sinal aumentado em seqüências ponderadas em T2*, usualmente seqüências ecoplanares gradiente-eco.

A função do sinal de RM resultante dos fenômenos relacionados ao acoplamento neurovascular, chamada função resposta hemodinâmica, é complexa (figura 1). Ela é representada por uma queda inicial, chamada de "*initial dip*", cuja identificação não foi consistente em diferentes grupos, e decorre de um aumento inicial da desoxi-hemoglobina pelo início da atividade neuronal antes do aumento do fluxo sanguíneo (Buxton, 2001; Norris, 2006; Yacoub et al., 2001). Potencialmente a

sua identificação pode aumentar a especificidade espacial do efeito BOLD, e seu efeito atinge o máximo cerca de 2 a 3 segundos após o estímulo (Norris, 2006). A seguir, há um aumento do sinal que representa o já discutido aumento da relação oxi/desoxi-hemoglobina que é proporcional à atividade neuronal (Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2002; Logothetis e Pfeuffer, 2004; Vazquez et al., 2006). Em estímulos únicos, este pico ocorre cerca de 5 segundos após o estímulo e se o estímulo for repetido e mantido por tempo suficiente, atinge um platô (Buxton et al., 2004). A seguir, cessado o estímulo, o sinal retorna à linha de base ou eventualmente a ultrapassa, formando o "*undershoot*". Este evento é possivelmente relacionado ao retorno mais tardio do leito venoso ao seu volume normal, determinando um aumento transitório no volume da desoxi-hemoglobina, embora haja controvérsia se, na verdade, ele representa um aumento persistente do consumo de oxigênio após o retorno do fluxo e volume sanguíneos à normalidade (Lu et al., 2004).



Modificado de Amaro Jr. e Baker Jr., 2006

Figura 1 - Curva de função de resposta hemodinâmica que representa a variação de sinal obtida na RM após uma ativação neural

Embora, até o momento, não seja conhecida a relação quantitativa entre o sinal BOLD e a atividade neural, uma relação direta entre eles já foi demonstrada

(Logothetis et al., 2001; Logothetis, 2002; Logothetis e Pfeuffer, 2004; Logothetis e Wandell, 2004; Masamoto et al., 2006; Vazquez et al., 2006). A aquisição simultânea de medidas eletrofisiológicas invasivas e sinal BOLD indicaram uma correlação entre o potencial de campo local e o sinal BOLD positivo (Logothetis et al., 2001). Como o potencial de campo local é associado à atividade sináptica, logo infere-se evidência de correlação entre BOLD e atividade sináptica. Este argumento é complementado por evidências de mecanismos associando atividade sináptica a aumento do fluxo sanguíneo, com liberação de vasodilatadores que se difundem para a musculatura lisa das arteríolas, levando a aumento do fluxo sanguíneo em alguns segundos (Norris, 2006).

3.2 Considerações sobre o desenho de paradigmas em RMf

Paradigma representa o conjunto de atividades, passivas ou ativas, realizadas pelo paciente durante o exame de RMf e controladas ou identificadas pelo experimentador.

Os paradigmas podem ter quatro tipos básicos de estratégias de comparação: subtração, fatorial, paramétrico e análise de conjunção. As estratégias de apresentação também podem variar: estudos em bloco, relacionados a evento, mistos ou derivados da resposta comportamental (Amaro e Barker, 2006).

No desenho baseado em subtração, adquirem-se imagens quando o sujeito está realizando determinada tarefa, e num outro instante controle, quando ele não está realizando esta tarefa. Esta técnica assume que duas condições podem ser cognitivamente somadas, um princípio conhecido como “inserção pura”, implicando

que não haja interação entre os componentes cognitivos da tarefa. Na maior parte das vezes essa premissa não está correta. No entanto, este tipo de desenho tem sido utilizado com sucesso, principalmente se associado à apresentação em bloco, resultando em estudos simples, porém robustos e reprodutíveis (Amaro e Barker, 2006; Bandettini et al., 1993; Friston et al., 1999).

A estratégia fatorial permite avaliar interações entre os componentes da tarefa cognitiva. Esta técnica depende de evidência neuropsicológica de definição precisa de cada componente das tarefas de dados comportamentais complementares. Neste princípio o indivíduo deve realizar a tarefa em que os componentes (ou dimensões) cognitivos são combinados num instante e separados no outro (Amaro e Barker, 2006; Noesselt et al., 2003).

O desenho paramétrico se baseia em desempenhar as tarefas cognitivas em diferentes graus de dificuldade. O aumento do sinal BOLD associado ao aumento da demanda cognitiva deve implicar na associação da área em particular na natureza intrínseca do parâmetro sendo manipulado (Amaro e Barker, 2006; Riecker et al., 2003; Rombouts et al., 1999).

A análise de conjunção é semelhante ao desenho fatorial, porém é mais focada nos padrões em comum do que nas diferenças das condições analisadas (Amaro e Barker, 2006).

A estratégia de apresentação em bloco baseia-se em manter as condições de apresentação durante um determinado tempo alternando com a apresentação de uma condição controle. Nesse caso, o desenho é chamado de um “bloco AB”, sendo que o número de condições pode variar (por exemplo, “bloco ABC”). Num paradigma em bloco, o período em que cada condição é apresentada é chamado de época, e a soma

de um conjunto de épocas de cada condição é chamada de ciclo. Este tipo de desenho tem uma alta variação de sinal BOLD em comparação à linha de base (Buxton et al., 1998b) e portanto é bastante robusto para aplicação clínica, onde o interesse na maior parte das vezes é em detecção (sensibilidade) e não sutilezas de variação temporal ou interação.

A estratégia de apresentação relacionada a evento baseia-se na comparação de apresentação de um evento à linha de base. Tem vantagens temporais pela caracterização dessas variações da curva de sinal-resposta hemodinâmica, menor habituação, já que permite variar o intervalo entre os estímulos, e possibilidade de avaliar respostas diferentes individualmente, como, por exemplo, as diferenças entre quando o sujeito acerta ou erra a resposta. No entanto, devido à demora da resposta hemodinâmica, o intervalo necessário entre cada estímulo acaba por prolongar muito o tempo do experimento. Para minimizar este problema, pode-se realizar um desenho de paradigma relacionado a evento rápido, em que o intervalo é menor do que o necessário pela curva resposta hemodinâmica, mais semelhante aos estudos neuropsicológicos clássicos (Amaro e Barker, 2006). É importante ressaltar que seu uso não é indicado em pacientes que possam ter a resposta hemodinâmica alterada (como, por exemplo, em áreas próximas a tumores ou malformações vasculares), pois será grande a dificuldade de análise e interpretação dos dados (Jezzard e Buxton, 2006).

Finalmente, o desenho derivado do comportamento permite que, ao invés do indivíduo responder a estímulos pré-determinados pelo pesquisador, ele apenas fique no aparelho enquanto são colhidos dados comportamentais. A análise é feita posteriormente a partir dos dados que foram colhidos, como, por exemplo, índices de

resistência galvânica da pele, traçados de eletroencefalograma ou até mesmo respostas espontâneas do indivíduo, como quando um paciente com alucinações auditivas começa a "ouvir vozes" (Shergill et al., 2002). É possível ainda realizar uma análise do "estado de repouso" ("*resting state*"), apenas correlacionando a variação de sinal em um determinado *voxel* com os demais, sem nenhum modelo de curva BOLD *a priori* (Biswal et al., 1997).

3.3 Ressonância magnética funcional na prática clínica

Como já brevemente discutido na introdução, a aplicação clínica da RMf é menor do que inicialmente prevista, e muito menor do que sua aplicação em neurociência.

Segundo Detre, seus campos de aplicação clínica incluem:

- demonstração de função anormal para diagnóstico (imagem fisiológica)
- localização de função cerebral normal em relação a lesões cerebrais (mapeamento pré-operatório)
- elucidação de mecanismos de recuperação ou desenvolvimento de função cerebral
- biomarcador na monitorização de progressão de doença ou efeito terapêutico, ou para predizer resposta terapêutica

(Detre, 2006)

O mapeamento cerebral pré-operatório é a aplicação clínica mais utilizada nos dias atuais (Ashtari et al., 2005; Matthews et al., 2006). Os principais enfoques são as áreas sensitivo-motoras (Arienzo et al., 2006; Babiloni et al., 2003; Bittar et al., 2000; Cruz et al., 2003; Del Gratta et al., 2002; Disbrow et al., 1998; Dymarkowski et al., 1998; Heilbrun et al., 2001; Kim et al., 2006; Naganawa et al., 2004; Rijntjes e Weiller, 2002; Tomczak et al., 2000), visuais (Miki et al., 2002) e de linguagem (Abrahams et al., 2003; Amunts et al., 2004; Deblaere et al., 2004;

Fernandez et al., 2001; Gaillard et al., 2002; Greicius et al., 2003; Liegeois et al., 2004; Ramsey et al., 2001; Sabbah et al., 2003; Sommer et al., 2001; Tomczak et al., 2000).

A RMf possivelmente terá uma influência maior em decisões terapêuticas. Portanto, o uso ético do método requer o entendimento dos fatores de impacto na interpretação dos resultados. Aspectos envolvendo a validação e a interpretação de RMf clínica são necessários. Fatores que possam alterar a resposta hemodinâmica, movimentação da cabeça e modificações estruturais da cabeça podem influir nos resultados. Diferenças estatísticas também podem determinar diferentes resultados (Desmond e Annabel Chen, 2002) e portanto ter conseqüências práticas fundamentais. Segundo Jezzard e Buxton, os desafios para o uso clínico de RMf são:

> (...) dificuldade em obter um sinal robusto suficiente de RMf para manejo clínico de pacientes individualmente; (...) ausência de *trials* bem controlados que tenham testado RMf contra outras medidas terapêuticas e diagnósticas mais aceitáveis; (...) incertezas em o que exatamente o sinal BOLD está medindo e como isso se relaciona à atividade neuronal; (...) problemas em como o sinal hemodinâmico é modulado por medicações vasoativas e processos patofisiológicos, e portanto em como interpretar o sinal BOLD em populações clínicas; (...) e, finalmente, ausência de padronização na aquisição de dados, apresentação de estímulos e análise de dados (Jezzard e Buxton, 2006).

Percebe-se, portanto, que dados de normalização, assim como paradigmas, protocolos e análises padronizadas são fundamentais para a aplicação ética da RMf na prática clínica (Desmond e Annabel Chen, 2002; Jezzard e Buxton, 2006).

A diferença entre correlação e necessidade de determinada área não pode ser determinada pela RMf. Desse modo, diferentemente do teste de Wada ou de mapeamento intra-operatório, capazes de provocar déficits temporários e, portanto, determinar se a específica área cerebral é ou não necessária para o desempenho de uma dada função, a RMf mostra qualquer área que tenha sido engajada na tarefa.

Uma proposta atual é o uso conjunto de RMf e estimulação magnética transcortical (TMS) para uma melhor avaliação de áreas essenciais versus áreas associadas, dado que o TMS pode, de maneira não-invasiva, provocar um déficit temporário no córtex cerebral (Sunaert, 2006).

Até o momento, o consenso é de que a RMf não poderá substituir o mapeamento cortical intra-operatório, mas deve funcionar como uma importante ferramenta adjunta para cirurgias próximas a córtex eloqüente (Krings et al., 2001; Smits et al., 2006; Sunaert, 2006). Em um estudo de comparação entre diferentes métodos, incluindo co-registro de RMf com *pósitron emission tomography* (PET), TMS e estimulação elétrica cortical direta intra-operatória em 50 pacientes, sendo 30 estudados com PET, 10 com TMS e 41 com mapeamento cortical intra-operatório, os resultados foram: em comparação com o PET, 18 pacientes com localizações da área motora primária superponíveis (<1 cm), sete adjacentes (<2 cm) e um contraditório (> 2 cm); em comparação ao TMS, sete foram superponíveis e três adjacentes; a comparação com o mapeamento cortical intra-operatório em 49 estudos (38 pacientes) mostrou resultados superponíveis em 31 pacientes e adjacentes em 14. Em oito pacientes, a RMf não mostrou informação funcional, presumivelmente por artefato de movimento ou baixo sinal-ruído (Krings et al., 2001). Esses resultados mostram um desempenho satisfatório da RMf.

O estudo de plasticidade neuronal, principalmente em cérebros com lesão é outro subgrupo de aplicação. Um estudo longitudinal de reorganização de rede motora bihemisférica após acidente isquêmico cerebral sugeriu que os mecanismos de reorganização bihemisférica evoluíram do córtex sensitivo-motor ipsilateral à mão

de interesse no estágio subagudo para o córtex sensitivo-motor contralateral à mão de interesse no estágio crônico (Kim et al., 2006).

Finalmente, diversos estudos tentam mostrar a diferença entre grupos de doentes versus grupos de saudáveis em diferentes doenças e diferentes paradigmas. As demências têm sido alvo constante deste tipo de estudo, com destaque para a doença de Alzheimer (Burggren e Bookheimer, 2002; Giesel et al., 2003; Rombouts et al., 2003; Saykin et al., 1999). A detecção precoce da doença é uma preocupação constante e, portanto, o uso de técnicas que possam colaborar para esse diagnóstico, incluindo RMf, são áreas de pesquisa. Há relato de correlação entre o padrão de ativação cerebral e as alterações genéticas associadas ao Alzheimer (Bookheimer et al., 2000). Neste estudo, tanto a magnitude quanto a extensão da ativação nas tarefas de memória foram maiores nos indivíduos com alelo APOE epsilon4 do que nos com alelo epsilon3 nas regiões frontais, parietais e temporal esquerda. Estes achados correlacionaram-se com o declínio de memória testado dois anos depois. Outro exemplo, num estudo de comparação entre demência frontal e doença de Alzheimer com paradigma de memória operacional, o grupo de demência frontotemporal mostrou uma ativação muito menor frontoparietal e maior no cerebelo. Os autores sugerem na conclusão que RMf pode identificar demência frontotemporal quando os resultados da RM estrutural são normais (Rombouts et al., 2003). A monitorização de progressão da doença e resposta ao tratamento também podem ser estudadas por RMf, de maneira um pouco mais adequada, pois pelo menos o fator sujeito é mantido constante.

É importante salientar novamente que, como cita Sorensen,

> "(...) devido a uma relação sinal-ruído inadequada, muitos estudos publicados envolvendo diferenças em processos de doenças usaram

> análise de grupo. Isto, obviamente, não é como a decisão clínica é feita: o trabalho clínico é feito baseado em cada paciente por vez" (Sorensen, 2006).

Nas epilepsias, tanto a avaliação do hemisfério dominante quanto o mapeamento de córtex eloqüente perilesional têm sido alvo de investigação. Além disso a aquisição simultânea de dados de RMf e eletroencefalograma permitem avaliar áreas que tenham aumento do sinal BOLD em função das alterações do eletroencefalograma, contribuindo para a localização do foco epiléptico (Al-Asmi et al., 2003; Boor et al., 2003; Christmann et al., 2002; Diehl et al., 2003; Lazeyras et al., 2001; Richardson, 2003; Salek-Haddadi et al., 2002; Salek-Haddadi et al., 2003a; Salek-Haddadi et al., 2003b; Seeck et al., 2001; van der Meij et al., 2001).

A monitorização terapêutica representa outro exemplo de possibilidade do uso clínico de RMf (Hesselmann et al., 2004; Nahas et al., 2003; Rombouts et al., 2002; Yang et al., 2003). Estudos pré e pós-terapia complementam a avaliação clínica, contribuindo com informações de amplitude e localização do efeito BOLD. Por exemplo, foi realizada RMf em pacientes esquizofrênicos com tratamento antipsicótico antes e após a introdução de um inibidor da aceticolinesterase (donepezil), mostrando uma normalização funcional com aumento do efeito BOLD no lobo frontal esquerdo e cíngulo quando comparado à linha de base ou ao grupo placebo (Nahas et al., 2003).

Desta maneira, está demonstrado sem dúvida que a RMf tem potencial clínico em diversas áreas de medicina prática, mas, no entanto, as evidências são com base em subgrupos, e muito poucas individuais.

3.4 Variabilidade em ressonância magnética funcional

A variabilidade em RMf é um ponto crítico na sua aplicabilidade clínica e pode ter diversas fontes, incluindo variação anatômica cerebral, formas diferentes de processamento global cerebral, diferenças no acoplamento neurovascular e parâmetros de aquisição das imagens.

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. Uma análise focada na variabilidade interindividual da correlação entre o ritmo alfa e o sinal BOLD em sete indivíduos mostrou três sujeitos com correlação negativa entre o sinal BOLD e o ritmo alfa (8-12 Hz) em extensas áreas occipitais, frontais e parietais, confirmando achados anteriores. Em pequenas áreas talâmicas, o sinal BOLD foi positivamente correlacionado. Em dois indivíduos 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 o "*resting state*" varia entre indivíduos e, às vezes, até mesmo intra-indivíduo. Como o "*resting state*" determina um papel importante em estudos de RMf, a variabilidade interindividual desse estado deve ser considerada quando comparados resultados de

diferentes sujeitos (Goncalves et al., 2006). A influência desses fatores na variabilidade entre a população não foi determinada até o momento.

A variabilidade devido a fatores demográficos é controversa e não bem estabelecida.

Diferenças decorrentes da idade são objetivo de alguns estudos, e já foi demonstrado que a forma da curva de resposta BOLD se modifica sistematicamente com a idade (Richter e Richter, 2003). Durante a realização de um paradigma motor foi observada redução da intensidade de sinal com a idade, em que os autores assumiram um declínio do BOLD relacionado à idade (Hesselmann et al., 2001). No entanto, outro estudo motor mostrou redução da ativação BOLD nos córtices motor contralateral primário e pré-motor nos idosos, porém com aumento da ativação na área motora suplementar e no córtex sensitivo-motor ipsilateral. Essas diferenças foram mais acentuadas na mão não-dominante e podem representar recrutamento compensatório (Hutchinson et al., 2002). Já um estudo para avaliar atividade cerebral durante nomeação falada de figuras em RMf mostrou uma relação positiva entre idade e intensidade de ativação cortical nas áreas de Broca e Wernicke, assim como na área homóloga da área de Broca (hemisfério direito). Em contraste, atividade neuronal no cíngulo anterior, uma área envolvida em processos atencionais, não mostrou aumento com a idade (Fridriksson et al., 2006). Outro estudo de linguagem mostrou mais ativação frontal inferior e pré-motor à esquerda nos idosos e mais parietal esquerdo nos jovens (Grossman et al., 2002).

Nota-se que há controvérsia se os efeitos da idade nas funções cognitivas têm a mesma causa comum ou causas diferentes. Em um estudo com tarefas de memória e atenção espacial foi observado que em todas as tarefas os sujeitos mais velhos

mostraram menor atividade occipital e maior atividade pré-frontal e parietal. A redução occipital é consistente com a teoria de declínio sensorial no envelhecimento cognitivo, e o aumento frontal deve funcionar como compensação funcional. Os idosos também tiveram ativações mais bilateralmente distribuídas, o que é consistente com o modelo *hemispheric asymmetry reduction in older adults* (HAROLD). Esses resultados indicam tanto fatores em comum quanto fatores específicos no envelhecimento cognitivo (Cabeza et al., 2004).

Ainda em um estudo com detecção de alvo visual (*oddball*), foi verificada ativação semelhante pré-frontal em jovens e idosos, enquanto a ativação nos núcleos da base foi maior e a ativação occipital foi menor nos idosos. O desempenho foi semelhante nos dois grupos embora os idosos tenham sido um pouco mais lentos na detecção do alvo visual. Análise de regressão linear mostrou que o desempenho correlacionou mais com o córtex pré-frontal em jovens e em núcleos da base em idosos, inferindo, novamente, que idosos podem ter um aumento atencional para compensar declínio de processamento visual (Madden et al., 2004).

A variabilidade entre os sexos é alvo de múltiplos investigadores e também controversa. Em um estudo com tarefas de linguagem, motora e memória, os homens tiveram maior ativação que as mulheres na tarefa de memória operacional, com maior número de *voxels* ativados no giro parietal superior direito e no giro occipital inferior direito e maior efeito BOLD no lobo parietal inferior esquerdo, porém sem diferença significativa entre o desempenho dos grupos. Na tarefa de atenção espacial, os homens apresentaram resultados melhores do que as mulheres, mas não houve diferença no padrão de ativação entre os grupos. Na fluência verbal, não houve medida de desempenho, mas os homens tiveram ativação significativamente maior

que as mulheres no córtex dorsolateroprefrontal direito e esquerdo, no lóbulo parietal inferior direito e no cíngulo. Não houve diferença de desempenho nas tarefas motoras, mas houve maior ativação no giro parietal inferior direito e no giro frontal inferior esquerdo no movimento da mão direita. Esses resultados demonstraram variações no padrão de ativação entre homens e mulheres mesmo quando não houve diferença de desempenho nas tarefas, e também que variações de desempenho podem não ser refletidas nos resultados funcionais (Bellec et al., 2006). Outro estudo realizado para avaliar o comportamento de sinal de RMf em diferenças entre os sexos mostrou um aumento de ativação no córtex auditivo e de linguagem nos homens em relação às mulheres (Kocak et al., 2005).

Dados como escolaridade, classe sócio-econômica, grupo étnico e estado civil são menos estudados, porém têm uma potencial influência nos dados. Como já comentado, diferenças étnicas na forma dos cérebros já foram demonstradas (Zilles et al., 2001).

Condições como ansiedade e depressão também já foram associadas a variações de mapas de ativação em RMf (Irwin et al., 2004; Kalin et al., 1997; Malhi et al., 2004). Em um estudo avaliando a conectividade da amígdala, os autores encontraram maior evidência de conectividade funcional inter-hemisférica nos indivíduos deprimidos do que nos não deprimidos (Irwin et al., 2004).

Os paradigmas utilizados influem na variabilidade. Paradigmas motores são simples e robustos, enquanto paradigmas de linguagem apresentam maior variabilidade e dificuldade, mas podem ter resultados satisfatórios. Por exemplo, em um estudo de mapeamento de anatomia da compreensão de sentença, foi observada

uma ativação consistente no córtex temporal esquerdo posterior e lóbulo parietal inferior (Ashtari et al., 2005).

Diferenças inter-hemisféricas intrínsecas influenciam o padrão de ativação. Por exemplo, no córtex associativo auditivo de indivíduos saudáveis com audição normal, o número de ativações foi maior no hemisfério direito do que no esquerdo para os estímulos não verbais. O aumento da complexidade do estímulo (de tom puro para ruído branco para sons de onda para música clássica) determinou um aumento no padrão de ativação do giro temporal superior em ambos os hemisférios (Hwang et al., 2005).

Quando comparamos o funcionamento de cérebros doentes, a reprodutibilidade parece ser ainda menor (Chen e Small, 2006).

As variações técnicas, já comentadas na introdução, representam um grande campo de pesquisa em RMf.

Quanto a diferentes métodos de aquisição, embora alguns estudos sugiram que o ASL tenha uma especificidade maior, por seu sinal ser derivado do leito arterial, enquanto o sinal BOLD vem principalmente do leito venoso, alguns estudos recentes não mostram diferenças significativas entre eles. O grau de superposição entre estímulo sensitivo nos dedos da mão direita e estímulo visual em 3 T foi alto para o resultado BOLD e perfusional adquiridos simultaneamente. A repetição mostrou uma variação na amplitude do BOLD de 25% e na perfusão de 21%. Não houve diferença no local da atividade observada (Fera et al., 2004).

Variações no desempenho dos magnetos podem levar a variações no padrão de ativação em estudos multicêntricos. Como proposta para reduzir a variabilidade multicêntrica devido a diferenças de razão sinal-flutuação de ruído, o efeito de co-

variar estatisticamente estas diferenças com o tamanho do efeito de ativação foi investigado. O tamanho do efeito de ativação foi avaliado por um modelo próprio, que calcula o percentual de variação temporal contado pelo modelo, e foi medido numa tarefa sensitivo-motora. Diferenças marcantes foram caracterizadas entre os centros e magnetos tanto no tamanho de efeito de ativação quanto na relação sinal/flutuação de ruído. Após o ajuste de co-variação com o sinal/flutuação de ruído, houve redução na variação entre os tamanhos de ativação dos diferentes magnetos. A análise do componente de variância revelou 75% a 81% de redução na variação devido ao magneto por esse método. Portanto, controlar por variações de sinal/flutuação de ruído pode ser um método efetivo para homogeneizar amplitude de efeito de ativação em estudos multicêntricos (Friedman et al., 2006b).

A intensidade do campo magnético é dos fatores mais importantes na detecção de atividade cerebral, notando-se aumentos de cerca de 60% no número de *voxels* ativados em estudos realizados com magnetos de 3 T em relação aos de 1,5 T (Fera et al., 2004). Este aumento é, no entanto, menor do que a melhora no sinal, possivelmente devido ao aumento da contribuição do ruído fisiológico no maior campo. Os parâmetros de aquisição também como tempo de eco e banda de recepção podem influenciar na resposta obtida (Fera et al., 2004).

Procedimentos para minimizar diferenças multicêntricas podem funcionar de maneira diferente de acordo com o Campo. Um exemplo é que o procedimento de "*smothness equalization*", leva a dramática redução na variação de ativação entre magnetos de menor campo (1,5 T) e apresenta menor impacto nos de maior campo (3 T). A explicação mais provável para essa distinção é a diferença entre algoritmos de filtragem do espaço-k (Friedman et al., 2006a).

A variabilidade anatômica tem grande influência nos resultados de RMf. Estudos de grupo são geralmente baseados em normalização espacial de coordenadas estereotáxicas e apresentam como resultado médias de atividade entre indivíduos *voxel* a *voxel*. Esta técnica, em geral, não modela adequadamente a variabilidade interindividual (Kochunov et al., 2002). Há propostas de identificar marcas funcionais, as quais são consistentes entre indivíduos, e que possuem coordenadas de Talairach específicas e semelhantes (Thirion et al., 2005). O uso de modelos baseados na superfície cortical pode trazer benefícios, aumentando o poder estatístico por reduzir a variabilidade interindividual nos padrões de giração (Argall et al., 2006). A variabilidade anatômica também tem estimulado inúmeras tentativas de se obter uma "média" entre indivíduos. Um trabalho propondo um novo atlas eletrônico para mapeamento do córtex cerebral humano utilizou imagem de 12 cérebros de adultos jovens e aplicou um método baseado em registro de superfície (SBR) e registro convencional por volume, mostrando que o registro por superfície tinha mais consistência de alinhamento dos sulcos. De qualquer forma, em ambos os métodos foram demonstradas assimetrias proeminentes entre ambos os hemisférios cerebrais e principalmente junto ao sulco temporal superior e fissura Sylviana. Mais ainda, a variabilidade de forma no lobo temporal foi significativamente maior no hemisfério esquerdo do que no direito (Van Essen, 2005).

Mais impactante ainda é a criação de mapas citoarquitetônicos probabilísticos, como por exemplo da amígdala, hipocampo e córtex entorrinal para facilitar a correlação dos dados funcionais (Amunts et al., 2005). Esses mapas foram construídos a partir de traçado de posição e extensão de estruturas citoarquitetonicamente definidas em secções histológicas digitalizadas sobrepostos

em um cérebro referência, possibilitando a localização precisa de regiões que não podem ser definidas macroanatomicamente. A superposição dos mapas citoarquitetônicos em uma referência comum mostrou um grau de variabilidade intersujeitos muito menor do que previamente delineado baseado em áreas neocorticais. Outro exemplo desse método foi utilizado num trabalho de análise conjunta de resultados de estudo de RMf com tarefa de geração de verbos e mapas citoarquitetônicos probabilísticos das áreas de Broca 44 e 45. Ambos foram traduzidos a um espaço comum (cérebro referência comum) usando uma ferramenta própria. Com isso foi possível um resultado funcional com uma correlação anatômica mais precisa do que com coordenadas, pois levou em conta variabilidade anatômica. O estudo mostrou que ambas as áreas participam na fluência verbal, a área 45 estando mais envolvida nos aspectos semânticos enquanto a área 44 com os aspectos executivos da programação do discurso (Amunts et al., 2004).

3.5 Bancos de dados em ressonância magnética funcional

A ampla utilização da ressonância magnética funcional na rotina médica está intimamente relacionada à sua confiabilidade, que por sua vez depende da sensibilidade, especificidade e acurácia do método.

Dado o tempo necessário, o custo elevado e necessidades específicas para a realização de um estudo de ressonância magnética funcional, os trabalhos publicados geralmente contêm um número pequeno de sujeitos (Demonet et al., 2005). Outro grande problema é que a maioria dos estudos é feita com sujeitos da própria

universidade ou dos centros de pesquisa, reduzindo a população estudada a uma população de alto nível de escolaridade e coeficiente de inteligência.

Para minimizar esses problemas, existem algumas tentativas de compartilhamento de dados, como o functional Magnetic Resonance Data Center (fMRIDC), o Biomedical Informatics Research Network (BIRN), e o International Consortium for Brain Mapping (ICBM) (Mazziotta et al., 2001a; Mazziotta et al., 2001b). Não existe nenhum programa nacional deste tipo até o momento.

Esse compartilhamento é fundamental para tornar a RMf uma ferramenta clínica. O projeto genoma humano é um exemplo do poder de bancos de dados em tornar-se ferramental essencial na pesquisa biológica. Contudo, dados de neurociência apresentam problemas muito mais difíceis de resolver. A criação de jornais eletrônicos é um passo inicial em ajudar a divulgação do conhecimento, mas os dados ainda permanecem inacessíveis ("trancados" dentro do texto) ao leitor. Estudos de revisão com metanálise podem ser realizados, mas o seu resultado é muito diferente de um compartilhamento real de dados, e portanto conceitualmente não indicado para este tipo de informação. Os primeiros passos nessa direção estão sendo dados pelo projeto cérebro humano (*Human Brain Project*) e outras agências federais dos E.U.A., que estão financiando bancos de dados pilotos e ferramentas de informática para facilitar a pesquisa, pois o campo de imagens do cérebro é bastante desafiador com arquivos gráficos enormes, várias dimensões no espaço e tempo e problemas de comparação entre diferentes aquisições. A necessidade de bancos de dados apropriados para facilitar a análise de imagens do cérebro, além de comparações entre resultados de diferentes laboratórios e desenvolvimento de padrão consenso tem sido reconhecida (Shepherd, 2002).

O "National fMRI Data Center" (www.fmridc.org) foi criado com o intuito de servir como um arquivo público para o armazenamento de grandes bancos de dados gerados por estudos de RMf. É centrado no Dartmouth College e tem por objetivo prover acesso a dados comuns para outros pesquisadores, de diversas especialidades, para que possam ser desenvolvidas e avaliadas técnicas de análise, ou comparações entre múltiplos estudos.

Na verdade, até o compartilhamento compulsório de dados já é uma realidade. Em 2000, Gazzaniga, editor do jornal *Journal of Cognitive Neuroscience* e diretor do então recém-estabelecido "National fMRI Data Center", anunciou que o jornal exigiria o compartilhamento dos dados originais da pesquisa como pré-requisito para a publicação (2000).

O ICBM é um projeto cujo principal objetivo é a formação de um sistema de referência probabilística para o cérebro humano. Até o momento este grupo publicou trabalhos com técnicas de fusão de bancos de dados estruturais como imagens volumétricas de RM, imagens de tractografia, estudos funcionais, estudos post-mortem. Já foi desenvolvido um cérebro modelo com várias "etiquetas" – ou rótulos anatômicos - de modo que um exame possa ser transportado para esse cérebro comum às áreas etiquetadas, e transportado de volta à sua forma original, permanecendo com as etiquetas baseadas num mapa probabilístico. Mapas probabilísticos de anatomia vascular intracraniana estão em formação e já existe publicação de mapas probabilísticos citoarquitetônicos co-registrados com imagens de RMf, de magnetoencefalogramas e de estudos de PET com neuroreceptor serotoninérgico (5-HT2A).

No entanto, apesar destas iniciativas de armazenamento de bancos de dados supracitadas, poucos são os trabalhos que mostram resultados de impacto clínico decorrentes de dados destes arquivos. Neste sentido, outro grupo de banco de dados, o BIRN (*Biomedical Informatics Research Network*), começa a publicar trabalhos resultantes do esforço multicêntrico, que tem sido o foco inicial do projeto, para permitir futuras comparações multicêntricas. A partir de estudo sensitivo-motor de cinco sujeitos saudáveis jovens que realizaram os exames em quatro aparelhos de 3 T, quatro de 1,5 T e um de 4 T, totalizando 10 locais diferentes, demonstrou-se que a sensibilidade nos aparelhos com campo de 1,5 T variaram de 6% a 32% e a especificidade média foi superior a 99%. Os aparelhos de 3 T e 4 T mostraram uma sensibilidade média muito maior (42% a 85% e 41% a 73% respectivamente) e especificidades médias semelhantes (93% a 99% e 95% a 99% respectivamente). Analisou-se a influência da intensidade de campo, tipo de preenchimento do espaço K da seqüência de aquisição, sujeito e fabricante. Fatores significativos foram sujeito ($p<0,005$), espaço K ($p<0,005$) e intensidade do campo magnético ($p=0,02$) para sensibilidade e sujeito ($p=0,03$) e espaço k ($p=0,05$) para especificidade. Houve maior reprodutibilidade nos aparelhos de 3 T e 4 T em relação aos de 1,5 T. O efeito do sujeito teve significante variação entre-sujeito (sendo eles todos de uma mesma classe – sexo, lateralidade, escolaridade, idade, saudáveis). O efeito observado de diferentes campos sugere que 3 T e 4 T são melhores, com maior número de *voxels* ativados e menos variabilidade, embora a especificidade tenha caído. Os efeitos do espaço k podem ter sido decorrentes de diferentes graus de "*smothing*". Outros fatores, embora não estatisticamente significativos, levaram às seguintes observações: com a repetição, uma variedade de efeitos foi observada sugerindo que

a ordem das tarefas pode influenciar a reprodutibilidade; com respeito ao efeito do local versus sujeito, a variabilidade entre sujeitos foi maior do que entre locais.

Assim, vemos que os passos iniciais para que esses bancos de dados tenham impacto clínico já foram dados. No entanto, é preciso investir para que amostras da população brasileira sejam também avaliadas e promover esse desenvolvimento entre os centros nacionais.

3.6 Breve revisão das áreas cerebrais envolvidas nos sistemas estudados

3.6.1 Sistema motor

Os sistemas motores são organizados em funções hierárquicas. Cada uma delas apresenta uma organização somatotópica que é preservada nas suas interações.

A medula espinhal corresponde ao nível mais inferior. Acima dela, o tronco encefálico projeta dois sistemas descendentes, o medial (postura e integração visual, vestibular e somatosensorial) e o lateral (controle dos membros).

O córtex representa o mais alto nível de controle motor. O córtex motor primário, M1, está localizado na área de Brodmann 4 que se estende da região anterior do lóbulo paracentral ao longo do giro pré-central, na sua face superior e posterior, em direção à fissura lateral (Naidich et al., 2001b). As áreas pré-motoras (localizadas nos giros frontal superior e médio e face anterior do giro pré-central) e área motora suplementar (localizada na região frontal mesial superior, incluindo o lóbulo paracentral e o giro frontal superior) são importantes para planejamento e coordenação do movimento (Naidich et al., 2001b). Existe ainda conexão entre os

córtices motor e somatosensorial, e entre cada um deles e o homólogo contralateral, através de fibras do corpo caloso.

O tálamo é o maior gerador de estímulos subcorticais para o córtex motor primário. O cerebelo e os núcleos da base interagem em circuitos de "*feedback*" regulando tanto áreas corticais quanto do tronco encefálico. O cerebelo tem sido implicado em coordenação, temporização e aprendizado do movimento (Kandel et al., 2000). Ele também apresenta organização somatotópica e compõe dois homúnculos: o homúnculo superior (primário) e o inferior (secundário) (Habas e Cabanis, 2006).

Segundo Kandel, "o mais alto e abstrato nível está relacionado à questão: qual o propósito deste movimento? Este nível é representado pelo córtex frontal dorsolateral" (Kandel et al., 2000).

3.6.2 Sistema somatosensorial

O sistema somatosensorial, como o motor, também é organizado hierárquica e somatotopicamente. Cada submodalidade é processada por vias diferentes (dor, tato e propriocepção).

Depois da medula espinhal, através do leminisco medial, os estímulos chegam ao tálamo (no núcleo ventral posterior), conexão fundamental entre os receptores sensoriais e o córtex (Kandel et al., 2000).

O córtex somatosensorial primário é composto pelas áreas de Brodmann 3a, 3b, 1 e 2. A área 3a fica no fundo do sulco central e a área 3b na face anterior do giro pós-central. A área 1 fica na superfície superior do giro pós-central e a área 2 na face posterior do giro pós-central. Elas se comunicam entre si. A área 3b é responsável

pelo processamento básico de informações táteis, a área 3a por propriocepção, a área 1 por processamentos mais complexos e a área 2 por ambos (Kandel et al., 2000). A maior parte das fibras talâmicas terminam nas áreas 3a e 3b, que por sua vez projetam-se para as áreas 1 e 2.

As áreas de Brodmann 5 e 7 compõem as áreas de associação unimodal somatosensoriais, localizadas no lobo parietal posterior. Recebem informações dos sistemas auditivo, visual e hipocampo (Kandel et al., 2000).

Uma rede multimodal de associação do córtex somatosensorial é fundamental em diversas ações. Destaca-se que as formações hipocampais têm interação com praticamente todas as áreas de associação.

A área somatosensorial secundária localiza-se logo acima da fissura lateral, está na área 40 de Brodmann e apresenta conexões com a área primária e com a ínsula, que por sua vez conecta-se com o lobo temporal, sendo uma via possível de associação de experiência e memorização sensitiva (Kandel et al., 2000).

3.6.3 Linguagem

Existem vários modelos teóricos propostos para explicar os sistemas de linguagem. O modelo clássico de organização propõe uma área receptiva, localizada no giro temporal superior posteriormente, área de Brodmann 22 e chamada de área de Wernicke, e uma área de expressão, localizada no giro frontal inferior, área de Brodmann 45 e chamada de área de Broca, ambas nomeadas em homenagem a pesquisadores que fizeram importantes contribuições para o entendimento dessas regiões.

Atualmente, essas duas áreas fazem parte do chamado sistema de implementação de linguagem que contém o giro frontal inferior, angular, supramarginal, temporal superior e médio, ínsula, núcleos da base e córtex motor e somatosensorial. Ainda outras áreas adjacentes contribuem para o processo, embora não façam parte deste sistema e incluem os giros frontal médio e temporal inferior (Kandel et al., 2000). Em um estudo comparando percepção auditiva de sons e palavras, o sulco temporal superior, giro temporal médio, giro angular e o lobo frontal lateral mostraram maior ativação quando o estímulo era verbal em relação ao estímulo dos tons sonoros (Binder et al., 2000).

Existe também uma tendência em subdividir linguagem em um modelo que contém os componentes ortografia, fonética, sintaxe e semântica (Naidich et al., 2001a), porém não há distribuição anatômica precisa para esses subsistemas, sendo que o giro frontal inferior parece envolvido em todas essas tarefas (Bookheimer, 2002).

Obviamente, as áreas multimodais de associação previamente citadas têm uma contribuição importante nesta área.

3.6.4 Sistema visual

As projeções da retina se dão para regiões subcorticais: colículo superior, região pré-tectal do mesencéfalo e núcleo geniculado lateral. Daí seguem para o córtex visual primário localizado no lobo occipital ao redor do sulco calcarino (Kandel et al., 2000), também conhecido como córtex estriado ou V1 e equivalente à área de Brodmann 17, onde projeta um mapa retinotópico bem conhecido, vertical e horizontalmente, com o córtex na superfície superior da fissura calcarina

representando o campo visual inferior e vice-versa. O córtex visual extraestriado cortical inclui as áreas V2, V3, V4, e V5, classicamente descritas no córtex do macaco e equivalentemente "transportadas" para o cérebro humano, embora exista controvérsia nas suas exatas funções e localizações. Estudos de RMf já demonstraram ativação no córtex humano em áreas homólogas V1, V2, Vp (V3 ventral), V3a, V4, complexo MT, giro fusiforme, lingual e parahipocampal e áreas anteriores de movimentação visual (Dubowitz et al., 2001).

As duas principais vias de associação multimodal são: a via dorsal de extensão para o córtex parietal posterior, relacionada ao "onde", envolvida no processamento de movimento, profundidade e informação espacial; e a ventral, para o córtex temporal, relacionada ao "o que", envolvida no reconhecimento, representação e memória dos objetos, especialmente relacionada à forma e cor. Particularmente, regiões no fundo do sulco intraparietal estão relacionadas com a análise de propriedade dos objetos, como tamanho, forma, orientação (Iacoboni e Zaidel, 2004).

No córtex pré-frontal, na área de Brodmann 8, localizam-se os campos visuais frontais, um dos centros integrativos da visão.

3.6.5 Sistema auditivo

O som recebido na orelha média é convertido para estímulo elétrico na orelha interna, de onde através do nervo coclear penetra no sulco entre a ponte e o bulbo terminando no núcleo coclear, localizado na porção dorsal do bulbo, de onde existem diferentes possibilidades de conexão. Algumas fibras se encaminham de volta à

orelha e outras para o colículo inferior predominantemente contralateral de onde seguem para os núcleos geniculados mediais (no tálamo) e daí para o córtex auditivo.

O córtex auditivo primário está localizado no giro de Heschl (giro temporal transverso), na área de Brodmann 41 e 42, com representação tonotópica característica de diferentes freqüências (Kandel et al., 2000). Assim como nos sistemas motor e somatosensorial, o estímulo sonoro em um lado (orelha) gera estímulo predominantemente no córtex primário contralateral.

Ao redor do giro transverso está o "cinturão auditivo", correspondendo a áreas auditivas secundárias, e centrifugamente mais distante, o "paracinturão auditivo", correspondendo a áreas auditivas terciárias. A área de Wernicke faz parte deste paracinturão. Existe também uma distribuição caudal das áreas terciárias associadas ao processamento de localização da fonte sonora "onde" que liga o córtex temporal terciário dorsal posterior ao córtex pré-frontal dorsal lateral via fascículo arqueado, e distribuição rostral daquelas envolvidas com processamento de identificação "o que", conectando o córtex temporal ventral anterior e o córtex pré-frontal rostral e ventral através do fascículo uncinado (Moore, 2003).

3.6.6 Memória operacional

A memória é artificialmente dividida, baseada no armazenamento e acesso à informação, em memória explícita e memória implícita. A memória explícita por sua vez, pode ser dividida em semântica e episódica. A memória semântica está relacionada a fatos, e tem armazenamento distribuído no neocórtex. A memória episódica está mais relacionada a eventos e experiências pessoais e associada ao córtex pré-frontal. As regiões mesiais do lobo temporal são fundamentais na

memória explícita, principalmente na transformação de novas informações em memória de longo prazo. O hemisfério direito está mais relacionado à memória espacial, enquanto o esquerdo à memória verbal.

A memória operacional faz parte da memória explícita, sendo uma chamada memória de curto prazo. Ela envolve a codificação inicial e o acesso à informação. Apresenta três componentes principais: um sistema de controle atencional (funções executivas centrais), localizado na região pré-frontal; um sistema articulatório; e um sistema visuoespacial. Os últimos dois, chamados de sistemas de "ensaio", estão localizados nas áreas de associação multimodal parietais posteriores (Kandel et al., 2000).

4 Métodos

Este estudo foi feito com desenho prospectivo. Houve aprovação pelo comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq / HC – FMUSP e da Comissão de Ensino e Pesquisa do Departamento de Radiologia, sob a referência: 507/03 do dia 16 de julho de 2003 (anexo A).

A coleta dos dados estendeu-se de abril de 2004 a maio de 2007.

4.1 Casuística

A população alvo deste estudo foi constituída por acompanhantes de pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

A captação foi realizada no Hospital das Clínicas através de mídia escrita que consistiu de um questionário (anexo B) solicitando dados de contato (endereço e telefone), nome, idade, sexo, escolaridade e diversos itens dos critérios de inclusão e exclusão, a ser respondido de maneira voluntária. Para a divulgação desta investigação científica, havia um cartaz adjunto (anexo C) - para chamar a atenção dos pacientes e acompanhantes que se encontrassem nos ambientes de espera do complexo do Prédio dos Ambulatórios – HCFMUSP, além de contato verbal de funcionário da recepção, ambos informando a respeito de um estudo de mapeamento cerebral em andamento e oferecendo questionário para preenchimento caso tivessem interesse em participar, sabendo que poderiam ou não ser selecionados, e não sendo informados dos critérios de seleção. Essas medidas foram adotadas para reduzir o viés de amostragem excessiva de pessoas com interesses distintos do estudo, como obter exame de RM para fins diagnósticos.

As respostas dos questionários foram avaliadas, sendo feita exclusão de sujeitos baseada nos critérios de seleção descritos abaixo. Dentre aqueles que continuavam sendo possíveis candidatos, foi feito contato telefônico para maiores esclarecimentos, averiguação dos critérios de seleção, explicações sobre o exame, confirmação do interesse e disponibilidade para comparecimento ao mesmo.

A partir deste momento, os indivíduos foram aleatorizados de modo a preencher uma distribuição homogênea por faixa etária em igual proporção entre os sexos. Sendo a escolha confirmada, foi realizado o agendamento do exame.

Critérios de inclusão:

- homens ou mulheres acompanhantes de pacientes atendidos no HCFMUSP;
- idade entre 18 - 80 anos;
- sem antecedentes de doença neurológica;
- nível de educação formal mínima de 4 anos;
- outorga por escrito de consentimento informado para participar do estudo.

Critérios de exclusão:

- voluntários que apresentem contra-indicação ao exame de ressonância magnética, tais como marcapasso, neuroestimulador, clipe intracraniano, implante coclear, etc (Shellock, 2001);
- voluntários com história de epilepsia, neurocirurgia, trauma craniano ou outras alterações neurológicas;

- paciente com dependência química;
- doença orgânica que possa interferir na condução do estudo, como neoplasias, cardiopatias, doenças digestivas, diabetes mellitus tipo I ou tipo II e hipertensão arterial;
- presença de lesões no parênquima encefálico nas imagens estruturais;
- presença de artefatos de dentistria que causem distúrbios no campo magnético ou quaisquer fontes de variação da susceptibilidade magnética;
- qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio desta natureza.

Os instrumentos utilizados para avaliar os critérios de seleção foram testes neuropsicológicos, entrevista pessoal e preenchimento de formulários do setor de RM. Antecedente de tabagismo não foi considerado critério de exclusão uma vez que o intuito desta amostragem é de se aproximar dos padrões dos pacientes do HCFMUSP.

4.2 Questionários e testes neuropsicológicos

Considerando-se o princípio heterogêneo da amostra, decidimos coletar dados relacionados não só a questões demográficas, mas também psico-sócio-econômico-emocional de cada indivíduo, para uma melhor caracterização da amostra e possibilidade de posteriores comparações.

Para avaliação do grupo selecionado foram, então, aplicados os seguintes questionários após o preenchimento do consentimento informado (anexo D):

- questionário estruturado de lateralidade (anexo F): inventário de Edimburgo (Oldfield, 1971);
- inventário para depressão de Beck (anexo H) (Gorenstein et al., 1999);
- escala sócio-econômica da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado ABIPEME e Associação Brasileira de Anunciantes ABA (anexo E) (Mattar, 1995);
- estado emocional: *visual analog mood scale* - escala visuoanalógica de humor (VAMS) (anexos G) (Zuardi e Karniol, 1981);
- inventário de ansiedade estado e traço – IDATE (anexos I e J) (Biaggio e Natalício, 1979; Gorenstein et al., 1995; Gorenstein e Andrade, 1996; Spielberger et al., 1970);
- rastreio cognitivo global: mini-exame do estado mental;
- memória verbal e aprendizagem: teste de memória verbal de Rey;
- memória operacional: teste de dígitos (*Weschler Adult Inteligence Scale* III – WAIS III);
- atenção seletiva: teste de Stroop (versão Victoria);
- atenção complexa e velocidade psicomotora: teste de símbolos (*Symbol Digities Modalities test*);
- funções executivas: teste de trilhas (A e B);
- linguagem: fluência verbal semântica (animais).

Ao término do exame foi aplicado um questionário final (anexo K) perguntando como o indivíduo se sentiu de forma geral, qual tarefa achou mais

difícil, se usou alguma estratégia e, em caso positivo, qual, se teve dor ou sensação desconfortável durante o exame e se voltaria ou não para repetir o exame.

O questionário de lateralidade, o inventário para depressão, a escala sócio-cultural, o inventário de ansiedade estado-traço e o estado emocional foram sempre realizados no mesmo dia, sendo que o questionário de estado emocional VAMS foi aplicado antes e depois da realização do exame.

O índice de lateralidade (I.L.) foi calculado somando-se um ponto para cada cruz assinalada e calculando-se I.L. = (D - E) / (D + E).

Para a avaliação do inventário para depressão de Beck, foi feito escore global a partir da soma dos escores individuais atribuídos a cada item. No caso de duas alternativas respondidas, foi contabilizada a de maior valor. Quando foi marcada a resposta SIM na questão 19, o escore deste item não foi somado ao escore total. Quando omitido um ou dois itens na resposta, foi feita a soma dos itens respondidos e dividido pelo número de respostas, arredondando-se para o número superior. Os pontos de corte utilizados para o inventário de depressão de Beck foram (Kendall et al., 1987): $\leq$15: normal; 16-20: indicativo de disforia; >20: indicativo de depressão.

Para a avaliação dos inventários de ansiedade, foi feita soma de acordo com a pontuação e também quando omitido um ou dois itens na resposta, foi feita a soma dos itens respondidos e dividido pelo número de respostas, arredondando-se para o número superior. Não foi assumido ponto de corte.

Para a avaliação do questionário de estado emocional VAMS, a leitura dos itens foi feita com as medidas da esquerda para a direita do papel em cada item e calculando-se o valor = 10 - (medida obtida) para os itens 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 16 e valor = (medida obtida) para os itens 1, 2, 3, 5, 7, 11, 13, 15. A seguir os valores

foram multiplicados por seus respectivos pesos: peso[1]=(0,77782), peso[2]=(0,79684), peso[3]=(0,58922), peso[4]=(0,69263), peso[5]=(0,64236), peso[6]=(0,75456), peso[7]=(0,56842), peso[8]=(0,74407), peso[9]=(0,79269), peso[10]=(0,79314), peso[11]=(0,59093), peso[12]=(0,78759), peso[13]=(0,69215), peso[14]=(0,70477), peso[15]= (0,72303), peso[16]= (0,64888). Finalmente foram calculados os fatores ansiedade, sedação física, sedação mental e outros a partir das fórmulas:

Fator ansiedade = peso[2]*valor[2] + peso[8]*valor[8] + peso[10]*valor[10], em que o valor [2] corresponde a calmo/agitado, o valor[8], a preocupado/tranquilo e o valor [10], a tenso/relaxado;

Fator sedação física = peso[9]*valor[9] + peso[12]*valor[12] + peso[6]*valor[6] + peso[4]*valor[4] + peso[16]*valor[16] + peso[5]*valor[5] + peso[3]*valor[3], em que o valor [9] corresponde a raciocínio/difícil, o valor[12], a incapaz/capaz, o valor [6] a apático/dinâmico, o valor[4], a confuso/com idéias claras, o valor[16], a retraído sociável, o valor[5], a ágil/desajeitado e o valor[3], a forte/fraco;

Fator sedação mental = peso[1]*valor[1] + peso[11]*valor[11], em que o valor [1] corresponde a alerta/sonolento e o valor[11], a atento/distraído;

Fator outros = peso[15]*valor[15] + peso[14]*valor[14] + peso[13]*valor[13] + peso[7]*valor[7], em que o valor[15] corresponde a interessado/desinteressado, o valor[14], a hostil/amistoso, o valor[13], a alegre/triste e o valor[7], a satisfeito/insatisfeito.

Os testes da bateria neuropsicológica foram aplicados em uma única sessão, sempre por neuropsicólogo, no mesmo dia ou posteriormente à RMf. O intervalo

entre a RMf e a realização do neuropsicológico variou do mesmo dia até oito meses. A duração da sessão variou de 40 a 50 minutos.

Inicialmente foi aplicado o mini-exame do estado mental. Tal avaliação tem sido utilizada como uma medida de rastreio cognitivo.

Em seguida foi aplicado o teste de memória verbal de Rey (RAVLT) que avalia memória recente, aprendizagem, interferência, memória tardia e memória com lista de reconhecimento. Neste teste, uma lista de palavras com 15 substantivos (lista A) é lida cinco vezes consecutivas para o sujeito, com o intervalo de um segundo entre cada palavra lida, sendo que, cada vez que a lista é lida, é feita uma avaliação sobre a retenção das palavras. Depois, uma lista de interferência (lista B), com 15 substantivos diferentes da lista A, é apresentada. Faz-se uma avaliação sobre a retenção das palavras da lista B. Em seguida solicita-se a evocação da lista A. Após 30 minutos, testa-se, mais uma vez, a lembrança da lista A. Por fim, é apresentada uma lista com 30 palavras das quais 15 fazem parte da lista A. Solicita-se ao participante que indique quais palavras fazem parte da lista A.

A memória de curto prazo e operacional foi investigada através do subteste de dígitos da Escala de Inteligência para Adultos Weschler (WAIS III). Para a avaliação através deste teste são dadas seqüências de números e os sujeitos devem repetir as séries na mesma ordem em que forem apresentadas (dígitos para frente). Apenas duas tentativas são permitidas para cada seqüência. O teste deve ser descontinuado, caso o sujeito não consiga cumprir a tarefa (repetir a seqüência por completo) nas duas tentativas. A maior seqüência apresentada consiste em nove dígitos. Logo após, é solicitado aos participantes que repitam as seqüências de números em ordem inversa (dígitos de trás para frente). A interrupção do teste segue

o mesmo critério descrito anteriormente. A pontuação consiste no número de seqüências de dígitos repetidos corretamente em cada situação.

O teste de Stroop foi aplicado para avaliar funções cognitivas como atenção seletiva e flexibilidade cognitiva. Neste estudo foi utilizada a versão Victoria. O teste é composto por três cartões brancos contendo 10 fileiras com cinco itens cada e é divido em três partes. Na primeira parte, o cartão apresenta retângulos preenchidos com quatro cores. O indivíduo então deve nomeá-las o mais rápido possível. Em seguida, o segundo cartão é mostrado e o sujeito deve ler as palavras escritas impressas com cores que não correspondem à palavra, por exemplo, "HOJE" escrito em vermelho, e o sujeito deve dizer a cor que a palavra está escrita. Por fim, o terceiro cartão é dado ao sujeito. É solicitado ao participante novamente nomear as cores com as quais as palavras estão escritas. Neste caso, a palavra é o nome de uma cor pintado de outra cor. A pontuação é feita através dos erros cometidos e do tempo de execução do sujeito.

No teste de Símbolos (*Symbol Digities Modalities Test*) foi apresentada ao participante uma folha com um quadro em que os números de 1 a 9 estavam relacionados a símbolos e, abaixo, uma lista de símbolos com o espaço do número vazio para que o participante preenchesse com o número correto. Era cronometrado 1 minuto e 30 segundos para execução desta tarefa, e a pontuação foi o total de números relacionados corretamente aos símbolos.

Em relação às chamadas funções executivas, foi utilizado o teste de trilhas (A e B). Este teste tem sido empregado como uma medida da atenção, formação de seqüência, flexibilidade mental, rastreamento visual, destreza motora e memória operacional. O desempenho é medido pelo tempo utilizado para realizar a tarefa. Na

parte A deste teste, o sujeito tem que ligar consecutivamente círculos numerados e que estão distribuídos aleatoriamente na página. Na parte B, a tarefa também é ligar os círculos, entretanto há, além dos numerados, círculos com letras. O sujeito tem que alternar entre um número e uma letra de forma crescente (1, A, 2, B, 3, C e assim por diante). A tarefa é explicada ao participante, sendo feita em seguida uma sessão de treino antes de cada parte. O desempenho neste treino não é mensurado, servindo apenas para verificar se a tarefa foi compreendida. Na instrução do teste, deixa-se clara a importância de executar a tarefa o mais rápido possível. A medida analisada é o tempo total para executar cada parte (A e B).

Por fim, o teste de fluência verbal é um teste de linguagem considerado como uma medida das funções executivas. Avalia a produção espontânea de palavras que comecem por uma determinada letra (associação fonêmica) ou que façam parte de uma determinada categoria (associação semântica). Neste trabalho, utilizou-se apenas a associação semântica. Para isso, solicita-se ao colaborador que diga o maior número de palavras que façam parte da categoria animais. São cronometrados 60 segundos. A pontuação é o total de animais nomeado pelo examinado.

4.3 Ressonância magnética

Todos os estudos foram realizados no mesmo aparelho de Ressonância Magnética do fabricante *General Electric* (Milwaukee, USA) de alto campo (1,5 Tesla), gradiente de 33 mT/m, do Serviço de RM do HCFMUSP, com a mesma versão do software de operação (LX v.9.1). Para a aquisição dos dados foi utilizada

uma bobina de crânio de quadratura. Foram feitas pelo menos 12 aquisições em cada indivíduo, sendo quatro séries estruturais e oito séries funcionais.

4.3.1 Controle de qualidade

Esta máquina teve o seu comportamento aferido ao longo do estudo através de controle de qualidade diário. Este procedimento específico para RMf é baseado no modelo descrito por Simmons e colaboradores (Simmons et al., 1999). Foi medida a intensidade de sinal no centro do fantoma, no ruído de fundo e no artefato máximo de fantasma Nyquist em cada quadrante, sendo calculada a relação sinal/fantasma a partir da medida máxima de sinal fantasma. O fantoma consiste em uma esfera plástica com conteúdo (solução de $NiCl_2*H_2O$, H_2O) utilizada para aferir medidas de sinal e distorções espaciais em imagens de ressonância magnética.

Nos indivíduos, foi medido o sinal na substância branca parietal esquerda e feito procedimento semelhante ao fantoma para medir o ruído e o sinal fantasma.

4.3.2 Parâmetros de aquisição das imagens de ressonância magnética

As séries estruturais consistiram de imagens localizatórias, axiais *fluid attenuated inversion recovery* (FLAIR), axiais ecoplanar T2 e volumétricas T1.

As imagens localizatórias consistiram de seqüência em três planos, com cinco imagens em cada um, tempo de repetição (TR) de 45 ms, tempo de eco (TE) de 1,6 ms, matriz de 256 x 128, espessura de 4 mm, espaçamento de 0,5 mm, campo de visão 28 cm e número de excitações (NEX), 1. Tempo total de aquisição de 20 segundos. Caso houvesse necessidade de reposicionamento, a seqüência era repetida.

As imagens axiais FLAIR foram adquiridas com o objetivo de descartar lesões estruturais incidentais (apesar de serem indivíduos assintomáticos), pois são imagens muito sensíveis à detecção de lesões intracranianas. Os parâmetros de aquisição foram: TE = 140 ms, TR = 8000 ms, tempo de inversão (TI) 2200 ms, espessura da imagem 5 mm, intervalo entre as imagens 1,5 mm, campo de visão (FOV) 24 cm, 20 fatias, matriz 256 X 160, 1 NEX. Freqüência na direção antero-posterior. Banda de recepção 31,25. Recursos adicionais: *Extended Dynamic Range, Variable Bandwith, Tailored radiofrequency* e *fast spin echo*. O tempo total da seqüência foi de 2 minutos e 40 segundos.

As imagens axiais ecoplanares ponderadas em T2 tiveram como objetivo contribuir para o melhor ajustamento das imagens funcionais (pois contém distorções inerentes à técnica ecoplanar, mas com resolução espacial mais próxima à imagem estrutural SPGR) a um modelo padrão de melhor resolução anatômica, facilitando a exportação dos dados para um plano de referência comum – o espaço de Talairach e Tornoux (Talairach e Tournoux, 1988). São imagens com os mesmos artefatos das imagens funcionais, porém minimizados por uma maior resolução, que possibilita uma transposição de dados com menos erros. Para isso foi feita uma aquisição ecoplanar multifase. Os parâmetros de aquisição foram: TE 40 ms, TR 3025 ms, 8 *shots*, espessura da imagem 3 mm, intervalo entre as imagens 0,3 mm, FOV 24 cm e número de fatias, 43, matriz 128 X 128 e 5 NEX. Banda de recepção 62,50 Hz. *Flip angle* 90°. O tempo total da seqüência foi de 2 minutos e 3 segundos.

As imagens volumétricas consistiram de aquisições axias *spoiled gradient-echo* (SPGR) ponderadas em T1, com altíssima resolução, para sobreposição das imagens funcionais posteriormente. Os parâmetros de aquisição foram: TE 4,2 ms,

TR 10 ms, TI de preparação 400 ms, espessura da imagem 1,6 mm, intervalo entre as imagens -0,8 mm, FOV 24 cm retangular e 120 fatias, incluindo todo o segmento cefálico. Matriz: 256 x 192. *Flip angle*: 15º. Banda de recepção 15,63. Freqüência no sentido antero-posterior. Recursos adicionais: *Fast, Irprep, ZIP2*. O tempo total de aquisição foi de 4 minutos e 57 segundos.

As imagens funcionais consistiram de imagens T2 ecoplanar (EPI) BOLD (*blood oxigen level dependent*) no plano bicomissural (semi-axiais) com espessura de 5 mm e intervalo de 0,5 mm, de maneira que todo o encéfalo fosse incluído no estudo. A matriz foi de 64 X 64, FOV de 24 cm, TE 40 ms. O *flip angle* e o TR foram de 70º e 2.000 ms para as aquisições funcionais, exceto na tarefa de fluência verbal falada, que foi de 90º e 4.000 ms. O número de volumes foi variável dependendo da tarefa realizada, sendo sempre precedidos de quatro volumes desprezados, referentes ao decaimento inicial rápido do sinal, de modo que as imagens fossem adquiridas após o equilíbrio do sinal.

4.3.3 Instrumentos para estímulo e coleta de dados comportamentais

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: utilizado para a apresentação visual das letras, das figuras e dos quadriculados nas tarefas de fluência verbal, memória e visuo-auditiva, respectivamente. Ele ficava na sala de comando,

conectado ao computador e projetava as imagens através da janela para a tela que ficava na sala do magneto de RM.

- Tela: foi feita de material não ferromagnético (plástico, tubos de policloreto de vinila-PVC, acrílico e papel manteiga) e ficava posicionada na sala do magneto, próximo aos pés do indivíduo.
- Computador: fundamental para o exame de RMf, pois todas as tarefas realizadas, à exceção da tarefa sensitiva das mãos, tinham alguma interação do sujeito com o computador.
- Programas computacionais Visual Basic (Microsoft, Seattle, WA - EUA), CoolEdit (Software Corporation, Phoenix, AZ - EUA) e Superlab (Cedrus Corporation, San Pedro, CA - EUA): para sincronizar os estímulos e armazenar respostas comportamentais.
- Sistema de válvulas de jatos de ar: destinado a fazer estimulação tátil empregando para isso o uso de um jato de ar comprimido (Zurc & Zurc, São Paulo - SP). Este sistema possui seis mangueiras, conectadas em uma extremidade a uma caixa de válvulas e na outra, a tubos plásticos maleáveis. Estas válvulas controlam a passagem do ar comprimido, que vem do sistema de ar comprimido do HCFMUSP. Os tubos maleáveis são presos com velcro numa estrutura curva de acrílico, encaixada em cima da bobina de crânio do aparelho de ressonância magnética. Desta maneira as pontas dos tubos moldáveis ficam livres para serem posicionadas na face do paciente, em que ele receberá o estímulo de ar comprimido do sistema. Existe uma unidade de controle programável que permite ao

pesquisador escolher o tipo de seqüência, sincronismo, tempo de abertura e fechamento das válvulas (figura 2).

- Caixa *trigger*: aparelho destinado a sincronizar com precisão a aquisição de imagem de RMf com um computador PC (Zurc & Zurc, São Paulo - SP). O *trigger* programável recebe um sinal especial do aparelho de Ressonância Magnética que indica quando esta imagem será adquirida, então o *trigger* envia um pulso de sincronização para um computador PC, através de uma porta Serial, Paralela, USB ou Joystick. Neste computador, algum programa executável aguarda este sinal para iniciar a apresentação de estímulos.
- Botão memória: caixas de dois botões para respostas comportamentais em ambiente de ressonância magnética e interface de *joystick* para computador (Zurc & Zurc, São Paulo - SP). A interface de comunicação é feita através do painel de penetração do aparelho de ressonância magnética. Os botões têm cores diferentes: o direito é verde e o esquerdo é preto. Há ainda uma caixa extra de dois botões utilizada para o treino do paciente.
- Sistema de estímulo auditivo e resposta sonora: a interface de comunicação é feita através do painel de penetração do aparelho de ressonância magnética. Possui três canais: um para o par de fones de ouvido estéreo e outro para o microfone. O microfone e os fones de ouvido (pneumáticos) são feitos de material não ferromagnético para que não causem artefato na coleta dos dados do aparelho de ressonância magnética. Possui entrada de som para o computador ou outra fonte

sonora. Possui ainda um microfone externo com saída para o computador *Line-Out*, para gravação da resposta vocal do paciente (Resonance Technologies Incorporated, Los Angeles, CA – EUA, adaptado por Zurc & Zurc, São Paulo - SP).

Figura 2 - Ilustração do *trigger* de sincronização (A), controlador do sistema de válvulas (B), sistema de válvulas (C) e tubos maleáveis (D) do sistema de estímulo sensitivo da face através de jatos de ar

4.3.4 Paradigmas da ressonância magnética funcional

Os paradigmas foram escolhidos de modo a representar funções primárias (somatosensorial, motor, audição e visão) e funções associativas (linguagem e memória).

4.3.4.1 Paradigma motor

Para o estudo de função motora, foi realizada tarefa de aposição dos dedos das mãos aos polegares em períodos alternados a repouso, constituindo um paradigma em bloco do tipo ABC.

A decisão de fazer um bloco ABC ao invés de AB foi porque na maior parte dos requisitos clínicos há interesse em saber a ativação de cada mão, e fazendo os dois simultaneamente o tempo necessário é menor (o que é importante na rotina clínica). Para isso fizemos um estudo piloto que comparou cada mão isolada (bloco

tipo AB) versus as duas (bloco ABC) e mostrou um padrão semelhante e um pouco mais robusto no ABC, com menor tempo de aquisição.

A duração de cada época foi de 20 segundos (Birn et al., 2002), sendo as condições permutadas de maneira fixa, num total de cinco épocas por condição. As condições foram: A–movimentação da mão direita, B–movimentação da mão esquerda e C–repouso. Foram gravadas instruções em voz de intensidade monotônica, em arquivos em formato wav, consistindo de uma entre três palavras: direita, esquerda ou descansa. Os indivíduos recebiam estas instruções verbais em intensidade de volumes de 80 dB SPL através do fone de ouvido a cada 20 segundos, tempo controlado pelo programa de computador sincronizado com a aquisição das imagens. A execução da movimentação foi assistida pela pesquisadora que analisou o tipo de movimento, a qualidade da execução e contou a freqüência de aposição para análise comportamental.

O indivíduo era instruído a movimentar as mãos cada vez que ouvisse a instrução gravada. Deveria começar a mexer os dedos da referida mão em aposição ao polegar e manter aquele movimento até nova ordem. A ordem e a velocidade do movimento deveriam ser as mais naturais possíveis (*self-paced*).

A série consistiu de 150 volumes adquiridos a cada 2 segundos com 10 volumes por época, sendo cinco épocas da mão esquerda, cindo da direita e cinco de descanso (figura 3). O tempo total foi de 5 minutos e 8 segundos (8 segundos para estabilização do sinal), e o número de imagens foi de 3.600.

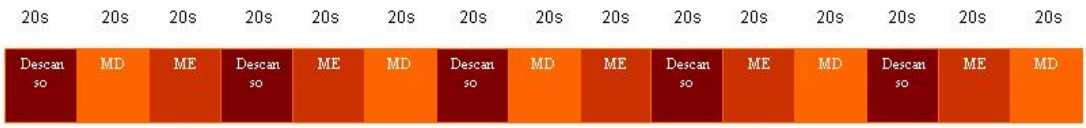


Figura 3 - Ilustração do desenho do paradigma motor, um paradigma em bloco tipo ABC, alternando movimentação da mão direita (condição A), com movimentação da mão esquerda (condição B), com descanso (controle C)

4.3.4.2 Paradigma somatosensorial

O estudo somatosensorial consistiu de três tarefas: estímulo sensitivo da mão direita, estímulo sensitivo da mão esquerda e estímulo sensitivo da face.

O estudo somatosensorial das mãos foi feito com estímulo táctil aplicado manualmente, sempre pela mesma pessoa, com uma gaze passada na palma da mão, com ênfase nas pontas dos dedos. Os estímulos foram aplicados em períodos de 20 segundos, intercalados por 20 segundos de descanso, por um total de 3 minutos e 20 segundos, adicionados de 8 segundos iniciais para estabilização do sinal (figura 4). O experimento constituiu-se de 100 volumes, 10 a cada época, sendo cinco épocas de cada condição, totalizando 2.400 imagens para cada mão. O indivíduo era instruído a não mover as mãos durante o experimento.

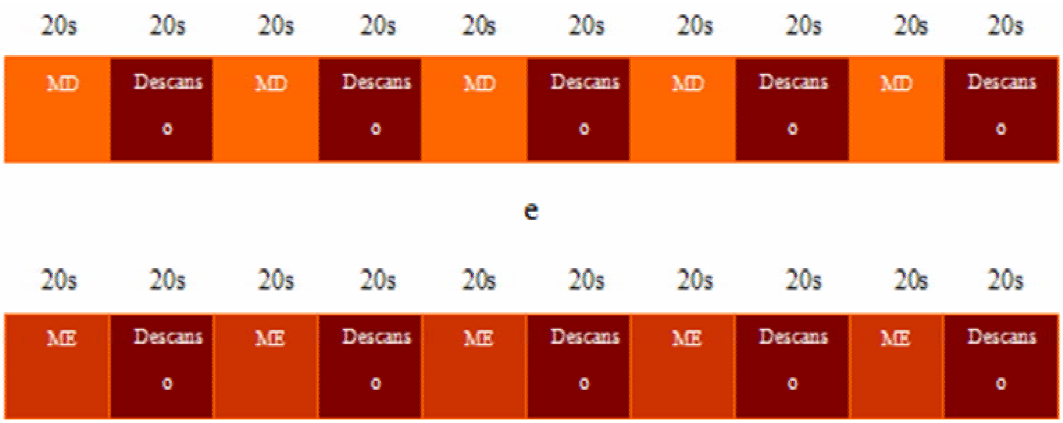


Figura 4 - Ilustração do desenho do paradigma somatosensorial, um paradigma em bloco tipo AB, alternando movimentação da mão direita ou esquerda (condição A), com descanso (controle B)

O estudo somatosensorial da face foi feito com um sistema de jatos de ar comprimido conduzido por mangueiras até uma estrutura maleável que permite o posicionamento de cada terminal próximo à pele (Zurc & Zurc, São Paulo - SP). Este sistema consiste em um mecanismo de controle de jatos de ar comprimido através de válvulas que por sua vez são controladas por um circuito eletrônico programável, que está associado a um *trigger* para coordenar o estímulo com a aquisição do dado, como já explicado e ilustrado anteriormente.

A programação de sincronização dos equipamentos e apresentação dos estímulos foram realizadas em Visual Basic v. 6.0 (Microsoft, Seattle, WA - EUA) com auxílio de módulo de precisão temporal e controle de dispositivos (Mabry Software, Inc,Stanwood, WA - EUA). Um total de seis terminais, três à direita e três à esquerda da face, era posicionado respeitando a distribuição trigeminal (ramos facial, maxilar e mandibular) com a extremidade distal do sistema de jato de ar (abertura de 3 mm de diâmetro) localizada até 1 cm da pele seguindo a ordem:

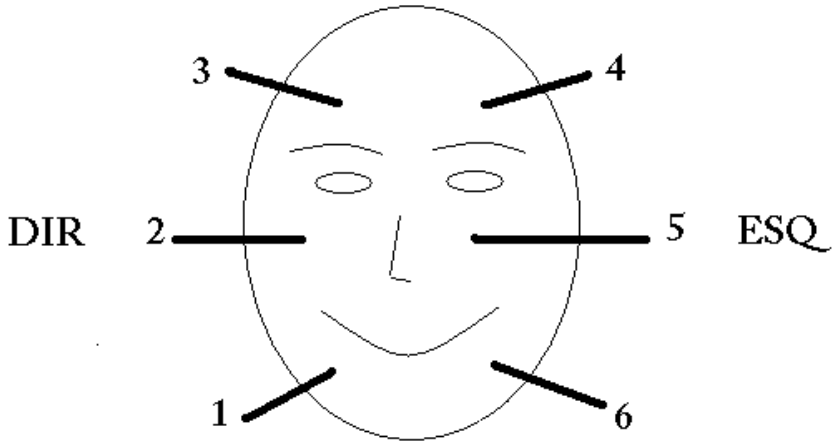


Figura 5 - Esquema da ordem dos disparos dos jatos de ar para estímulo somatosensorial da face

Os disparos tinham duração de 300 milisegundos, com intervalo de 100 milisegundos entre eles, seqüencialmente, segundo sentido ilustrado na figura 5, da

região maxilar direita, para a região maxilar esquerda da seguinte maneira: 123,123,123; 234,234,234; 345,345,345; 456,456,456; 561,561,561; 612,612,612, totalizando 54 disparos em 22 segundos. Desta maneira, cada localização foi estimulada nove vezes num período de 22 segundos. Este paradigma é uma modificação do esquema utilizado por Servos e colegas (Servos et al., 1998).

Um total de cinco ciclos foi programado para o experimento. Um ciclo consistiu de 28 segundos de repouso e 22 segundos de estímulo (figura 6).

O indivíduo era instruído a permanecer em repouso e manter os olhos fechados durante esta aquisição.

A duração desta aquisição foi de 4 minutos e 16 segundos, 8 segundos iniciais para estabilização do sinal, com número total de imagens de 2.976.

Figura 6 - Ilustração do desenho do paradigma somatosensorial da face através de jatos de ar

4.3.4.3 Paradigma de linguagem

A linguagem foi abordada com tarefas de produção de linguagem. Para isso foram realizadas duas séries com estudo de geração de palavras a partir de letras apresentadas visualmente (através de projeção em uma tela dentro da sala, vista por intermédio do próprio espelho da bobina de crânio).

Em uma das séries, o indivíduo era instruído a "pronunciar mentalmente" palavras que começassem com a letra apresentada, sem pronunciar em voz alta, durante o tempo que a letra estivesse projetada, constituindo exercício de ensaio

subvocal. As letras apresentadas foram A, R, S e C (Senhorini et al., 2006). Esta atividade foi contraposta a um controle simples, os participantes foram instruídos a não pensar em nada (evitar pensar em palavras) enquanto houvesse a projeção de asteriscos (figura 7). Este foi um experimento do tipo bloco AB, com duração de 2 minutos e 40 segundos, 8 segundos iniciais para estabilizar o sinal, e número total de imagens de 1.920.

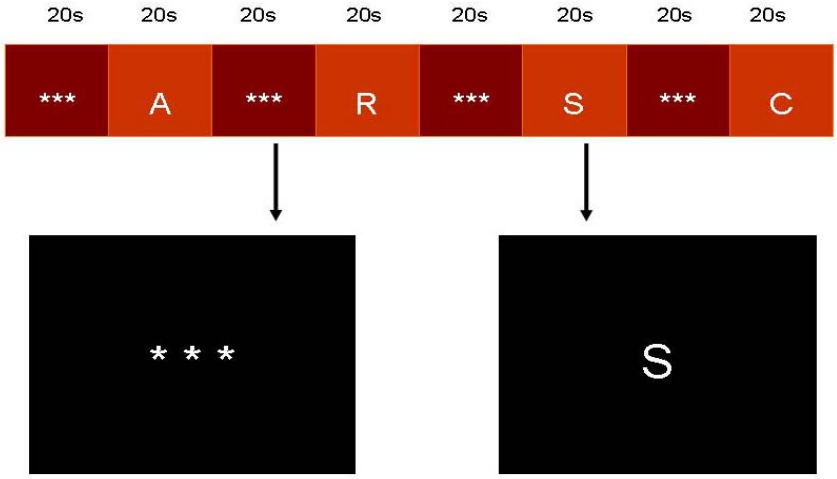


Figura 7 - Ilustração do desenho do paradigma de linguagem fluência verbal não falada

Na outra série, o indivíduo era instruído a pensar em uma palavra que começasse com a letra apresentada e a seguir falar em voz alta a palavra que pensou. Para esta série foi feita uma aquisição especial *compressed epi* (Amaro et al., 2002) com aquisição da imagem durando 2 segundos e intervalo de silêncio durando 2 segundos, de modo que a palavra fosse pronunciada durante o intervalo de silêncio. Esta tarefa é um estudo em bloco do tipo ABC. Foram apresentadas sete vezes seguidas a mesma letra (condição difícil – A), alternando com sete vezes letras diferentes (condição fácil – B) e com sete vezes a palavra "nada" (controle – C) (figura 8). As letras repetidas seguidamente (condição A) foram P, C e A. As letras alternadas a cada vez que apareciam foram: B, D, E, F, G, I, J, L, M, N, O, Q, R, S,

T, U, V e Z. Cada época teve duração de 28 segundos. A apresentação foi realizada através de programa em Visual Basic, sincronizada à aquisição através do trigger. As palavras foram gravadas através de microfone compatível com o ambiente magnético desenvolvido localmente (Zurc & Zurc – São Paulo - SP) e armazenadas em formato wav através de programa CoolEdit (Syntrillum Software Corporation, Phoenix, AZ - EUA).

Nas condições A e B, o participante foi instruído a não repetir a mesma palavra, ou usar nomes próprios, ou derivativos (por exemplo: casa, casinha, casarão). Caso não conseguisse se lembrar de nenhuma palavra, deveria dizer a palavra "PASSO". Seria sempre importante que fosse falada uma palavra, ou que se respondesse "PASSO".

O número total de imagens foi de 2.856 e o tempo de aquisição de 7 minutos e 56 segundos.

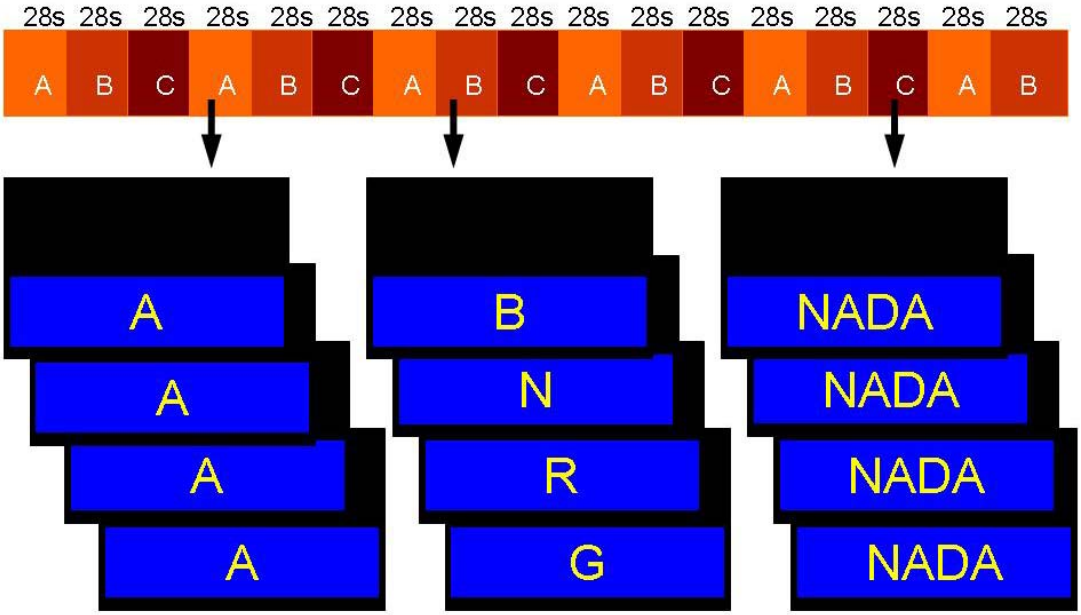


Figura 8 - Esquema ilustrando o desenho do paradigma de fluência verbal falada, um paradigma em bloco tipo ABC

4.3.4.4 Paradigma audiovisual

O estudo da visão e audição foi feito em conjunto de modo assíncrono, num paradigma em bloco paramétrico tipo ABC. Numa mesma série foram alternados blocos de uma cruz central (controle – C) com blocos de um tabuleiro de quadrados brancos e pretos piscando a velocidades variadas (2 Hz, 4 Hz e 8 Hz) com duração de 16 segundos cada (estímulo visual – A) (Ozus et al., 2001). Simultaneamente blocos com 24 segundos de estímulo auditivo de palavras, também apresentadas em diferentes freqüências (40, 80 e 120 palavras por minuto), eram apresentados compondo uma alternância assíncrona (estímulo auditivo – B). Os participantes eram orientados a fixar o olhar em uma cruz projetada no centro de uma tela semitransparente (a mesma utilizada no paradigma de linguagem). A condição A era apresentada como quadriculado em branco e preto, preenchendo área de 30 (vertical) e 12 (horizontal) graus do campo visual. Em todas as condições havia uma cruz com dimensões de 5 graus do campo visual, de cor branca, disposta no centro da tela (figura 9). A resolução espacial foi de 800 X 600 pontos.

O indivíduo era instruído quanto à dificuldade inerente ao ambiente ruidoso, que prejudicava a acurácia auditiva, devendo prestar o máximo de atenção para entender o que estava sendo dito. A seguinte instrução era dada: "Às vezes o senhor (a) só ouvirá palavras (com a cruz central), às vezes só verá o tabuleiro de xadrez e, às vezes, os dois acontecerão ao mesmo tempo". Após a realização da tarefa, era perguntado ao indivíduo se ele tinha ouvido e entendido as palavras e pedindo-lhe para repetir algumas delas.

O número total de imagens foi de 3.456 e tempo da seqüência foi de 4 minutos e 56 segundos (4 minutos e 48 segundos de aquisição e 8 segundos de aquisições pré-estabilização do sinal).

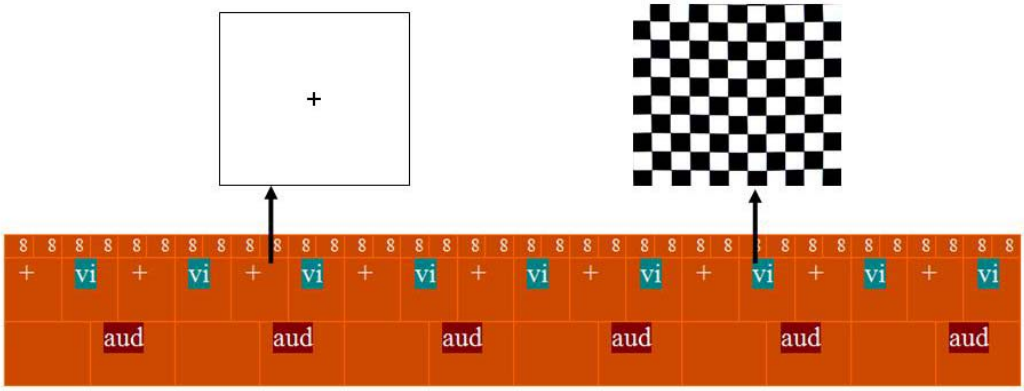


Figura 9 - Esquema ilustrando o desenho do paradigma audiovisual, também um desenho em bloco paramétrico tipo ABC ("+" = apresentação central de uma cruz; vi = apresentação do estímulo visual - tabuleiro piscando; aud = apresentação do estímulo auditivo - palavras)

4.3.4.5 Paradigma de memória

Finalmente, o estudo da memória foi baseado em uma tarefa de memória operacional do banco de dados do ICBM, um paradigma em bloco tipo AB, sendo o estímulo (A) constituído de figuras abstratas (apresentadas visualmente na tela), já conhecidas do indivíduo durante o treino realizado antes do exame, e o controle (B) composto por setas em diferentes posições.

No período em que eram apresentadas as figuras abstratas, o indivíduo deveria memorizar quais eram mostradas no período determinado entre a apresentação do círculo verde e do círculo vermelho e julgar se uma outra figura apresentada imediatamente após o círculo vermelho era ou não repetida das que foram apresentadas entre um círculo e o outro (figura 10). Caso fosse repetida,

deveria apertar o botão direito, e caso não, o esquerdo, sendo que não havia mais um retorno do desempenho para o indivíduo (como havia no treino, em que ele via um "certo" ou "errado" após cada ciclo).

Durante o período controle, o indivíduo deveria julgar o posicionamento das setas (direita, esquerda, cima e baixo), de forma a não fazer nada quando elas apontassem para cima ou para baixo, apertar o botão da direita quando elas apontassem para a direita, ou apertar o botão da esquerda quando elas apontassem para a esquerda.

O número total de imagens foi de 4.176, e a duração de 5 minutos e 56 segundos (8 segundos para estabilização do sinal, pré-início do estímulo).

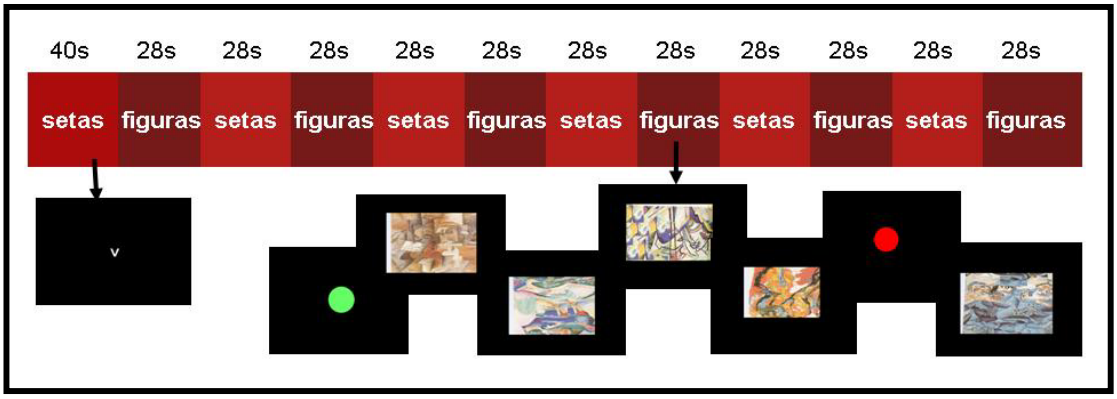


Figura 10 - Esquema ilustrando o desenho do paradigma de memória, um paradigma em bloco tipo AB

4.3.5 Dinâmica da exame de RMf

4.3.5.1 Entrevista com voluntários

Na chegada ao setor de ressonância magnética, no dia do exame, o indivíduo era levado a uma sala particular para entrevista, onde era novamente explicado como seria o exame, aplicado o consentimento informado, os questionários e testes

neuropsicológicos. Um texto pré-definido era sempre aplicado, para padronizar a explicação, como:

> "O/a senhor/senhora estará no interior da ressonância magnética e serão obtidas imagens do seu cérebro tanto em repouso, como durante a realização de tarefas simples. Serão realizados testes para avaliação da movimentação dos dedos, da capacidade de gerar palavras, da visão e da sensibilidade. Procure não mexer de forma alguma a cabeça, pois isso gera problemas no exame (...)".

O contato era sempre feito por, no máximo, duas pessoas, de maneira a manter o vínculo interpessoal necessário para adesão a todas as etapas do procedimento. Todos eram orientados a evitar ingestão de substâncias que potencialmente pudessem influenciar no efeito BOLD como cafeína e bebida alcoólica.

A seguir, os voluntários eram treinados para as tarefas: motora, fluência verbal e memória.

O treino motor era feito por período variável de até 2 minutos, de modo que eles realizassem o movimento de forma adequada.

O treino de fluência verbal era feito com uma apresentação Powerpoint (Microsoft Office, Microsoft, Seattle, WA - EUA) para cada uma das tarefas de geração de palavras, falada e não-falada. Para simulação da tarefa falada, foi feita uma apresentação com uma mostra de cinco letras (três delas sendo a mesma letra repetida, e duas outras letras diferentes) e a palavra "nada" duas vezes, sendo que a letra ou a palavra "nada" ficavam expostas por 2 segundos e havia um intervalo de dois segundos entre a aparição de cada uma delas possibilitando intervalo para a vocalização da palavra pensada, totalizando 28 segundos. O treino da fluência verbal não-falada era feito com a apresentação de três asteriscos que ficavam expostos durante 10 segundos. Durante essa apresentação os voluntários eram instruídos a não pensar em nada. Os arteriscos eram alternados com a apresentação de uma letra

(diferente daquela que seria usada na RM) que ficava exposta por mais 10 segundos, quando os voluntários eram instruídos a imaginar o maior número de palavras que começasse com aquela letra, sem falar em voz alta, e assim novamente outro ciclo, com asteriscos seguidos por uma nova letra, totalizando 40 segundos.

Finalmente a tarefa de memória era treinada com um programa especial (Superlab, Cedrus Corporation, San Pedro, EUA), em que o indivíduo era instruído a memorizar uma seqüência curta de figuras abstratas e checar se a figura apresentada a seguir era repetida da seqüência que ele acabara de ver ou não. Este treino podia durar até cerca de 10 minutos, de forma a certificar-se de que o indivíduo tinha entendido a tarefa. A cada bloco de figuras, o programa fornecia uma resposta se o indivíduo tinha acertado ou errado. O treinamento foi realizado num intervalo máximo de até uma hora antes do exame de RMf.

Nesse momento também se checava a necessidade de óculos para correção da visão e, se assim fosse, eles já eram preparados a partir de diversas lentes de graus variados que se encaixam em estrutura preparada totalmente com plástico, sem metal (adaptação realizada para estudos de RMf a partir de óculos comerciais).

A seguir, o indivíduo era encaminhado para entrevista da enfermagem e troca de roupa. Era recomendado que o participante procurasse esvaziar a bexiga urinária para evitar interferência durante o exame de RMf.

4.3.5.2 Posicionamento dos sujeitos

Inicialmente o indivíduo sentava-se na maca e posicionava o fone de ouvido de modo a sentir-se confortável, evitando colocar a haste na parte de trás da cabeça para que não incomodasse. Então ele era instruído a deitar-se e era feita a checagem da altura do espelho para proporcionar uma visão adequada da tela, posicionada

distalmente aos pés do indivíduo deitado. Acertada a posição, era feito o registro do ponto zero para deslocamento da mesa para o interior do equipamento (isocentro do magneto).

Os indivíduos eram instruídos a permanecer com a cabeça imóvel durante a realização do exame e um sistema de contenção leve, caracterizado por uma fita crepe na testa e almofadas laterais, era aplicado para contribuir na prevenção de movimento durante todo o experimento, propiciando boa imobilização do segmento cefálico, sem causar desconforto.

A seguir eram posicionados o microfone, a caixa de botão para resposta da tarefa de memória, as mangueiras do sistema de jatos de ar e um dispositivo pneumático para comunicação caso houvesse necessidade de interrupção do exame.

No próximo instante, movia-se a mesa de forma que o indivíduo chegasse ao local onde iria permanecer durante o exame (isocentro do magneto). Era verificado se a visualização das palavras na tela continuava adequada e simulada a realização da tarefa motora na posição deitada. Eram, então, conectadas as mangueiras do sistema de jatos de ar, desligada a luz e a ventilação do interior do tubo e tampado o relógio do magneto, para não permitir que o indivíduo pudesse visualizar o tempo das seqüências.

Finalmente, após checar se tudo estava bem (também como forma de averiguar claustrofobia), o pesquisador saía da sala do magneto para a sala de comando.

Na sala de comando eram preparados os demais instrumentos de interação: computador para apresentação de estímulos, *trigger*, válvulas do sistema de jatos de ar, projetor multimídia e caixas de som.

As instruções a respeito do exame eram transmitidas via sistema de comunicação do fabricante (microfone e alto falantes). As instruções eram lidas de um texto padronizado de maneira a evitar variações que pudessem influenciar nos resultados. Era também necessário checar o funcionamento do microfone utilizado para gravar a resposta vocal do participante (frase simples) e dos fones de ouvido (tocando-se uma música) com teste do balanço de intensidade direito-esquerda.

4.3.5.3 Realização do exame

As seqüências foram aleatorizadas, embora tenha havido um predomínio de tarefas de alta complexidade no início do exame e de baixa complexidade no término do exame.

Foram adquiridas pelo menos 12 seqüências para cada indivíduo. Caso houvesse algum problema durante alguma aquisição (movimento, artefatos, perda de imagem), esta poderia ser repetida, sendo que no total o máximo de aquisições inteiras foi de 15.

Depois de terminado o exame, o paciente respondia os questionários finais.

4.4 Análise

4.4.1 Armazenamento de imagens

Após o término do exame as imagens eram transferidas para um computador com sistema operacional Linux (Debian GNU/Linux), onde seriam armazenadas na sua forma original e posteriormente pós-processadas. Eram também feitas cópias dos

dados brutos em disco compacto (CD – *compact disc* e/ou DVD- *digital versatile disc*) e disco Magneto Óptico (MO).

4.4.2 Análise dos dados estruturais

As imagens estruturais foram avaliadas por radiologista com pelo menos 8 anos de especialização em radiologia e 5 anos de subespecialização em neuroradiologia. Os indivíduos com alterações julgadas por este como não representativas de variações comuns para faixa etária ou variações anatômicas foram excluídos. Os demais achados são relatados de forma descritiva.

4.4.3 Análise dos dados de RMf

Os dados funcionais foram pós-processados em diversas etapas.

Primeiramente, as imagens foram renumeradas e convertidas para o formato *analyze*.

Em seguida, as imagens coletadas foram analisadas através do software XBAM - *Brain Activation Mapping* (Brammer et al., 1997). O pré-processamento das imagens incluiu correção de movimentos e correção por histórico de spin. A correção por tempo de aquisição de slices foi efetuada na especificação da curva esperada da resposta hemodinâmica (HRF), inerente à análise de ativação cerebral (*general linear model* - GLM). Os testes estatísticos nos níveis individual, grupo e comparações com dados comportamentais foram efetuados não-parametricamente através de permutações.

4.4.3.1 Análise dos dados individuais (IBAM)

Os dados foram inicialmente processados para minimizar artefatos relacionados à movimentação do indivíduo durante a aquisição das imagens (Bullmore et al., 1999a). Um volume 3D proveniente da intensidade média de cada *voxel* de todo experimento foi calculado e usado como modelo. A imagem 3D volumétrica em cada ponto no tempo foi realinhada para este modelo através da combinação de rotações (sobre os eixos x, y e z) e translações (nos eixos x, y e z) que maximizam a correlação entre as intensidades de imagens da volumetria em questão e o modelo. Após o realinhamento, os dados foram então suavizados espacialmente usando um filtro gaussiano bidimensional (FWHM 5 mm) para aumentar a razão sinal – ruído das imagens.

As respostas em cada *voxel* foram analisadas através de uma regressão linear (GLM) destes dados com preditores obtidos através da convolução de cada vetor de contraste com duas funções de Poisson, parametrizando o atraso hemodinâmico em 4 e 8 segundos respectivamente (Bullmore et al., 2001). A distribuição dos coeficientes do modelo, sob hipótese nula de nenhum efeito experimental, foi então obtida através de permutações (20.000 vezes) no domínio wavelet (Bullmore et al., 2001). Este procedimento visa à incorporação da correlação serial dos resíduos do modelo, resultando em testes estatísticos mais robustos. Este sistema de análise possui um excelente controle dos erros tipo I em dados de ressonância magnética funcional em uma grande variedade de equipamentos (Bullmore et al., 2001). Testes estatísticos para qualquer contraste de parâmetros do modelo podem então ser realizados, utilizando os valores críticos da distribuição obtida através das permutações.

No entanto, o ajuste do modelo de regressão é realizado usando os procedimentos sugeridos por Friman e colegas (Friman et al., 2003). Esses procedimentos incluem restrições no espaço paramétrico do modelo, de forma a obter resultados fisiologicamente plausíveis. A medida de adequação do ajuste consiste na razão entre soma dos quadrados dos erros de um modelo tendo somente a constante (média) como variável preditora e a soma dos quadrados dos erros obtidos considerando-se as variáveis preditoras hemodinâmicas (SSQratio). Esta estatística é semelhante à estatística F tradicional, mas a distribuição é corrigida pela correlação serial dos resíduos. A detecção dos *voxels* ativados é extendida a partir do *voxel* no nível de *clusters* de ativação utilizando o método descrito em detalhes por Bullmore et al (Bullmore et al., 1999b). Para mensurar o tamanho do efeito BOLD, foi calculada a diferença entre os valores máximo e mínimo do modelo ajustado, expresso na unidade de porcentagem de variação da intensidade do sinal.

Baseando-se nessas análises, foram então construídos mapas de ativação com limiares de p-valor 0,05 no nível de *voxel* e p-valor de 0,01 no nível de *cluster*.

4.4.3.2 Análise de grupos (TBAM / GBAM)

Os mapas de SSQratio observados e permutados para cada indivíduo, assim como os mapas de tamanho do efeito BOLD, são transformados para o espaço padrão de Talairach e Tornoux (Talairach e Tournoux, 1988) usando os dois estágios do procedimento de deformação/distorção descrito em detalhe em Brammer et al (Brammer et al., 1997). No espaço descrito por Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1988), a referência para o eixo z (supero-inferior, positivo superior) é o plano bicomissural, para o eixo y (antero-posterior, positivo anterior) é o limite inferior da comissura anterior e para o eixo x (esquerdo-direito, positivo direito) é a

foice inter-hemisférica, sendo um ponto descrito pela distância em milímetros destas referências anatômicas, precedido do sinal - ou + conforme situados em posição inferior, posterior e à esquerda (coordenadas negativas) ou superior, anterior e à direita (coordenadas positivas).

Para cada indivíduo, primeiramente obtém-se uma imagem de intensidade BOLD média ao longo do experimento. Em seguida, calculam-se os parâmetros de distorção desta imagem para a respectiva imagem estrutural do indivíduo. O segundo estágio envolve a obtenção dos parâmetros de distorção da imagem estrutural para o espaço de Talairach. Os mapas da SSQratio e do tamanho de efeito BOLD são então transformados para o espaço Talairach usando os parâmetros obtidos nesses dois estágios. Os mapas de ativação de grupo são obtidos através de testes sobre a mediana do SSQratio, *voxel* a *voxel* (a mediana é usada para minimizar efeitos de *outliers*). A distribuição da mediana do SSQratio é obtida a partir dos dados permutados, podendo ser utilizada para a o cálculo dos limiares dos mapas de ativação de grupos em qualquer taxa de erro tipo I desejado.

Dois tipos de imagem paramétrica ("mapa de atividade") são produzidos: nível de *voxel* ou nível de *cluster*. O primeiro leva em conta apenas a estatística decorrente da análise de cada *voxel* isoladamente, considerando a comparação múltipla. O segundo produz imagem cuja probabilidade de atividade está relacionada à proximidade entre *voxels* ativados, de maneira que a *massa* total (valor de SSQ envolvido) da vizinhança é utilizada como parâmetro estatístico. Mapas são produzidos com limiares de forma a produzir menos que um *cluster* resultante de erro tipo I esperado por cérebro.

4.4.3.3 Análise de correlação comportamental (BBAM)

Quando medidas individuais comportamentais/desempenho foram disponíveis, uma análise de correlação foi realizada entre o SSQratio de cada indivíduo e os dados comportamentais. O método primeiramente calcula o coeficiente de correlação linear de Pearson entre o comportamento observado e o SSQratio e em seguida obtém a distribuição nula dos coeficientes de correlação permutando os dados (50.000x). Os mapas de *voxel* são limiarizados para *voxels* e *clusters* em que os coeficientes de correlação são significativos, em acordo com nível de erro tipo I desejado no nível de *voxel* ou *cluster*.

Nos nossos dados utilizamos um limiar de p-valor de 0,05 ao nível de *voxel* e p-valor de 0,01 no nível de *cluster*.

4.4.3.4 Análise da variabilidade individual

A análise da variabilidade individual foi feita a partir do mapa gerado na análise IBAM, ou seja, com *voxels* coloridos representando aqueles com efeito BOLD positivo no nível estatístico pré-determinado ($p \leq 0,05$) nas imagens do próprio indivíduo (e não transportadas para um espaço padrão de coordenadas).

As áreas foram classificadas anatomicamente, baseadas no WFU PickAtlas (Maldjian et al., 2003) por radiologista com pelo oito anos desde a subespecialização em neuroradiologia.

Os seguintes critérios foram utilizados para orientação:

- para considerar se o voxel está dentro ou fora do crânio: se o número de *voxels* dentro for ≥ ele está dentro. O mesmo critério aplica-se para a luz dos vasos intracranianos;

- regiões de artefato de susceptibilidade magnética intensa (seios frontal e esfenoidal), considerar que até uma imagem acima na mesma direção não é ativação e no caso da mastóide, onde há artefato mas ele é menos intenso, só até acabar o artefato;
- para definir ativações junto à linha mediana: se não for possível definir se está à direita ou esquerda, marcar os dois;
- para definir bordo do ventrículo: se tiver a forma do ventrículo, considerar como ventricular. Nas extremidades anterior e posterior, considerar o critério de onde tiver maior número de *voxels*. Na região acima do tálamo, se estiver um corte acima, considerar como tálamo;
- cerebelo superior (e vermis) é acima do pedúnculo cerebelar médio;
- cerebelo inferior (e vermis) é no nível do pedúnculo cerebelar médio e abaixo;
- considerar o sulco intraparietal para definir limite do parietal, não apenas as imagens do wfu_atlas;
- se a primeira e última imagens forem menos da metade da penúltima, não considerar.

Cada região foi assinalada com atividade ausente ou presente utilizando um programa especialmente desenvolvido em plataforma R (v. 2.5.0) de maneira que o resultado era arquivado digitalmente e de acordo com a nomenclatura adotada.

4.4.3.5 Análise da variação do sinal BOLD

A variabilidade da porcentagem do sinal BOLD em quatro regiões escolhidas de acordo com freqüência e importância para cada paradigma foi avaliada a partir das imagens de grupo e os valores de média e desvio padrão anotados.

4.4.4 Estatística

Inicialmente, as variáveis demográficas foram analisadas descritivamente. Para as variáveis quantitativas foram obtidos os valores mínimos, máximos, médios e desvios padrões, quando apropriado.

Para correlação das variáveis demográficas e comportamentais, foi utilizado o coeficiente de correlação linear de Pearson.

Para testar diferenças de desempenho em diferentes subgrupos, foi utilizado o teste-t bicaudal.

O nível de significância estatística adotado foi de 5%, exceto nas análises de *cluster*, em que foi adotado o nível 1%. Os valores entre 5% e 10% foram considerados como tendência nos dados.

4.4.5 Formação do banco de dados

As informações geradas a partir deste banco são utilizadas para alimentar o programa de auxílio à decisão (Ricardo Zorzetto Vêncio – Tese de doutorado – título: *Análise estatística na interpretação de imagens: microarranjos de DNA e Ressonância Magnética funcional, programa interunidades de doutorado em bioinformática*, páginas 54 a 63, Instituto de Matemática e Estatística - Universidade

de São Paulo, 2006) que utiliza o arcabouço da estatística Bayesiana para calcular a freqüência de atividade de cada área cerebral nas condições de cada paradigma testado e fornece informação a respeito de resultados em um indivíduo na forma de afirmações probabilísticas de simples compreensão para o clínico.

5 Resultados

5.1 Casuística

O número total de questionários preenchidos foi de 295 (figura 11). Destes, 118 voluntários foram excluídos por doença ou uso de medicação. Seis indivíduos manifestaram, entre o preenchimento do questionário e contato telefônico não ter mais interesse ou disponibilidade para realizar o exame. Ausência de dados suficientes para estabelecer contato ocorreu em 17 candidatos. Contra-indicações técnicas impediram a realização do exame em 11 indivíduos. Dois indivíduos não compareceram após duas tentativas de agendamento. Um indivíduo foi vítima de morte violenta entre o preenchimento do questionário e o contato telefônico. Duas pessoas chegaram ao serviço e foram excluídas antes ou no início do exame: uma por claustrofobia não conhecida antes e outra por trauma crânio-encefálico não relatado anteriormente.

Finalmente, dos 132 questionários restantes, 70 pessoas realizaram o exame, permanecendo os demais disponíveis para serem chamados. Seis foram excluídas: quatro por identificação de lesão estrutural e duas por resultado acima do limite da normalidade pelo questionário de Beck, dado que, apesar do teste não ser diagnóstico de depressão, a ausência de uma consulta adequada impossibilita excluir este diagnóstico, sendo considerado o último item dos critérios de exclusão: qualquer outra condição que na opinião do investigador responsável torne problemática a inclusão do paciente em um ensaio desta natureza. Ainda, foram feitas algumas exclusões seletivas, apenas em determinadas tarefas. Para fluência verbal, foi excluída uma pessoa porque morou 10 anos em país de língua inglesa. Para a tarefa audiovisual foram excluídas três pessoas por suspeita de déficit auditivo durante a

realização do exame. Finalmente, as séries não completadas aconteceram por problemas técnicos, como dados brutos (número de imagens de RM) incompletos ou porque o aparelho parou no meio do exame e o paciente não pode retornar para repetir o exame (33 séries).

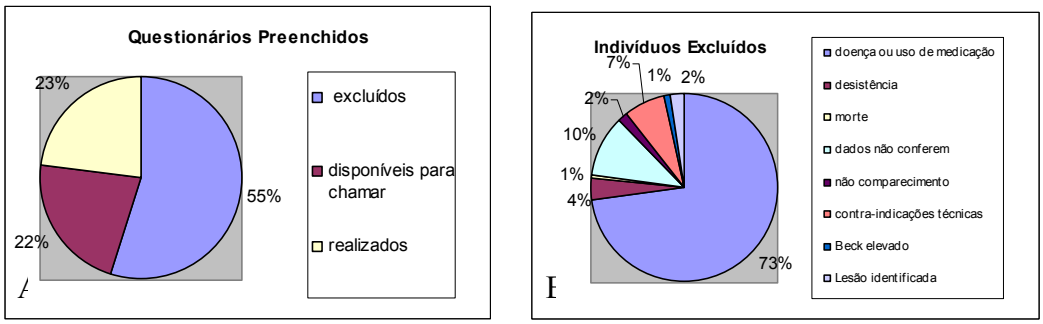


Figura 11- Distribuição do seguimento dado aos questionários preenchidos (A) e motivo de exclusão dos indivíduos (B)

Das 64 pessoas incluídas, 36 foram do sexo feminino e 28 do sexo masculino. A idade média da amostra foi de 38 anos, variando de 18 a 64 anos. A distribuição por faixa etária resultou em 18 indivíduos entre 18 e 29 anos, 18 entre 30 e 39 anos, 19 entre 40 e 49 anos e nove acima de 50 anos (figura 12) (tabela 17 do anexo X).

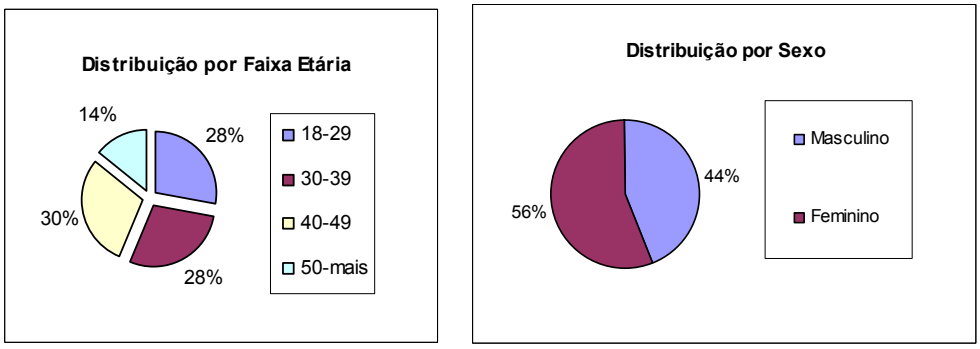


Figura 12 - Distribuição percentual da amostra por faixa etária e sexo

O nível de escolaridade variou de fundamental I completo até pós-graduação incompleta (figura 13). Com escolaridade máxima no nível fundamental foram 12 pessoas, sete com fundamental I completo, uma com fundamental II incompleto e quatro com fundamental completo. Com escolaridade máxima no nível médio foram

21 pessoas, seis com ensino médio incompleto e 15 com ensino médio completo. Finalmente, acima do ensino médio foram 31 pessoas, 13 com ensino superior incompleto, 16 com ensino superior completo e duas com pós-graduação incompleta. A média de anos de estudo foi de 11,7 anos, com desvio padrão de 3,6 anos.

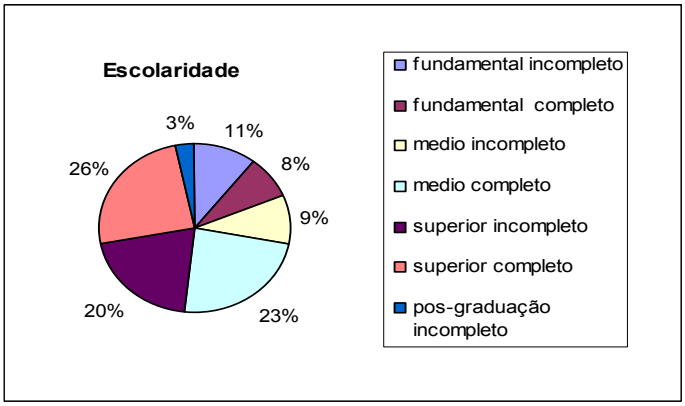


Figura 13- Distribuição percentual da amostra por escolaridade

Quanto à profissão que os indivíduos desempenham, a mais comum foi de estudante (10 indivíduos), seguida de comerciante (nove indivíduos), dona de casa (seis), profissional do ensino (cinco), trabalhador doméstico (quatro), administrador, auxiliar administrativo, cozinheira, enfermeiro, policial e técnico em informática e em enfermagem (cada um com dois). Por último, as seguintes profissões tiveram apenas um representante de cada: advogado, agente de organização escolar, biomédico, biólogo, consultor, coordenador de segurança, costureira, economista, encanador, mecânico, médico, pedreiro, pesquisador, servente e técnico em laboratório.

O nível sócio-econômico classificado conforme os critérios da ABA-ABIPEME foi de nenhum indivíduo classe A, 22 indivíduos classe B, 28 indivíduos classe C, 13 indivíduos classe D e um indivíduo classe E (figura 14).

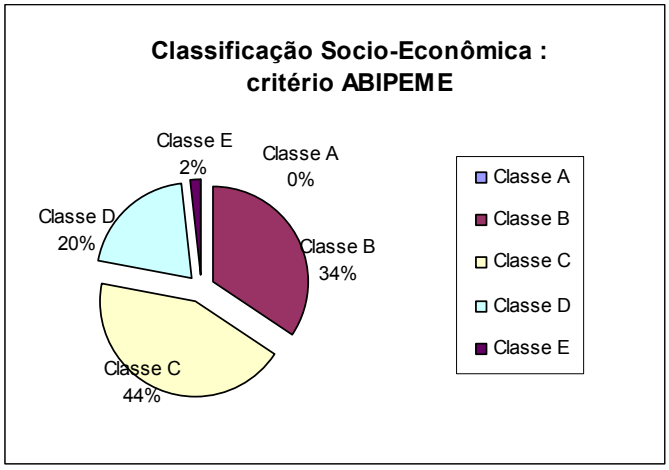


Figura 14 - Distribuição da amostra segundo critério ABA-ABIPEME de classificação sócio-econômica

A avaliação de lateralidade revelou um índice de lateralidade (I.L.) médio de 0,64, sendo 57 pessoas destras (I.L. > zero) e sete canhotas (I.L. < zero) (figura 15).

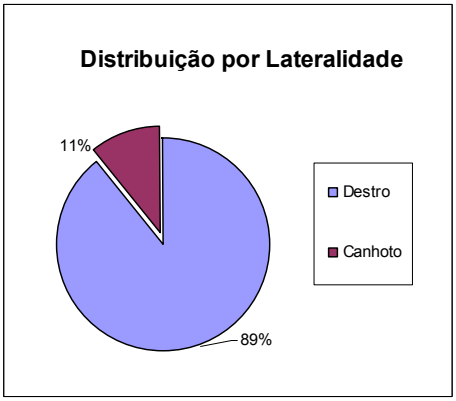


Figura 15 - Distribuição da amostra por lateralidade

Correlacionando-se as variáveis classe sócio-econômica, escolaridade (anos de estudo), índice de lateralidade, sexo e idade, observamos apenas correlação entre escolaridade com a classe sócio-econômica e com a idade. A análise de correlação entre classe sócio-econômica e escolaridade mostrou correlação positiva ($R=0,683$; $p<0,001$) (figura 16) e a correlação entre idade e escolaridade (figura 17) mostrou

uma correlação negativa (R=-0,304; p=0,015). Houve ainda tendência de correlação entre a idade e o índice de lateralidade (R=0,219; p=0,083).

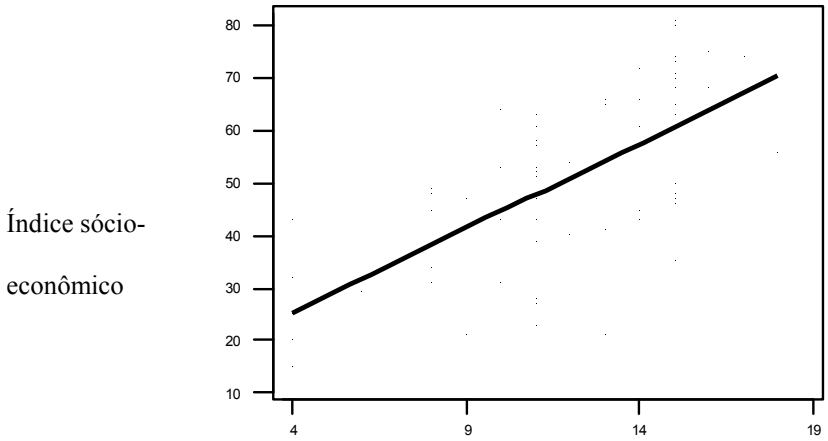


Figura 16 - Gráfico mostrando a correlação (positiva) entre classe sócio-econômica (ABA-ABIPEME) e escolaridade (R=0,683; p<0,001)

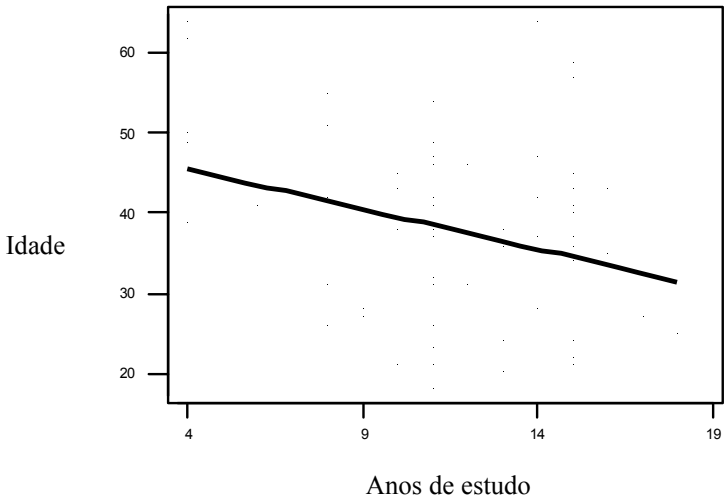


Figura 17 - Gráfico mostrando a correlação (negativa) entre idade e escolaridade (anos de estudo) (R=-0,304; p=0,015)

Não houve evidência de diferença de médias de escolaridade (T=-1,120; p=0,265), nem de classificação sócio-econômica (T=-0,420; p=0,674), nem de idade

(T=1,150; p=0,257) e nem de índice de lateralidade (T=0,290; p=0,771) entre os sexos. Não houve evidência de diferença de médias de escolaridade (T=0,040; p=0,970), nem de índice sócio-econômico (T=0,630; p=0,551), nem de idade (T=1,410; p=0,191) entre destros e canhotos. Também não houve evidência de correlação entre classificação sócio-econômica e índice de lateralidade (R=-0,083; p=0,515) ou entre classificação sócio-econômica e idade (R=-0,207; p= 0,101).

O tempo médio de exame foi de 105 minutos, variando de 80 a 180 minutos. Os principais fatores de demora foram problemas técnicos que determinavam necessidade de repetição de sequências ou falhas de operação expontâneas e imprevisíveis do aparelho, sendo necessário reinicializar o estudo. Sessenta e uma seqüências foram perdidas por problemas técnicos, sendo que trinta e três não puderam ser refeitas.

No questionário final realizado logo após o término do exame, 44 pessoas responderam que voltariam para repetir o exame, caso fosse necessário. Outras 14 pessoas também responderam que voltariam, porém hesitaram mais que 2 segundos para responder. Quatro pessoas responderam que não voltariam, sendo e o tempo de examo delas foi de 90, 120, 120 e 150minutos. Duas pessoas não responderam o questionário.

Quanto a como se sentiu de forma geral durante o exame, a resposta mais freqüente foi “bem” (17 pessoas), seguida de “tranqüilo/a” (11 pessoas), “normal” (seis pessoas), “bem, porém incômodo do barulho” (cinco pessoas), “desconfortável pelo espaço” (quatro pessoas), “ansioso/a” (quatro), “curioso/a” (três), “cansado/a” (três), “bem, porém com fome” (duas), “com dor” (duas), “bem e confiante” (duas),

"nervosa" (uma), "apavorada" (uma) e finalmente "pouco confusa, porém bem" (uma).

Em relação à dificuldade para realização das tarefas de RMf, a tarefa de memória foi considerada a mais difícil por 36 indivíduos (58%), a fluência verbal falada foi considerada a mais difícil por 17 indivíduos (27%), a tarefa audiovisual por cinco indivíduos (8%), a tarefa motora por um indivíduo (2%), a tarefa de fluência verbal não-falada por um indivíduo (2%) e nenhuma tarefa foi considerada difícil por duas pessoas (3%).

Em respeito à sensação desconfortável ou dor que o indivíduo tenha sentido durante o exame, metade respondeu que não teve dor (31 pessoas) e metade, que teve. Quando pedido para quantificar a dor, sendo 0 sem dor e 10 a dor máxima, os que relataram dor quantificaram-na em 1 (três pessoas), 2 (três pessoas), 3 (sete pessoas), 4 (quatro pessoas), 5 (quatro pessoas), 5,5 (uma pessoa), 6 (quatro pessoas), 6,5 (duas pessoa), 7 (uma pessoa), 8,5 (uma pessoa) e 9 (uma pessoa). Os locais mais comuns de dor foram o pescoço e as costas, além de dor relacionada ao fone de ouvido. Não houve correlação entre a dor referida e o tempo de duração do exame (R=0,010; p=0,993).

5.2 Questionários neuropsicológicos

A avaliação do inventário para depressão de Beck teve uma média de 7,8 pontos (tabela 1), com desvio padrão de 5,6 pontos, pontuação mínima de 0 e máxima de 20 (anexo Y).

O inventário de ansiedade traço-estado teve uma média de 38,9 pontos, com desvio padrão de 9,6 pontos, mínimo de 22 e máximo de 69 na avaliação de traço e uma média de 35,7 pontos com desvio padrão de 8,2, mínimo de 24 e máximo de 56 na avaliação de estado (anexo Y).

Tabela 1 – Tabela mostrando a média, máxima, mínima e desvio padrão dos resultados dos questionários de depressão (Beck) e ansiedade traço-estado (IDATE-T e IDATE-E)

	Questionário de depressão - Beck	**IDATE-T**	**IDATE-E**
Média	7,8	38,9	35,7
Máximo	20	69	56
Mínimo	0	22	24
Desvio padrão	5,6	9,6	8,2

O questionário emocional VAMS mostrou redução na ansiedade entre o questionário preenchido antes da realização do exame de RMf e o preenchido após (T=3,520; p=0,001) (tabela 2). Os critérios de sedação física e mental não tiveram alteração significativa (T=-0,310; p=0,755 e T=-0,930; p=0,354, respectivamente). Houve tendência de redução nos fatores outros (T=1,980; p=0,051).

Tabela 2 – Variação do questionário de avaliação emocional (VAMS) antes (pré) e depois (pós) da realização do exame de RMf

Fator	**Pré**	**Pós**
ansiedade*	9,83	7,70
sedação física	17,23	17,58
sedação mental	4,73	5,06
outros**	8,39	7,48

*p=0,001
**p=0,051

Os demais testes, devido a problemas técnicos usualmente relacionados a pouca disponibilidade de retorno das pessoas, foram colhidos apenas em parte da amostra (39 pessoas). Os resultados apresentados são relativos a esses indivíduos (tabela 18 do anexo Y).

O inventário de mini-exame do estado mental teve média de 27,3 pontos, com desvio padrão de 2,04 pontos, mínimo de 23 e máximo de 30. Ao se dividir a amostra em subgrupos em relação à escolaridade, o grupo com quatro anos de estudo teve média de 26,4, o grupo com cinco a oito anos de estudo teve média de 25,8, o grupo de nove a onze anos, 26,8 e o grupo acima de onze anos, 28,4.

O inventário de memória verbal e aprendizagem (teste de memória verbal de Rey) apresentou, na avaliação da primeira leitura, média de 6,15 palavras, com desvio padrão de 1,84 palavras, mínimo de três e máximo de 10 palavras. Na avaliação da segunda leitura a média foi de oito palavras com desvio padrão de 2,55 palavras, mínimo de quatro e máximo de 13 palavras. Na terceira leitura, a média foi de 9,85 palavras com desvio padrão de 2,67 palavras, mínimo de três e máximo de 15 palavras. Na quarta leitura, a média obtida foi de 10,33 palavras, desvio padrão de 2,40 palavras, mínimo de cinco e máximo de 15 palavras. Finalmente, na avaliação da quinta leitura a média foi de 11,13 palavras, o desvio padrão 2,54 palavras, mínimo de três e máximo de 15 palavras. Na apresentação da lista de interferência a retenção de palavras apresentou média de 4,82 palavras, desvio padrão de 2,02 palavras, mínimo de zero e máximo de nove palavras. Na evocação tardia, a média de palavras foi de 9,59, o desvio padrão de 2,68 palavras, o mínimo de 5 palavras e o máximo de 15 palavras. No teste de evocação tardia 30 minutos após a leitura da lista de interferência, os resultados apontam média de 9,28 palavras, desvio padrão de

3,02 palavras, mínimo de quatro e máximo de 14 palavras. Finalmente na lista de reconhecimento a média foi de 13,32 palavras o desvio padrão de 2,35 palavras, o mínimo de três e o máximo de 15 palavras.

A investigação da memória de curto prazo e operacional feita através do subteste de dígitos da escala de inteligência para adultos Weschler (Wais III) apresentou no teste de evocação em ordem direta a média foi de 7,08 números, o desvio padrão de 1,99 números, mínimo de três e máximo de 12 números. Na ordem inversa a média foi de 4,74 números, o desvio padrão 1,68 números, mínimo de dois e máximo de nove números. A média do total (soma dos números na ordem direta com os pontos da ordem inversa) foi de 11,82 números, o desvio padrão de 3,32 números, mínimo de seis e máximo de 21 números.

No teste de fluência verbal por associação semântica a média foi de 18,15 animais, o desvio padrão de 4,64 animais, mínimo de oito e máximo de 25 animais.

No teste de símbolos (*Symbol Digities Modalities test*) para avaliação da atenção complexa e velocidade psicomotora, a média de relacionamentos corretos foi de 48,92 acertos, o desvio padrão de 20,10 acertos, mínimo de 14 e máximo de 110 acertos A média de erros foi de 0,36, o desvio padrão de 1,33 erros, mínimo de zero e máximo de oito erros.

A avaliação das funções executivas através do teste de trilhas apresentou na medição de tempos da parte A, média de 54,05 segundos, desvio padrão de 21,62 segundos, mínimo de 25 e máximo de 104 segundos. Ainda, na parte A do teste, a avaliação dos erros de ligação cometidos teve média de 0,03 erros, desvio padrão de 0,16 erros, mínimo de zero e máximo de um erro. Na parte B a média foi de 108,28 segundos, o desvio padrão de 64,85 segundos, mínimo de zero segundos e máximo

de 300 segundos. A média de erros cometidos na parte B foi de 0,28 erros, o desvio padrão de 0,66 erros, mínimo de zero e máximo de dois erros.

O teste de Stroop para avaliação de funções cognitivas apresentou na primeira parte (retângulos coloridos) média de 19,90 segundos, desvio padrão de 8,97 segundos, mínimo de 10 e máximo de 50 segundos. A média de erros nesta parte foi de 0,28 erros, o desvio padrão de 1,47 erros, mínimo de zero e máximo de nove erros. Na segunda parte (palavras diversas coloridas), a média de tempo foi de 23,87 segundos, o desvio padrão de 10,08 segundos, o mínimo de 13 e o máximo de 58 segundos. A média dos erros cometidos nesta segunda parte foi de 0,03 erros, o desvio padrão de 0,16 erros, o mínimo de zero e máximo de 1 erro. Os tempos, na terceira parte (nomes de cores pintados com outras cores), tiveram média de 37,85 segundos, desvio padrão de 22,27 segundos mínimo de 17 e máximo de 122 segundos. Ainda, na terceira parte a média de erros foi de 0,54 erros, desvio padrão de 1,07 erros, mínimo de zero e máximo de quatro erros.

5.3 Ressonância Magnética

5.3.1 Controle de qualidade

A avaliação da intensidade de sinal nas imagens de RMf dos indivíduos dessa amostra resultou em valor médio de 1264 unidades arbitrárias (U.A.), variando de 897 a 1560 U.A., com desvio padrão de 164 U.A. (figura 18 e tabela 3). A avaliação da flutuação de ruído nas imagens de RMf dos indivíduos teve valor médio de 5,9, variando de 3 a 12, com desvio padrão de 1,8 e o sinal fantasma máximo foi de 83 em média, variando de 22 a 288, com desvio padrão de 59. A avaliação da relação sinal/fantasma (artefato de fantasma "Nyquist") nas imagens de RMf dos indivíduos dessa amostra resultou em um valor médio de 22, variando de cinco a 56, com desvio padrão de 13. A aferição da relação sinal/flutuação de ruído nas mesmas imagens mostrou um valor médio de 228, variando de 96 a 447, com desvio padrão de 63 (figura 19 e tabela 3).

A mesma avaliação feita no fantoma usado para controle da qualidade da imagem nas mesmas datas resultou em intensidade de sinal média de 2341 U.A., variando de 1802 a 2721 U.A., com desvio padrão de 279 U.A. (figura 18 e tabela 3); flutuação de ruído com média de 3,7, variando de dois a nove, com desvio padrão de 0,9; sinal fantasma máximo com média de 57, variando de 21 a 85, com desvio padrão de 14,7; relação sinal/fantasma média de 47, variando de 30 a 11, com desvio padrão de 14; e relação sinal/flutuação de ruído, média de 647, variando de 282 a 1224, com desvio padrão de 135 (figura 19 e tabela 3).

Tabela 3 - Valores de intensidade de sinal, de sinal fantasma máximo, de flutuação de ruído, de relação sinal/"fantasma máximo" e relação sinal/flutuação do ruído no fantoma usado para controle de qualidade do aparelho de RM e nos indivíduos que realizaram RMf, nos mesmos dias

	Sinal indiv	Sinal fant	F.max indiv	F.max fant	DP rui indiv	DP rui fant	RSF indiv	RSF fant	RSR indiv	RSR fant
Média	1264	2341	83	57	5,9	3,7	22,3	46,6	227,7	646,6
Mínimo	897	1802	22	21	3	2	5,0	30,0	96,0	281,5
Máximo	1560	2721	288	85	12	9	55,9	111,5	447,3	1223,7
Desvio padrão	164	279	59	14,7	1,8	0,9	12,5	13,9	62,7	135,2

RSF – relação intensidade de sinal/intensidade sinal fantasma máximo
RSR – relação intensidade de sinal/intensidade de ruído
indiv – nos indivíduos
fant – no fantoma
F.Max – artefato de fantasma máximo
DP rui – flutuação de ruido

Houve correlação entre a variação de sinal dos indivíduos e a do fantoma (R=0,717; p<0,001) (figura 18).

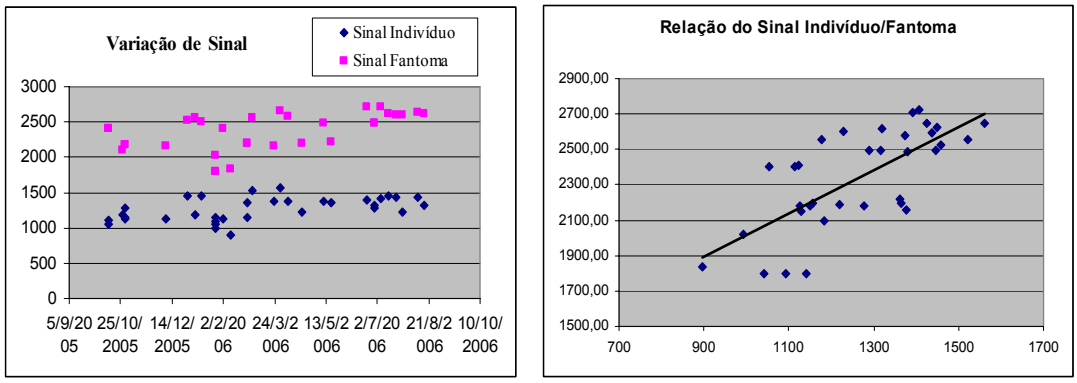
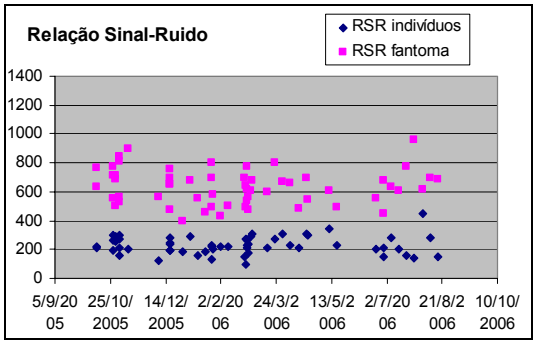


Figura 18 - Variação no tempo da intensidade de sinal nos indivíduos que realizaram exame de RMf e no fantoma utilizado para controle de qualidade e correlação entre eles

Não houve correlação entre a variação sinal/flutuação de ruído (R=-0,131; p=0,460), nem entre a relação sinal/fantasma (R=-0,047; p=0,791) dos indivíduos e do fantoma.



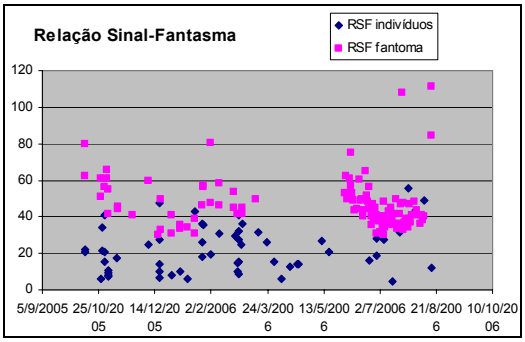


Figura 19 - Variação no tempo da relação sinal/ "fantasma máximo" (RSF) e variação da relação de intensidade de sinal/flutuação de ruído (RSR) nos indivíduos que realizaram exame de RMf e no fantoma utilizado para controle de qualidade

5.3.2 Ressonância Magnética estrutural

A avaliação das imagens estruturais (tabela 4) mostrou 41 (65%) sujeitos com imagens sem alterações. Dos achados incidentais foram observados 17 sujeitos com foco (s) puntiforme (s) de hipersinal em FLAIR na substância branca cerebral (26%), cinco sujeitos com sinusopatia (8%), um sujeito com cisto de pineal (2%), um sujeito com persistência do cavo do septo pelúcido (2%), um sujeito com assimetria dos ventrículos laterais (2%) e um sujeito com megacisterna magna (2%). Algumas ocorrências se deram nos mesmos indivíduos.

Tabela 4 - Tabela mostrando os resultados da análise das imagens estruturais e achados incidentais nos indivíduos que realizaram o exame de RM

FLAIR	Número de sujeitos
Normal	41
Cisto de pineal	1
Cavo do septo pelúcido	1
Assimetria ventricular	1
Megacisterna magna	1
Pontos de hipersinal na substância branca	17
Sinusopatia	5

5.3.3 Ressonância Magnética funcional

Os resultados da RMf foram subdivididos por paradigma e por tipo de análise para facilitar a leitura e compreensão dos dados.

5.3.3.1 Paradigma motor

5.3.3.1.1 Análise de grupo

Foram incluídos 63 indivíduos na análise de grupo do paradigma motor.

As áreas com efeito BOLD positivo foram os giros pré e pós-centrais que representam as áreas motora e somatosensorial primárias (M1 e S1) com *voxels* estendendo-se para regiões pré-motoras e parietais, área motora suplementar contralateral, áreas somatosensoriais secundárias (S-II), putâmen e tálamo contralaterais à mão avaliada e hemisférios cerebelares ipsilaterais (figura 20) (anexo L, tabela 6 para a mão direita e anexo M, tabela 7 para a mão esquerda). As áreas com efeito BOLD negativo foram as regiões pré-frontais bilateralmente, pré-cuneo, região parietal posteriormente ao sulco pós-central, com predomínio no lado ipsilateral à mão do movimento para ambas as condições, e uma região na transição insulo-temporo-parietal direita no movimento da mão direita.

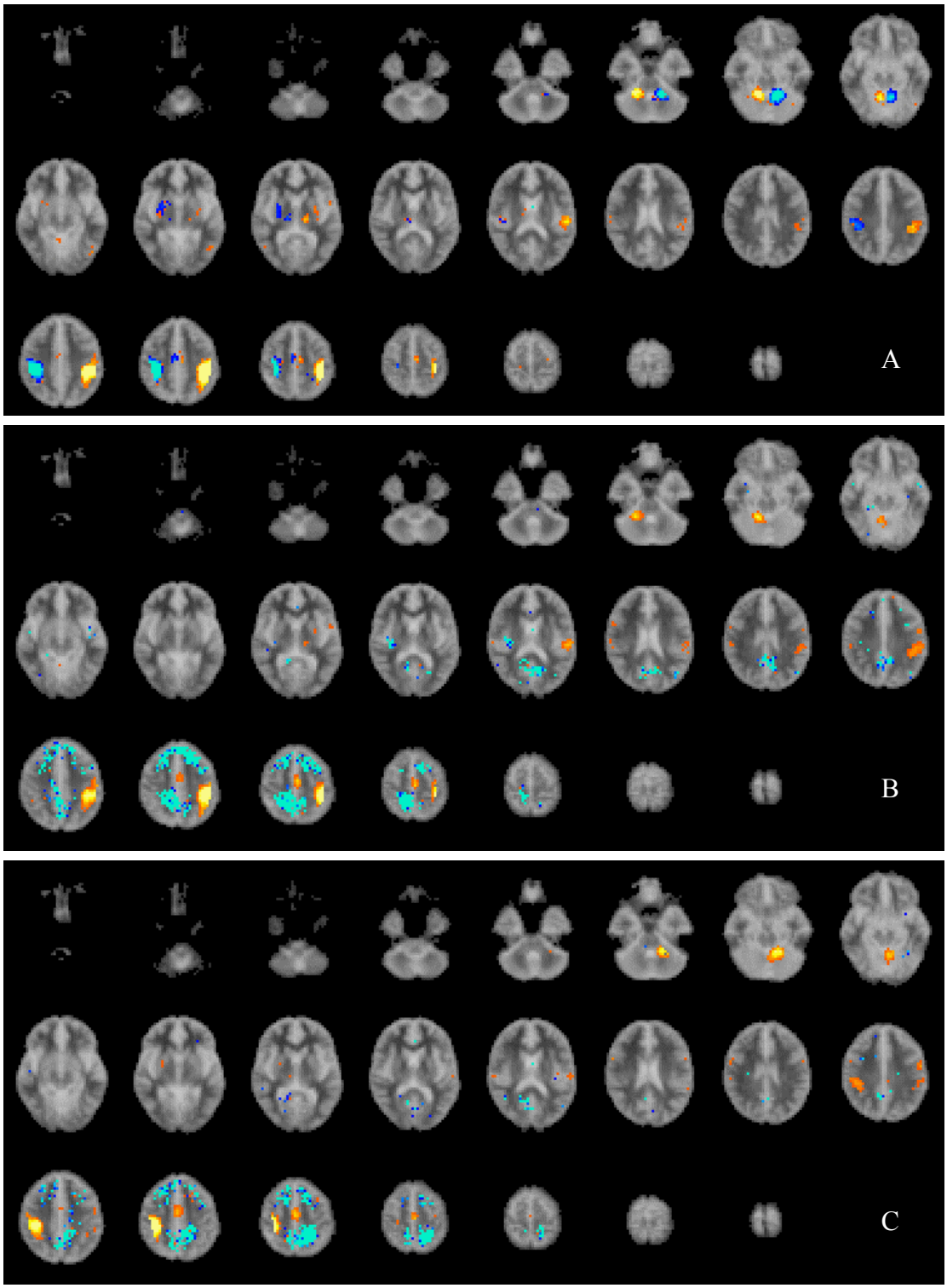


Figura 20 - Imagens resultantes da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma motor mostrando o contraste entre os *voxels* positivos das duas condições (A), mão direita em amarelo e esquerda em azul, e os resultados para cada mão isoladamente, em amarelo/laranja as áreas de efeito BOLD positivo e em azul as áreas de efeito BOLD negativo, na condição mão direita (B) e mão esquerda (C)

A análise de grupo baseada em *cluster*, com imagens separadas para cada condição (mão direita e mão esquerda), mostrou padrão semelhante ao da análise baseada em *voxel*, porém com volume maior e maior extensão na área sensitivo-motora primária, área motora suplementar, núcleos da base e tálamo contralaterais, área somatosensorial secundária e áreas pré-frontais bilateralmente, região parietal alta e no cerebelo ipsilaterais à mão do movimento. Foi novamente detectado efeito BOLD negativo nas regiões pré-frontais bilateralmente, pré-cuneo, região parietal posteriormente ao sulco pós-central, com predomínio no lado ipsilateral à mão do movimento para ambas as condições (figura 21).

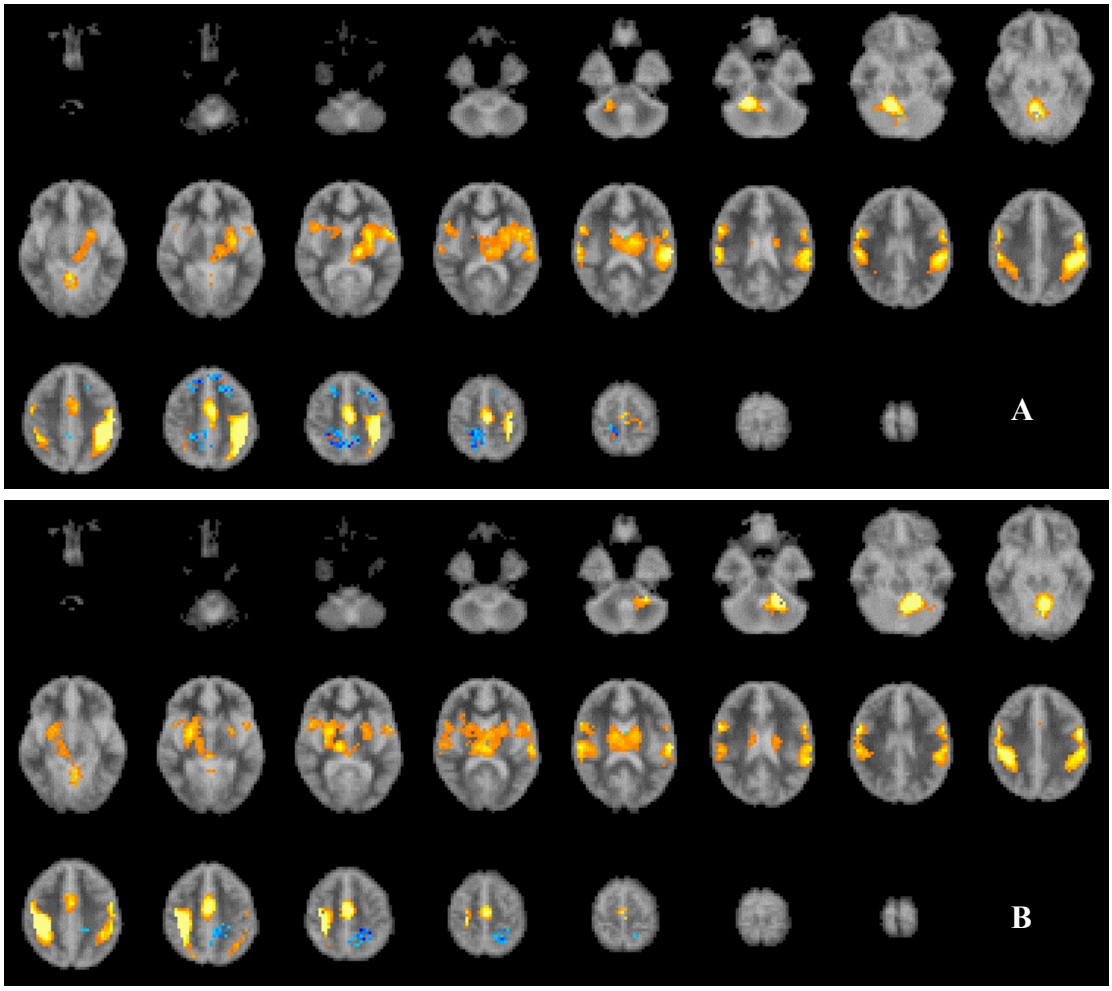


Figura 21 - Imagens da análise baseada em *cluster* do grupo no paradigma motor, sendo mostrado em laranja/amarelo as áreas de efeito BOLD positivo e em azul as de efeito BOLD negativo na condição mão direita (A) e mão esquerda (B)

As imagens resultantes da análise baseada em cluster foram transpostas para um cérebro referência a partir do sistema de coordenadas, com o intuido de ilustrar os resultados em visão tridimensional (figura 22).

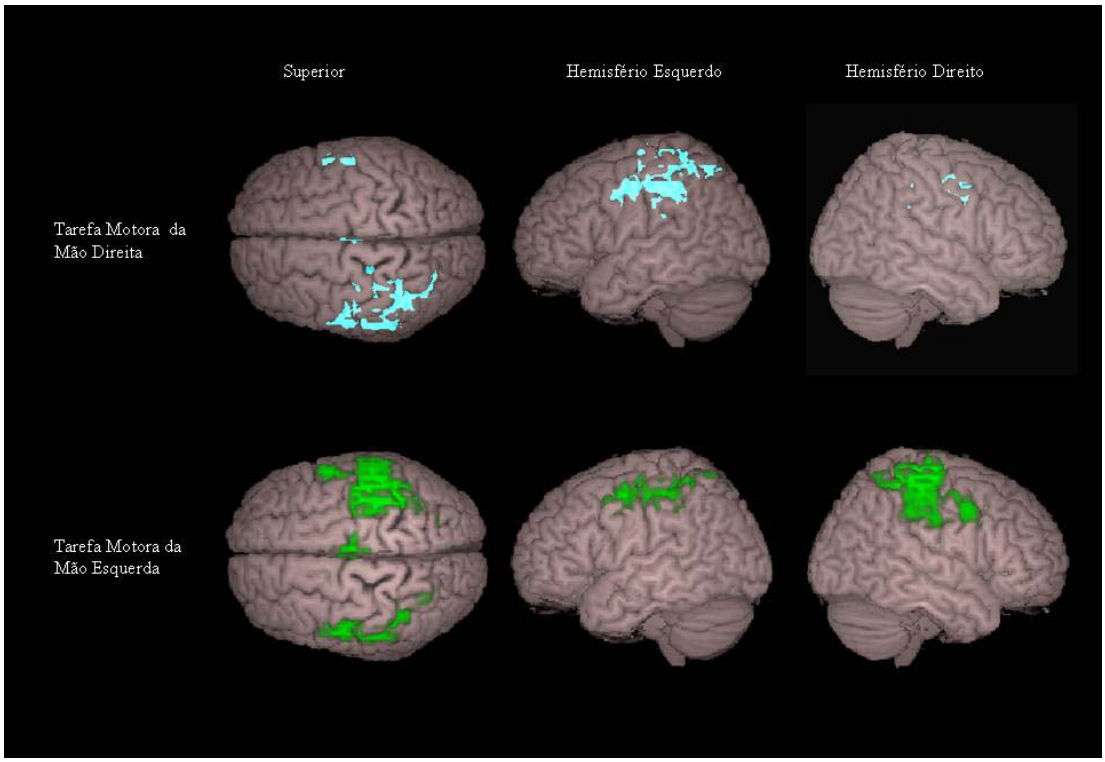


Figura 22 - Ilustração do resultado da análise de grupo das tarefas motoras em mapa tridimensional referência

A variação de intensidade de sinal BOLD no paradigma motor condição mão direta, nos quatro clusters escolhidos (anexo L, tabela 6 para a mão direita e anexo M, tabela 7 para a mão esquerda) foi: cerebelo direito superior (cluster 5) média 4,6% e desvio-padrão 6,5%; giro supramarginal esquerdo (cluster 72) média 5,3% e desvio-padrão 15,6; giro pós-central esquerdo (cluster 111) média 3,3% e desvio-padrão 1,1%; e giro pré-central esquerdo (cluster 130) média 3,7% e desvio-padrão 1,4%. Na mão esquerda foi: cerebelo esquerdo superior (cluster 5) média 4,5% e desvio-padrão 4,7%; giro supramarginal direito (cluster 48) média 3,3% e desvio-

padrão 2,4; giro pós-central direito (cluster 63) média 3,2% e desvio-padrão 1,0%; e giro pré-central direito (cluster 107) média 4,1% e desvio-padrão 2,2%. A nomenclatura do cluster é automática das coordenadas Talairach e representa o centro do cluster, que na verdade engloba outra áreas adjacentes, sendo que o cluster supramarginal engloba a área somatosensorial secundária se verificarmos o tamanho do mesmo.

5.3.3.1.2 Análise da variabilidade interindividual

A avaliação da distribuição anatômica das áreas com efeito BOLD positivo por inspeção visual mostrou alta frequência do giro pré-central esquerdo (95%) no movimento da mão direita e do giro pré-central direito (88%) no movimento da mão esquerda. A seguir, em ordem decrescente de frequência, foram identificados o giro pós-central esquerdo (79%) e o cerebelo superior (87%) e inferior (83%) direitos no movimento da mão direita e o giro pós-central direito (80%) e o cerebelo superior (80%) e inferior (78%) esquerdos no movimento da mão esquerda. Ainda com frequência em pelo menos metade das pessoas foram identificados o cerebelo inferior esquerdo (73%), a área motora suplementar esquerda (70%) e o giro pós-central esquerdo inferiormente (54%) no movimento da mão direita, e a área motora suplementar direita no movimento da mão esquerda (52%). Com frequência entre 30% e 50% da amostra identificaram-se as seguintes áreas: giro frontal médio esquerdo posteriormente (49%), lóbulo parietal superior esquerdo (41%), giro frontal médio direito (41%), área motora suplementar direita (33%) e cerebelo superior esquerdo (32%) no movimento da mão direita; e cerebelo inferior direito (47%), giro frontal médio esquerdo posteriormente (42%), área motora suplementar esquerda

(38%), lóbulo parietal superior direito (32%), vermis inferior (30%) e giro frontal médio anterior direito (30%) no movimento da mão direita (figura 23). Nota-se que o giro pós-central foi dividido em pós-central e pós-central inferior para diferenciar a área somatosensorial secundária da primária.

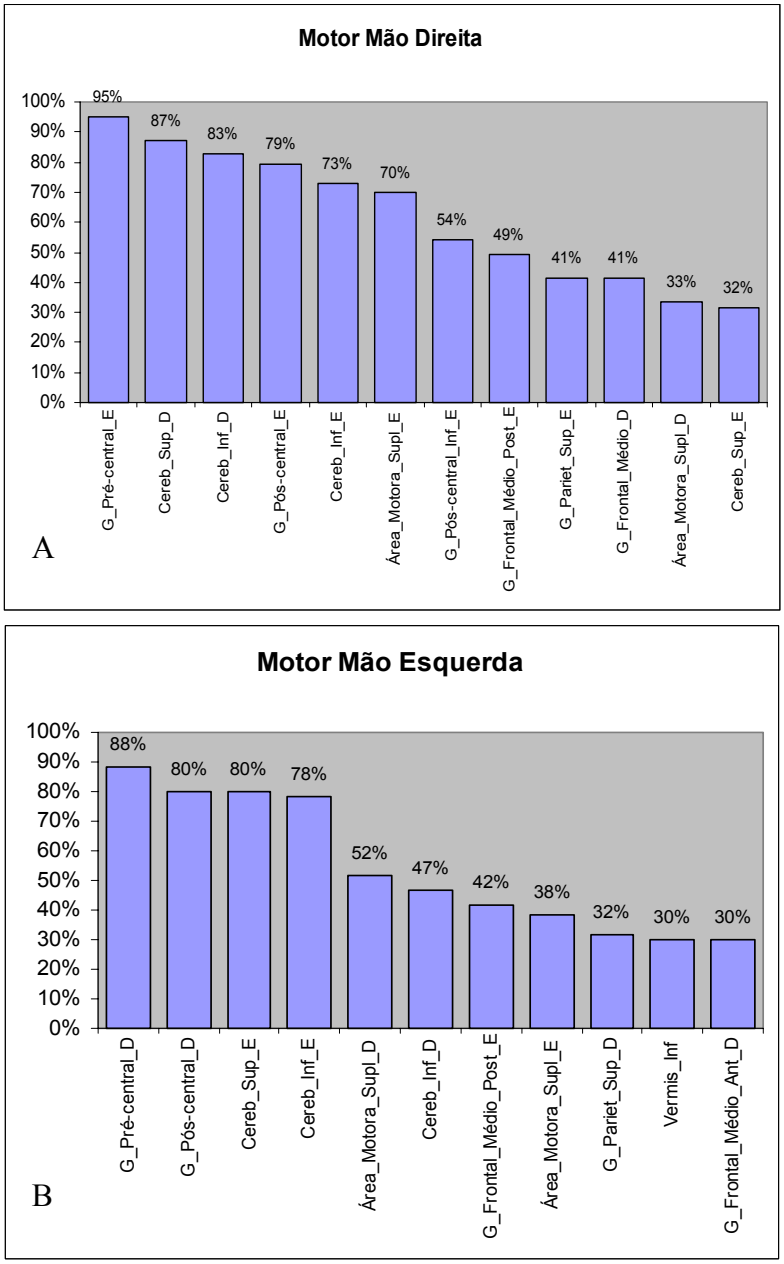


Figura 23 - Ilustração das áreas com efeito BOLD positivo na tarefa motora em mais de 30% da amostra, identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais no movimento da mão direita (A) e da mão esquerda (B) (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Além dessas, outras áreas apresentaram efeito BOLD positivo com menor frequência, o que pode ser melhor avaliado na inspeção geral das freqüências de efeito BOLD em cada hemisfério no movimento da mão direita (figura 24) e da mão esquerda (figura 25).

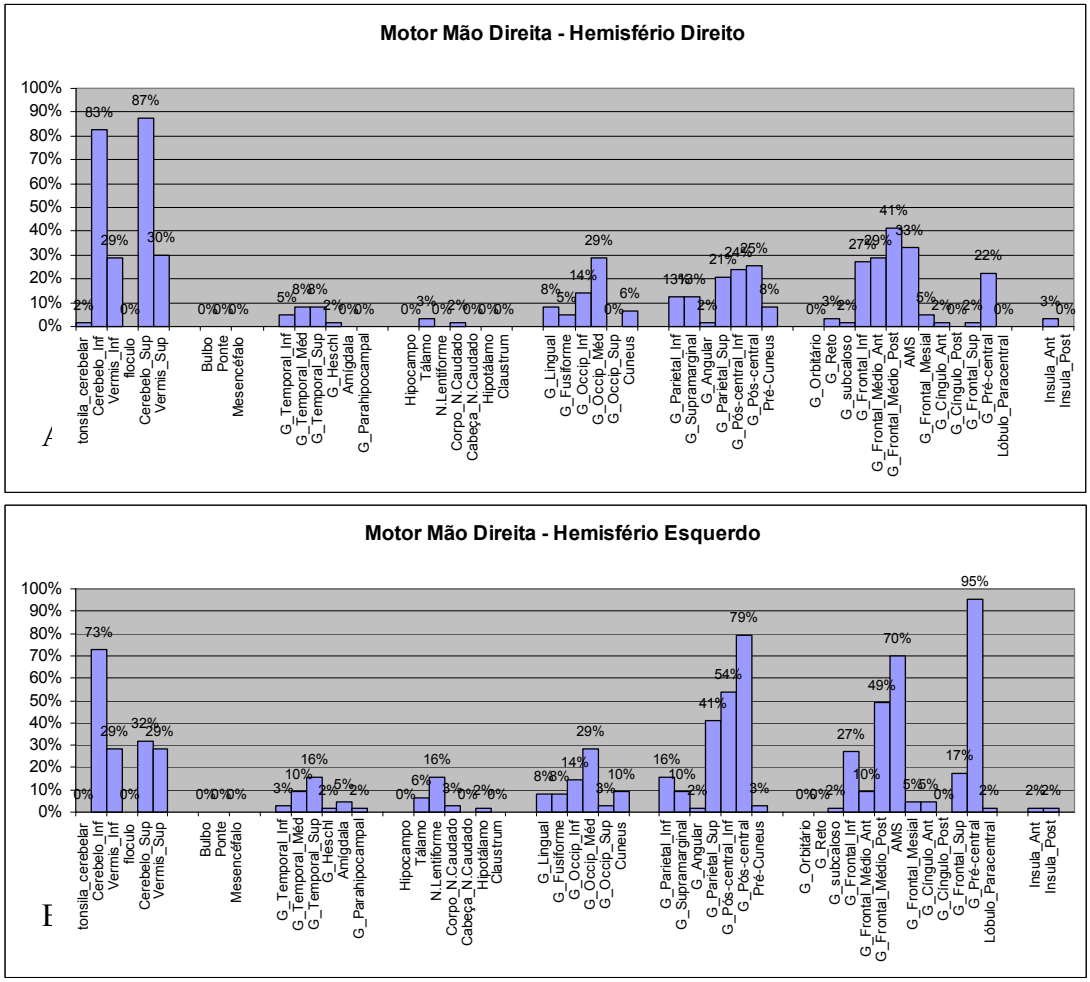


Figura 24 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no movimento da mão direita da tarefa motora através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

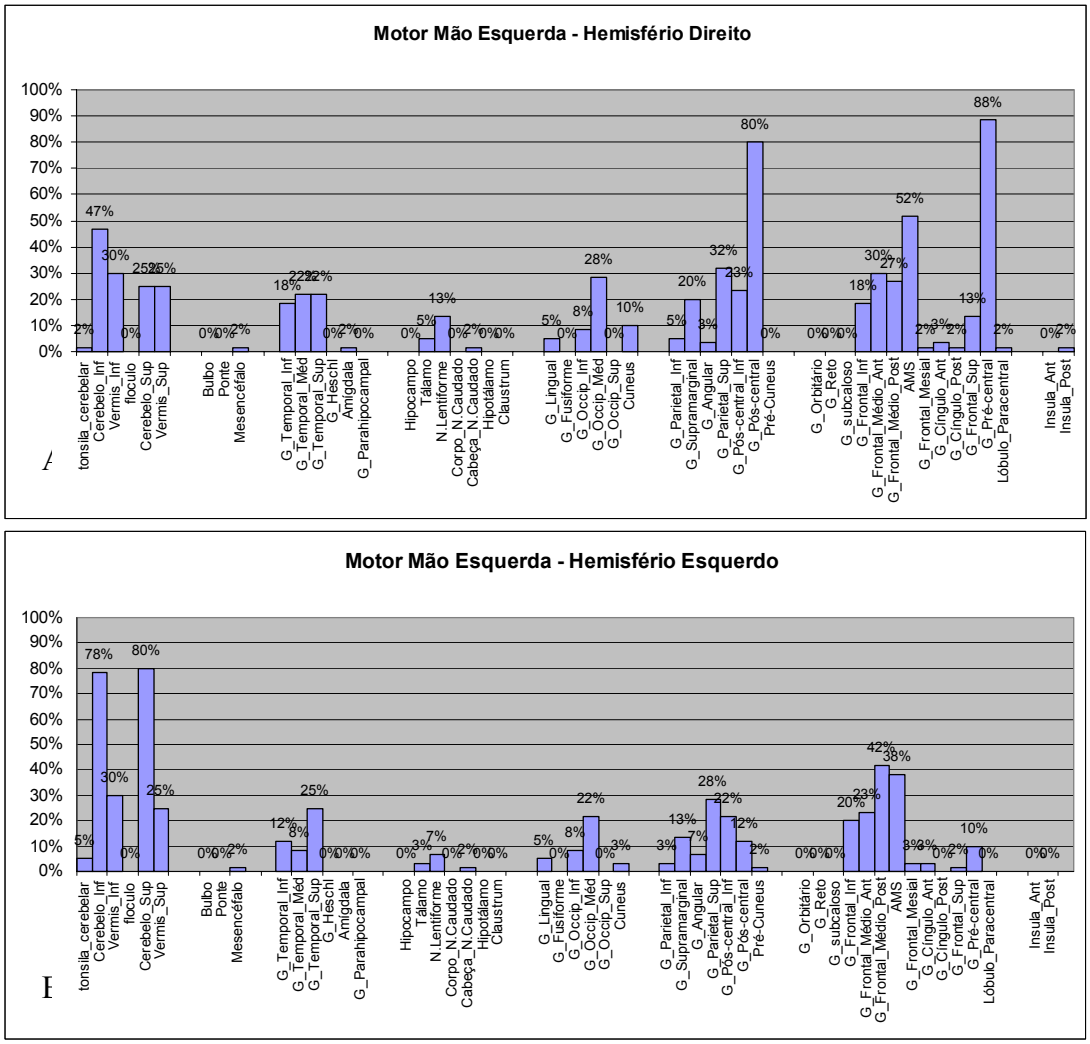


Figura 25 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no movimento da mão esquerda da tarefa motora através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Abaixo são dois exemplos (figura 26) de imagens resultantes da análise individual, para ilustrar a variabilidade que foi descrita pela análise visual, mostrando áreas comuns e diferentes em ambos.

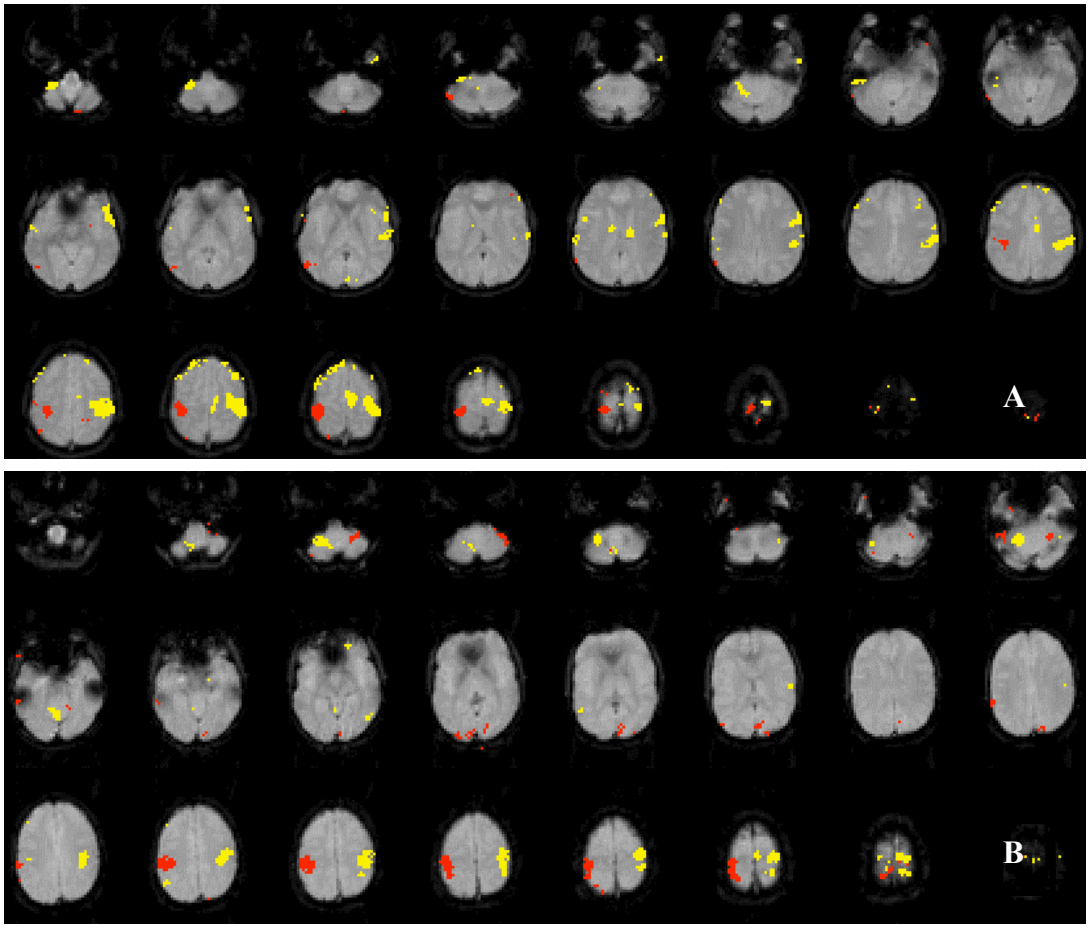


Figura 26 - Imagens resultantes da análise individual de dois sujeitos durante o paradigma motor com contraste entre as condições mão direita, em amarelo e mão esquerda, em vermelho, mostrando ativação semelhante nas áreas primárias, porém um sujeito mostra mais ativação cerebelar e menos nas áreas motora suplementar e somatosensorial secundária e vice-versa (B)

5.3.3.1.3 Análise da correlação comportamental

A avaliação do desempenho motor dos indivíduos durante a realização da tarefa mostrou média de 45 movimentos de aposição de um dedo ao polegar por ciclo, tanto no movimento da mão direita quanto no movimento da mão esquerda, variando de 14 a 84 na mão direita e 15 a 88 na mão esquerda. O desvio padrão foi de 13,5 no movimento da mão direita e 13,2 da mão esquerda. A média da freqüência

do movimento das duas mãos em todos os ciclos foi de 2,26 Hz, variando de 0,8 a 4 Hz e com desvio padrão 0,66 (tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição do número de vezes de movimento de aposição de um dedo ao polegar por ciclo e freqüência da média de todos os ciclos

	MÃO DIREITA	MÃO ESQUERDA	FREQÜÊNCIA (HZ)
Média	45,13	45,14	2,26
Mínimo	14	15	0,81
Máximo	84	88	4
Desvio padrão	13,5	13,2	0,66

A correlação do desempenho motor, caracterizado pela frequência de movimento (número de aposições por segundo), com os dados demográficos mostrou evidências de correlação linear negativa entre freqüência e idade (R=-0,380; p=0,002) (figura 27), de correlação linear positiva entre freqüência e escolaridade (R=0,421; p<0,001) (figura 28) e entre freqüência e classe sócio-econômica (R=0,377; p=0,002) (figura 29). Não houve diferença nas médias de freqüência entre os sexos (T=-1,510; p=0,138) nem entre destros e canhotos (T=-0,130; p=0,904). Não houve evidência de correlação entre freqüência e índice de lateralidade (R=-0,170; p=0,183).

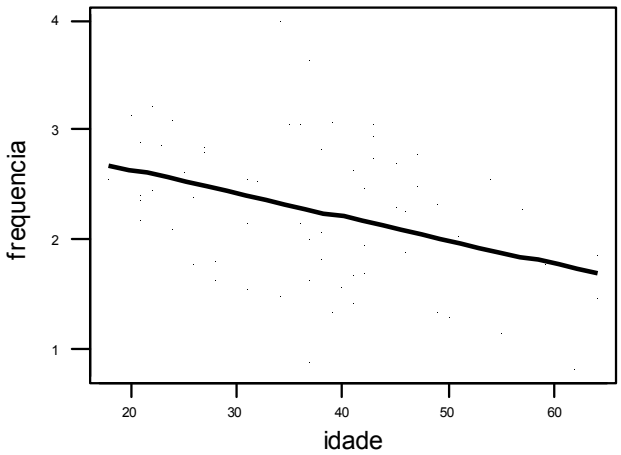
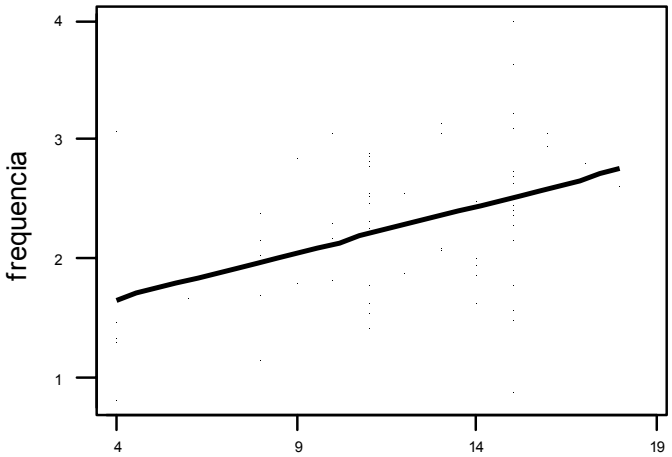
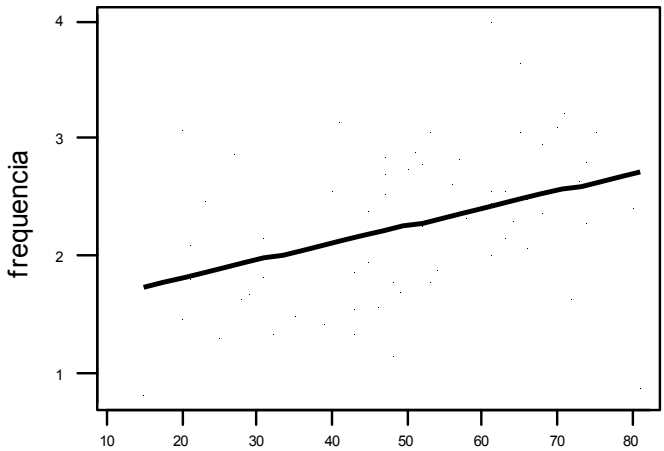


Figura 27 - Gráfico da correlação do desempenho motor (freqüência média de movimento) com a variação etária mostrando evidências de correlação linear negativa entre freqüência e idade (R=-0,380; p=0,002)



Escolaridade (anos de estudo)

Figura 28 - Gráfico da correlação do desempenho motor (freqüência média de movimento) com a escolaridade (anos de estudo) mostrando evidências de correlação linear positiva entre freqüência e escolaridade (R=0,421; p<0,001)



Índide sócio-econômico

Figura 29 - Gráfico da correlação do desempenho motor (freqüência média de movimento) com o índice sócio-econômico (critério ABA-ABIPEME) mostrando evidência de correlação linear positiva entre eles (R=0,377; p=0,002)

No entanto, como houve correlação entre os dados demográficos idade, escolaridade e índice sócio-econômico, foi feita análise com correlação parcial. Permaneceu a correlação negativa da idade com a frequência de movimento (R= -0,318; p=0,035) na avaliação por correlação parcial controlando por escolaridade e índice socioeconomico. Não houve correlação da escolaridade (R=0,148; p=0,338) ou do índice sócio-econômico (R=0,060; p=0,696) após correlação parcial controlando por idade e índice sócio-econômico e idade e escolaridade, respectivamente.

Não houve correlação entre o índice de lateralidade e a média de velocidade de movimento da mão direita (R=-0,165; p=0,195) ou da mão esquerda (R=-0,173; p=0,175). Também não houve diferença entre a média de movimento da mão direita (T=-0,100; p=0,927) ou da mão esquerda (T=-0,160; p=0,880) entre destros e canhotos.

A análise de correlação entre freqüência e o sinal BOLD no movimento da mão direita mostrou áreas de correlação positiva no giro pré e pós-central e lóbulo parietal inferior esquerdos, no lóbulo parietal inferior direito e no mesencéfalo. Houve também correlação negativa em regiões frontais pré-motoras bilateralmente, área frontal mesial podendo representar cíngulo e área motora suplementar, córtex frontal polar direito, giro frontal inferior esquerdo, tálamo direito, mesencéfalo e lóbulo parietal inferior direito (figura 30).

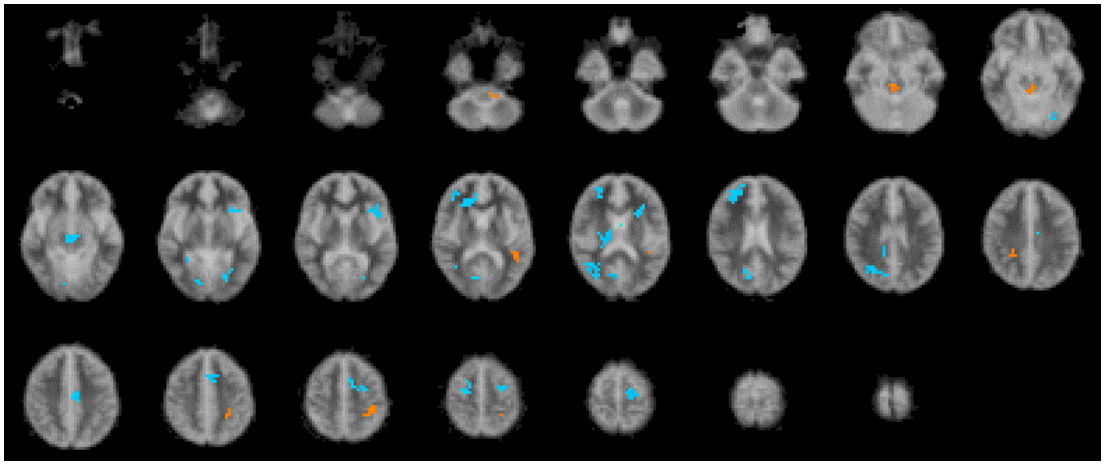


Figura 30 - Imagens da análise de correlação entre efeito BOLD e desempenho comportamental (freqüência média de movimentação da mão) no paradigma motor condição mão direita. As áreas de correlação positiva são mostradas em laranja e negativa em azul, com análise baseada em *voxel*

A análise de correlação entre freqüência e sinal BOLD no movimento da mão esquerda mostrou áreas de correlação positiva nos núcleos da base à direita, tronco encefálico, giro pré-central direito, vermis cerebelar, ínsula, giro temporal superior à direita e pré-frontal bilateral (figura 31). Houve também correlação negativa em regiões frontais pré-motoras à esquerda, área frontal mesial que pode representar área motora suplementar ou cíngulo, frontal polar bilateral, núcleo caudado esquerdo, giro temporal superior e frontal inferior esquerdos e parietal direito.

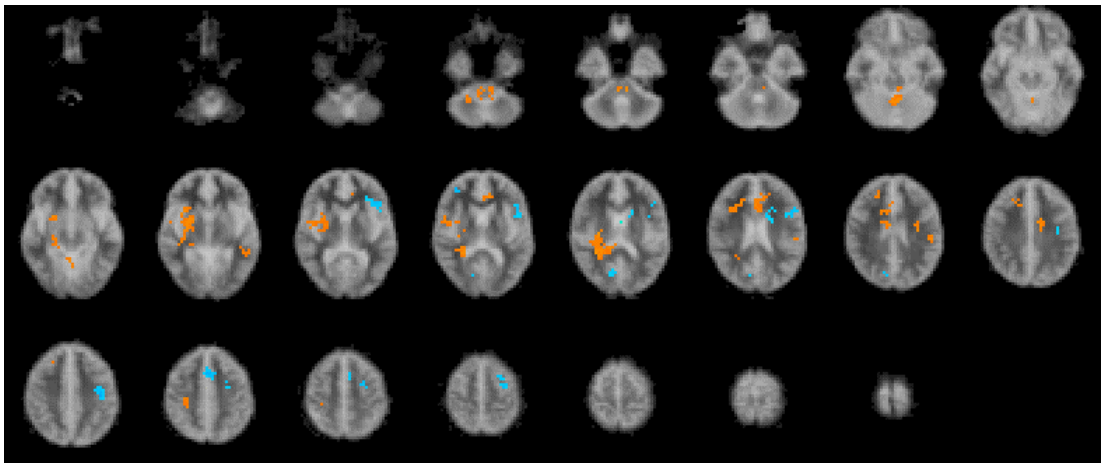


Figura 31 - Imagens da análise de correlação entre efeito BOLD e desempenho comportamental (freqüência média de movimentação da mão) no paradigma motor condição mão esquerda. As áreas de correlação positiva são mostradas em laranja e negativa em azul, com análise baseada em *voxel*

5.3.3.2 Paradigma somatosensorial

5.3.3.2.1 Análise de grupo

Estímulo somatosensorial da mão direita

Foram incluídos 57 indivíduos na análise de grupo do estímulo somatosensorial da mão direita.

A análise de grupo do paradigma somatosensorial da mão direita baseada em *voxel* demonstrou como principais áreas de efeito BOLD positivo os giros pré e pós-centrais à esquerda, a área motora suplementar à esquerda, o cerebelo à direita e o córtex parietal bilateralmente (área somatosensorial secundária), com discreto predomínio à esquerda. Houve ainda uma pequena área de efeito BOLD positivo no pré-cuneo bilateralmente e no giro pré- e pós-central à direita (figura 32) (tabela 8 no anexo N).

Foi observado efeito BOLD negativo no pré-cuneo. No giro pós-central direito também se observa pequena área de efeito BOLD negativo (figura 32) (tabela 8 no anexo N).

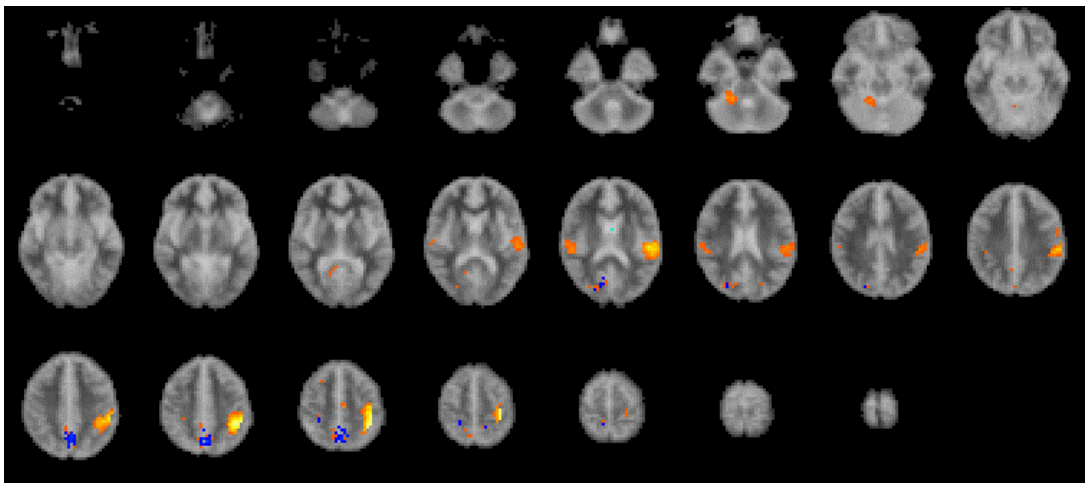


Figura 32 - Imagens da análise de grupo do paradigma somatosensorial da mão direita. As áreas de efeito BOLD positivo são mostradas em laranja/amarelo e de efeito BOLD negativo em azul na análise baseada em *voxel*

A análise de grupo em *cluster* mostrou padrão semelhante ao da análise baseada em *voxel*, porém com volume e extensão maiores na área somatosensorial primária à esquerda, cerebelo à direita e área somatosensorial secundária bilateralmente, com predomínio à esquerda. Diferentemente, foi identificado efeito BOLD positivo nos núcleos da base e tálamo esquerdos que não eram observados na análise baseada em voxel (vistos em amarelo/laranja na figura 33) e em contrapartida a área motora suplementar deixou de ser identificada. Foi observado efeito BOLD negativo no pré-cuneo e no giro pós-central direito.

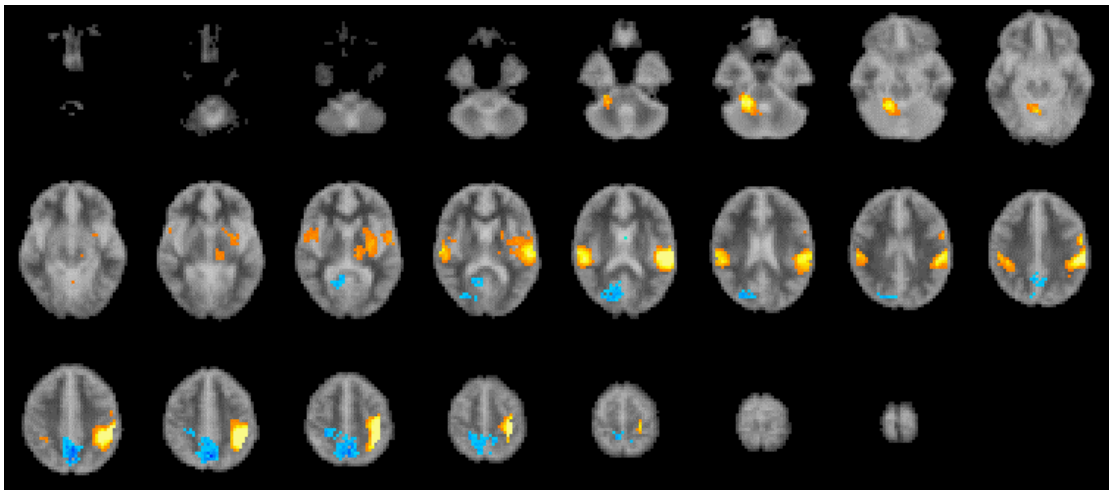


Figura 33 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma somatosensorial da mão direita. As áreas de efeito BOLD positivo são mostradas em laranja/amarelo e as de efeito BOLD negativo em azul

A variação de sinal BOLD durante o paradigma nos quatro *clusters* escolhidos foi de: giro pós-central esquerdo (cluster 33) média 3,5% e desvio-padrão 5,3%; giro pós-central inferior esquerdo (cluster 13) média 3,2% e desvio-padrão 1,5%; giro pós-central inferior direito (cluster 14) média 4,1% e desvio-padrão 3,9%; e cerebelo direito (cluster 2) média 3,9% e desvio-padrão 3,8%.

Estímulo somatosensorial da mão esquerda

Foram incluídos 59 indivíduos na análise de grupo do estímulo somatosensorial da mão esquerda.

A análise de grupo do paradigma somatosensorial da mão esquerda baseada em *voxel* demonstrou efeito BOLD positivo nos giros pré e pós-centrais à direita, no cerebelo à esquerda e no córtex parietal bilateralmente (área somatosensorial secundária). Houve ainda uma pequena área de efeito BOLD positivo no pré-cuneo e occipital bilateralmente e parietal alta à esquerda. Foi identificado efeito BOLD negativo no cíngulo posterior e no pré-cuneo bilateralmente (figura 34) (tabela 9 no anexo O).

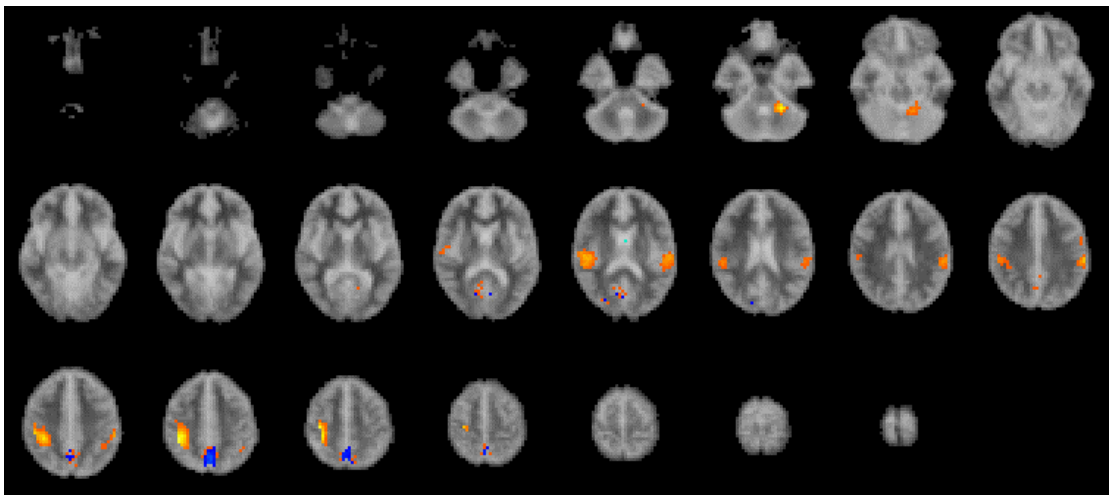


Figura 34 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma somatosensorial da mão esquerda. As áreas de efeito BOLD positivo são mostradas em laranja/amarelo e as de efeito BOLD negativo, em azul

A análise de grupo em *cluster* mostrou padrão semelhante ao da análise baseada em *voxel*, porém com volume maior e maior extensão contralateral na área somatosensorial primária à direita e secundária bilateralmente compredomínio à direita, e com efeito BOLD positivo nos núcleos da base e tálamo direitos e áreas pré-frontais bilateralmente que não eram observados na análise baseada em voxel

(vistos em amarelo/laranja na figura 35). Aquelas pequenas áreas occipitais não foram identificadas como significativas na análise de cluster. Houve efeito BOLD negativo no cíngulo posterior e no pré-cuneo bilateralmente (azul).

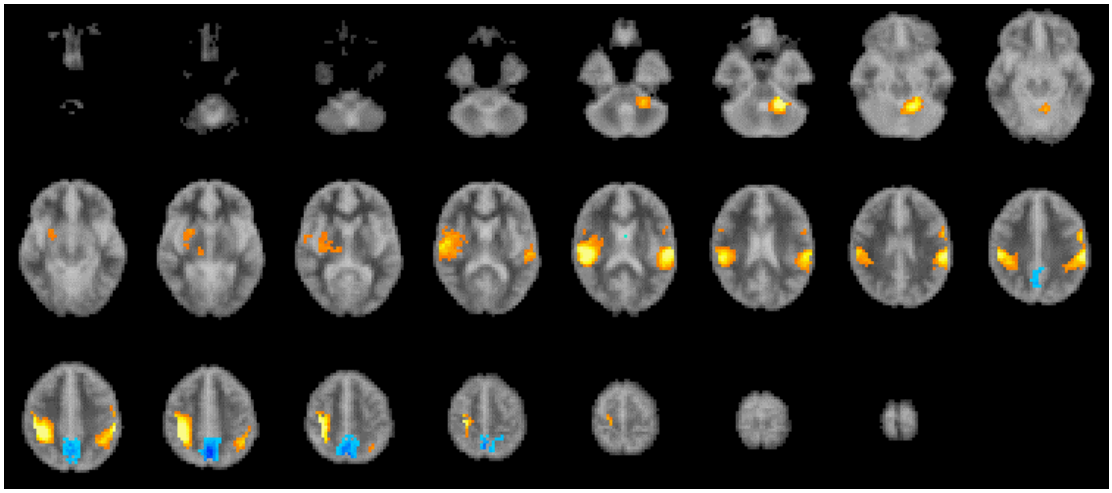


Figura 35 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma somatosensorial da mão esquerda. As áreas de efeito BOLD positivo são mostradas em laranja/amarelo e as de efeito BOLD negativo, em azul

A variação de sinal BOLD nos quatro *clusters* escolhidos foi de: giro pós-central direito (cluster 36) média 2,9% e desvio-padrão 2,2%; giro pós-central inferior esquerdo (cluster 15) média 3,5% e desvio-padrão 1,5%; giro pós-central inferior direito (cluster 16) média 3,4% e desvio-padrão 3,6%; e cerebelo esquerdo (cluster 5) média 3,0% e desvio-padrão 1,2%.

Estímulo somatosensorial da face

Foram incluídos 59 indivíduos na análise de grupo do estímulo somatosensorial da face.

Foram identificadas como principais áreas positivamente relacionadas com a tarefa na análise baseada em *voxel* os giros pré e pós-centrais, a área somatosensorial secundária bilateralmente, incluindo lóbulo parietal inferior e giro temporal superior, a profundidade do sulco intraparietal, giros frontais médios, regiões temporais potero-inferiores e alguns *voxels* occipitais bilaterais. Foi observado efeito BOLD negativo no cíngulo posterior e pré-cuneo (figura 36) (tabela 10 no anexo P).

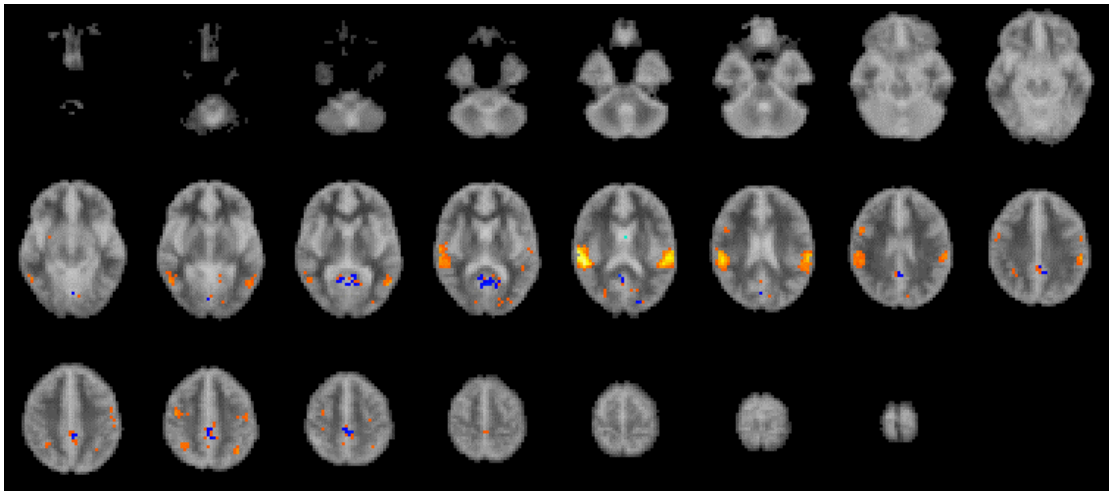


Figura 36 - Imagens da análise de grupo do paradigma somatosensorial da face, baseada em *voxel*. As áreas mostradas em amarelo/laranja correspondem às áreas de efeito BOLD positivo e em azul, efeito BOLD negativo

A análise baseada em *cluster* mostrou padrão semelhante à análise baseada em *voxel*, com maior volume das regiões, e foi também detectado efeito BOLD positivo no núcleo lentiforme e ínsula à direita. Foi novamente observado efeito BOLD negativo no cíngulo posterior e pré-cuneo (figura 37).

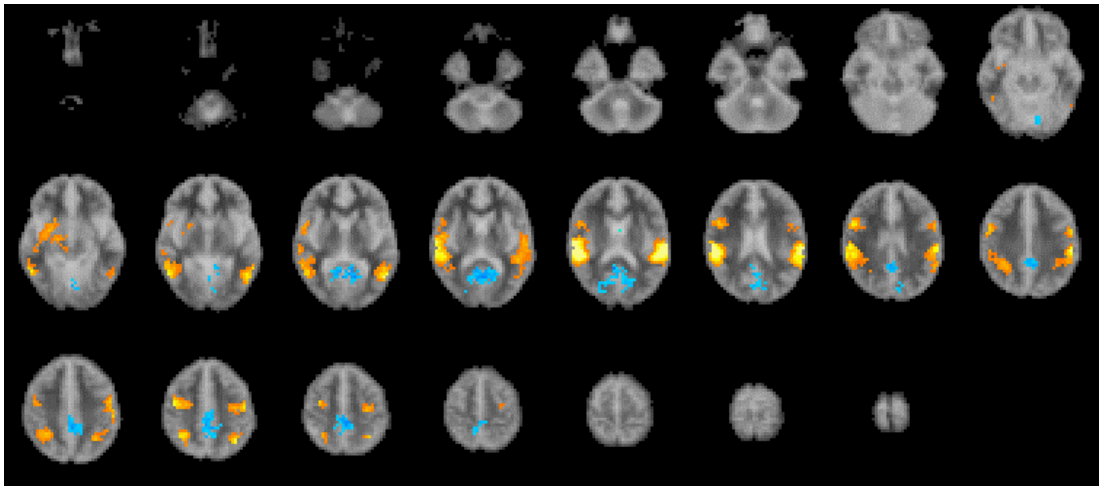


Figura 37 - Imagens da análise de grupo do paradigma somatosensorial da face, baseada em *cluster*. As áreas mostradas em amarelo/laranja correspondem às áreas de efeito BOLD positivo e em azul, efeito BOLD negativo

A variação de sinal BOLD durante o paradigma nos quatro *clusters* escolhidos foi de: córtex de associação auditiva direito (cluster 40) média 3,2% e desvio-padrão 1,8%; córtex de associação auditiva esquerdo (cluster 39) média 3,9% e desvio-padrão 3,6%; giro pós-central inferior direito (cluster 45) média 14,2% e desvio-padrão 70,9%; e giro pós-central inferior esquerdo (cluster 35) média 3,4% e desvio-padrão 2,0%.

As imagens resultantes da análise baseada em cluster de todos os estímulos somatosensorial foram transpostas para um cérebro referência a partir do sistema de coordenadas, com o intuido de ilustrar os resultados em visão tridimensional (figura 38).

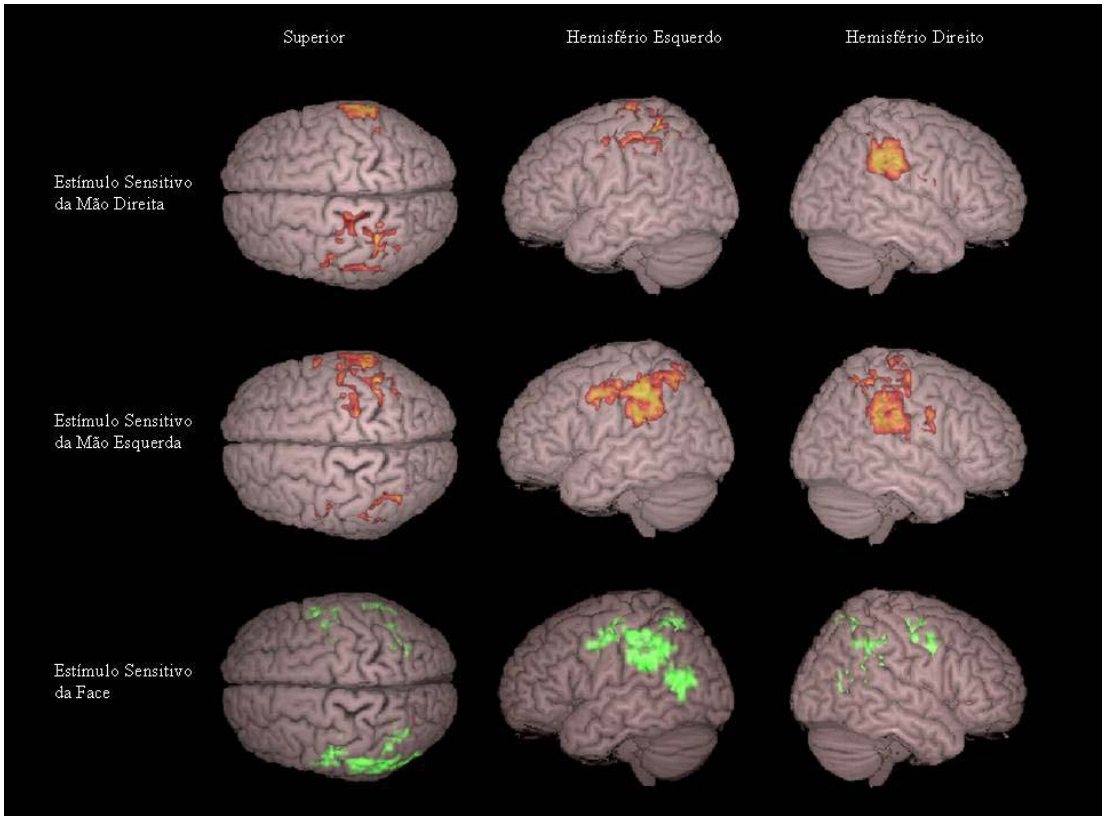


Figura 38 - Ilustração da sopreposição do resultado da análise de grupo dos estímulos somatosensoriais em um cérebro tridimensional referência

5.3.3.2.2 Análise da variabilidade interindividual

Estímulo somatosensorial da mão direita

A avaliação da distribuição anatômica das áreas com efeito BOLD positivo por inspeção visual mostrou uma alta frequência do giro pós-central esquerdo (88%) seguido do giro pós-central esquerdo inferiormente (79%), cerebelo superior direito (70%), giro pré-central esquerdo (64%) e giro pós-central direito inferiormente (54%). Com frequência entre 30% e 50% da amostra identificaram-se as seguintes áreas: área motora suplementar esquerda (46%), cerebelo inferior direito (38%), giro frontal mesial esquerdo (30%) (figura 39).

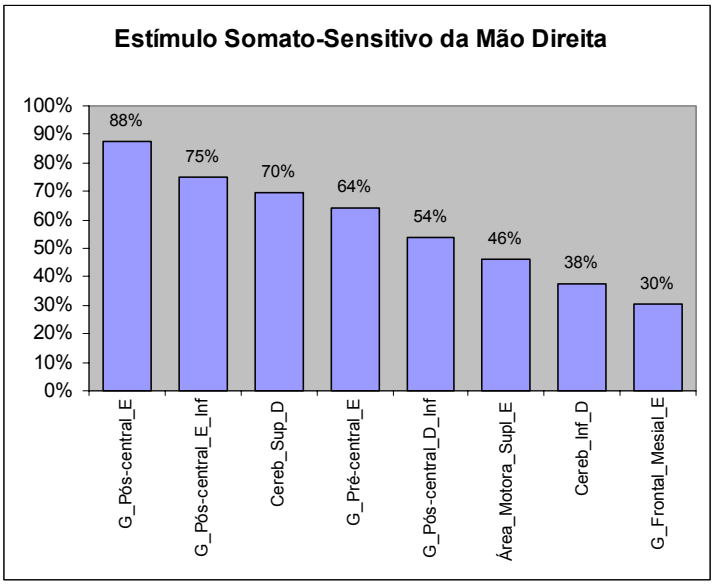


Figura 39 - Ilustração das áreas efeito BOLD positivo na tarefa com estímulo somatosensorial da mão direita com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Além dessas, outras áreas apresentaram efeito BOLD positivo com menor frequência, o que pode ser melhor avaliado na inspeção geral das freqüências de efeito BOLD em cada hemisfério (figura 40).

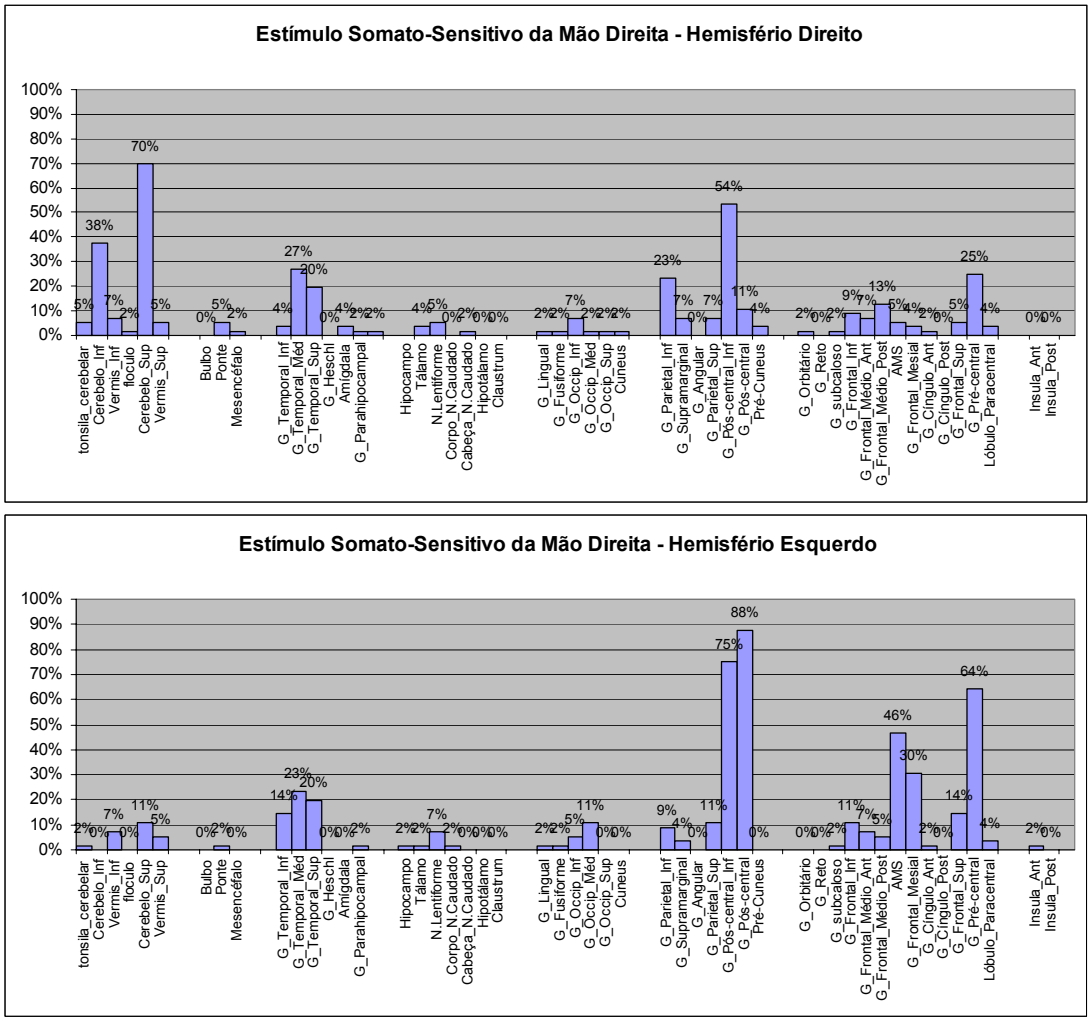


Figura 40 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma somatosensorial da mão direita identificada através de inspeção visual no hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Novamente, são ilustrados mapas de dois sujeitos para melhor caracterização das freqüências acima descritas. Ambos têm ativação semelhante nas áreas primárias e cerebelo, porém um sujeito mostra mais ativação na área somatosensorial secundária e o outro na área motora suplementar (figura 41).

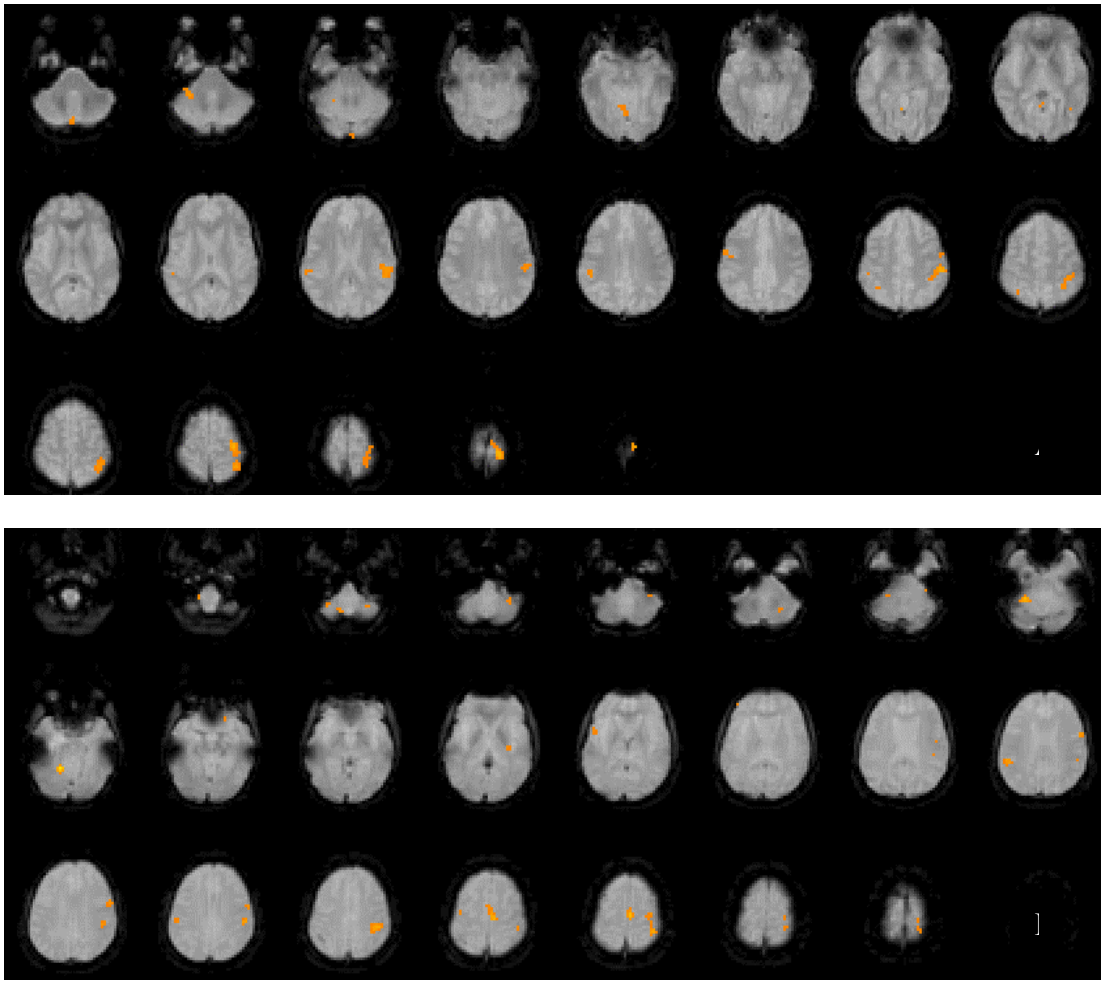


Figura 41 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma somatosensorial mão direita em dois indivíduos mostrando ativação semelhante nas áreas primárias e cerebelo, porém um sujeito mostra mais ativação na área somatosensorial secundária (A) e o outro na área motora suplementar (B)

Estímulo somatosensorial da mão esquerda

A avaliação da distribuição anatômica das áreas com efeito BOLD positivo por inspeção visual mostrou uma alta frequência do giro pós-central direito (89%) seguido do giro pré-central direito (76%), cerebelo superior esquerdo (73%), giro pós-central esquerdo inferiormente (65%) e giro pós-central direito inferiormente (63%). Com frequência entre 30% e 50% da amostra identificaram-se as seguintes áreas: cerebelo inferior direito (47%) e giro pré-central esquerdo (34%) (figura 42).

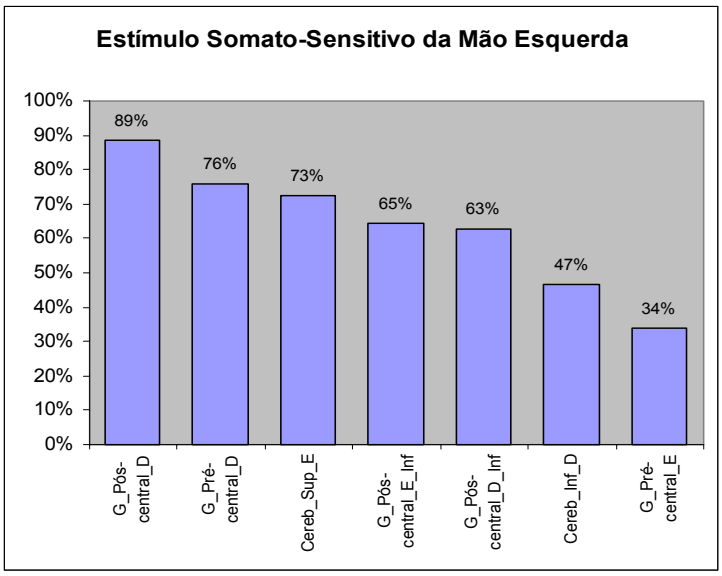


Figura 42 - Ilustração das áreas efeito BOLD positivo na tarefa com estímulo somatosensorial da mão direita com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Além dessas, outras áreas apresentaram efeito BOLD positivo com menor frequência, o que pode ser melhor avaliado na inspeção geral das freqüências de efeito BOLD em cada hemisfério (figura 43).

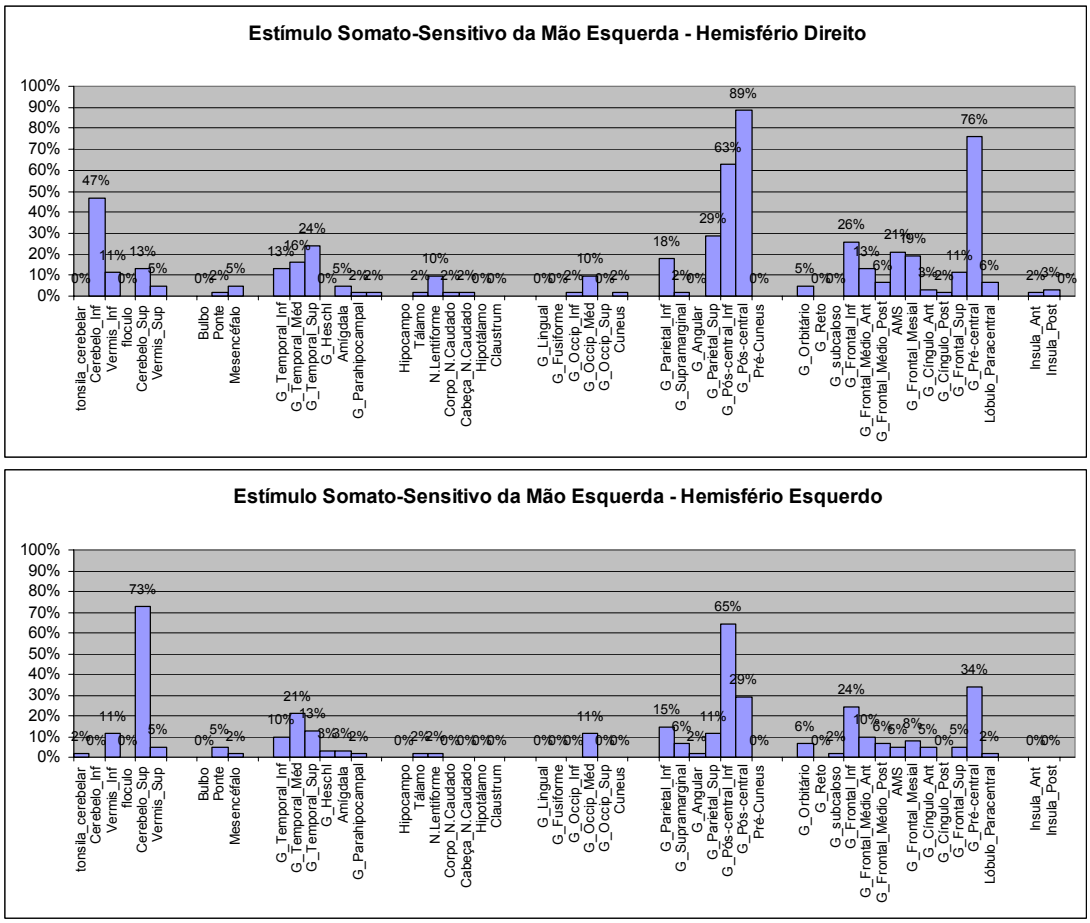


Figura 43 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma somatosensorial da mão esquerda através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Novamente, são ilustrados mapas de dois sujeitos para melhor caracterização das freqüências acima descritas. Ambos têm padrão semelhante, porém um deles apresenta regiões mais extensas e maior efeito BOLD (figura 44).

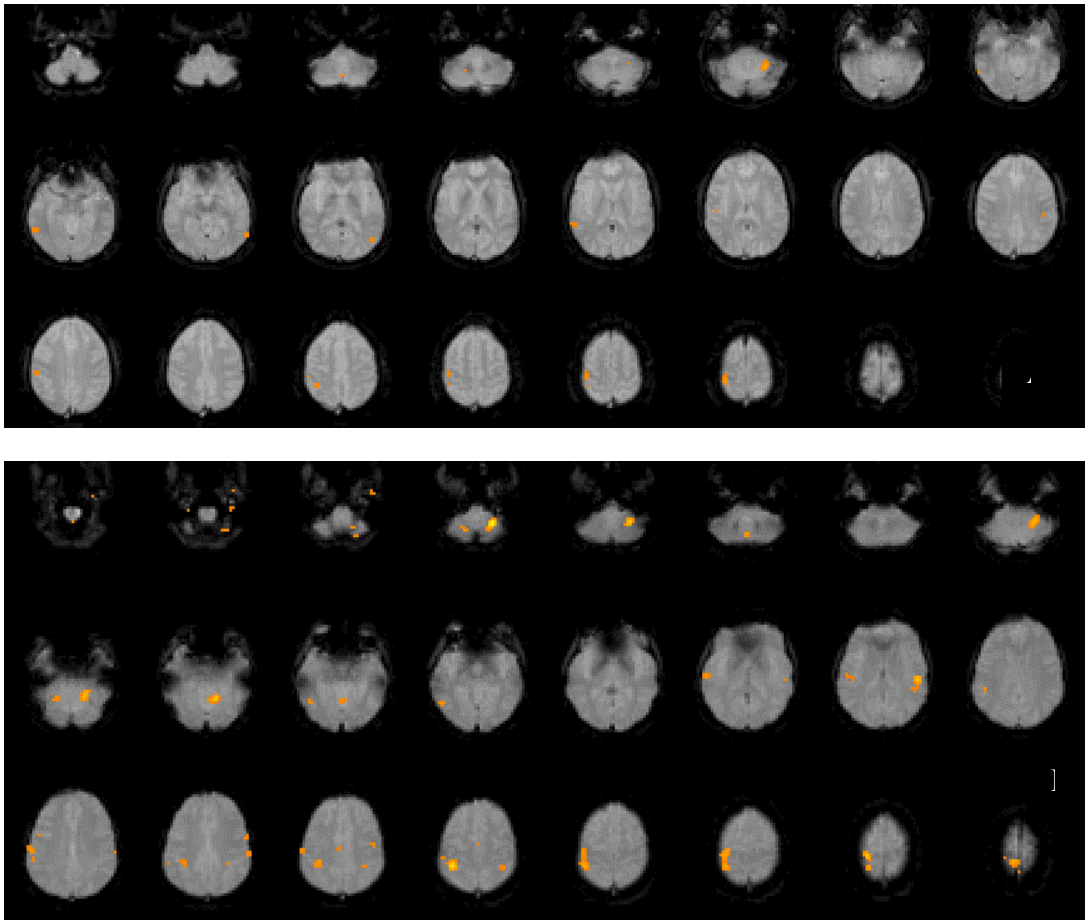


Figura 44 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma somatosensorial mão esquerda em dois indivíduos, mostrando padrão semelhante, porém um deles apresenta áreas mais extensas e com maior efeito BOLD na mesma distribuição (B)

Estímulo somatosensorial da face

A avaliação da distribuição anatômica das áreas com efeito BOLD positivo por inspeção visual mostrou uma alta frequência do giro pós-central direito inferiormente (79%) seguido do giro pós-central esquerdo superior e inferiormente (57% cada) e giro pós-central direito (53%). Com frequência entre 30% e 50% da amostra identificaram-se as seguintes áreas: cerebelo inferior direito (45%), lóbulo parietal superior bilateralmente (45% à direita e 41% à esquerda), giro frontal médio posteriomente nos dois hemisférios (34% em cada), giro pré-central direito (34%) e giro temporal médio direito (31%) (figura 45).

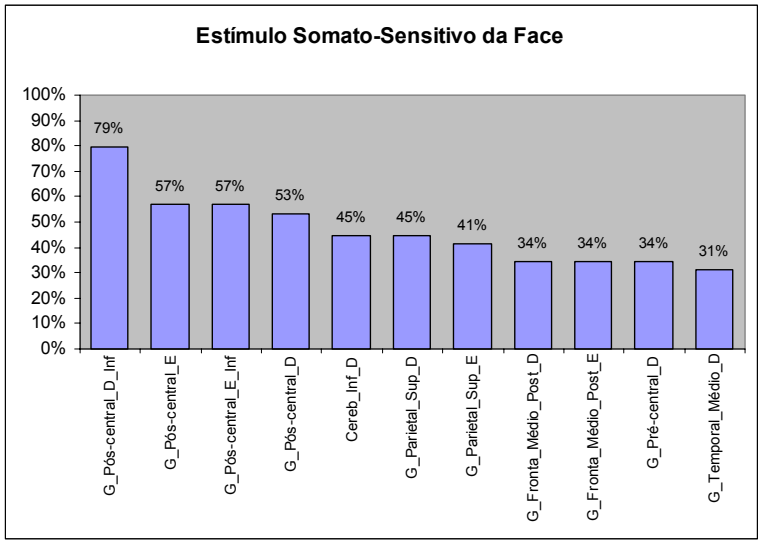


Figura 45 - Ilustração das áreas efeito BOLD positivo na tarefa com estímulo somatosensorial da mão direita com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Além dessas, outras áreas apresentaram efeito BOLD positivo com menor frequência, o que pode ser melhor avaliado na inspeção geral das freqüências de efeito BOLD em cada hemisfério (figura 46).

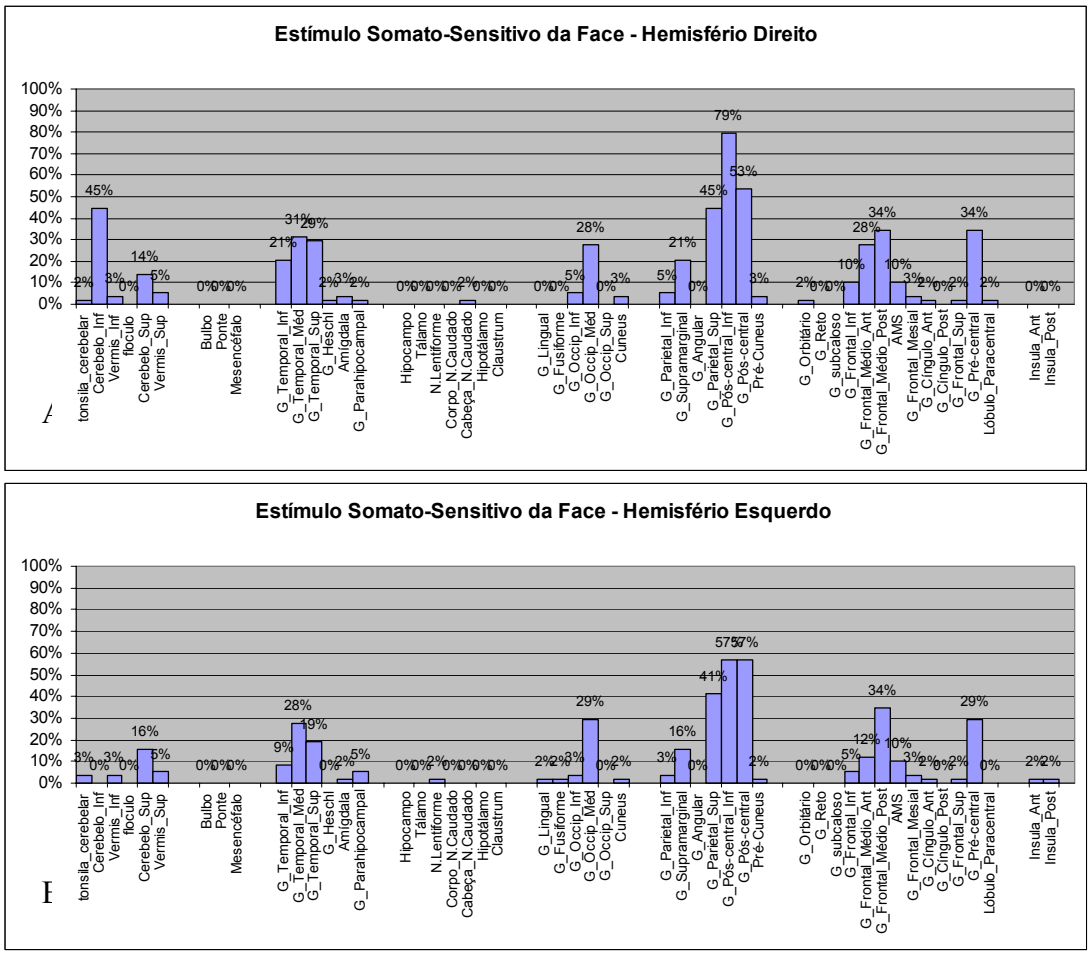


Figura 46 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma somatosensorial da face, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Apresentamos dois exemplos de mapas individuais com o intuito de ilustrar a variabilidade descrita através da inspeção visual no paradigma somatosensorial da face. Em um deles observam-se áreas de ativação nos giros pré e pós-centrais além de área pré-motora à direita, área motora suplementar, parietal bilateral, cerebelo e temporal bilateral. No outro, a ativação nos giros pré e pós-centrais quase não é caracterizada, notando-se, porém, maior ativação parietal e temporal (figura 47).

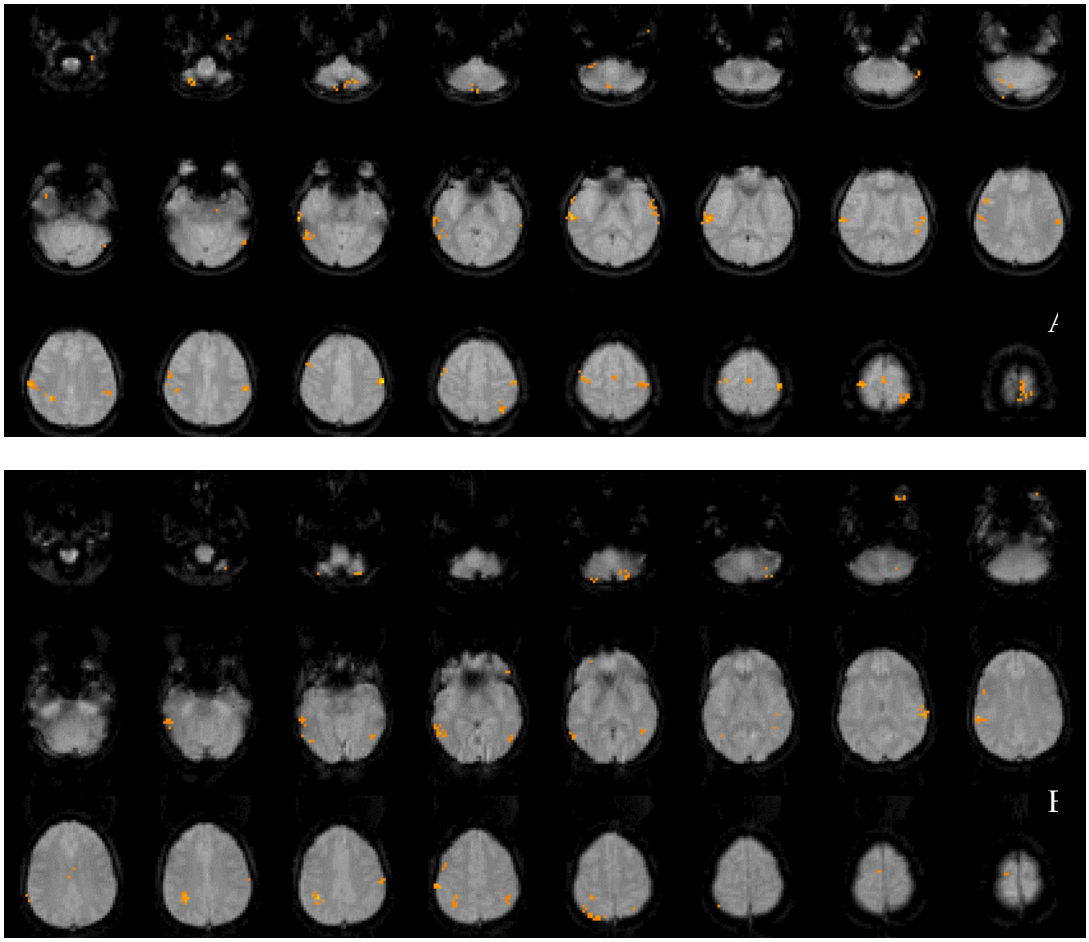


Figura 47 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma somatosensorial da face em dois indivíduos, sendo que em um deles observam-se áreas de ativação nos giros pré e pós-centrais além de área pré-motora à direita, área motora suplementar, parietal bilateral, cerebelo e temporal bilateral (A) e no outro (B), a ativação nos giros pré-centrais quase não é caracterizada, notando-se, porém, maior ativação parietal e temporal

5.3.3.3 Paradigma de linguagem

5.3.3.3.1 Análise de grupo

Fluência Verbal não-falada

Foram incluídos 59 indivíduos na análise de grupo do paradigma de geração não-falada de palavras.

A análise do grupo de indivíduos mostrou áreas de efeito BOLD positivo no cerebelo à direita, giro frontal inferior e ínsula bilateralmente, com área e amplitude maiores à esquerda, giro frontal médio esquerdo, área motora suplementar, núcleo caudado bilateralmente, mais extenso à esquerda e tálamo esquerdo. Alguns *voxels* isolados foram ainda detectados no cerebelo à esquerda, córtex frontal direito e giro pré-central esquerdo. Houve efeito BOLD negativo no giro do cíngulo posterior, córtex parietal bilateral e giro frontal superior direito e alguns *voxels* esparsos no temporal direito e cerebelo bilateral (figura 48) (tabela 13 no anexo S).

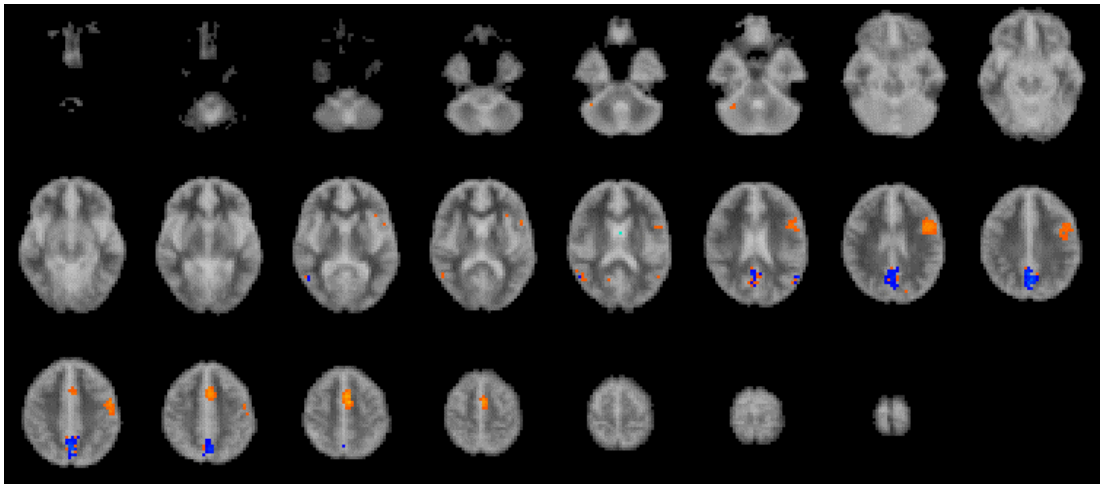


Figura 48 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma de linguagem fluência verbal não-falada. As áreas mostradas em amarelo/laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, enquanto as áreas em azul representam efeito BOLD negativo

A análise baseada em cluster mostrou padrão muito semelhante, com maior extensão principalmente no cerebelo direito e no giro frontal inferior esquerdo e identificação dos núcleos da base e tálamo, antes não evidentes (figura 49).

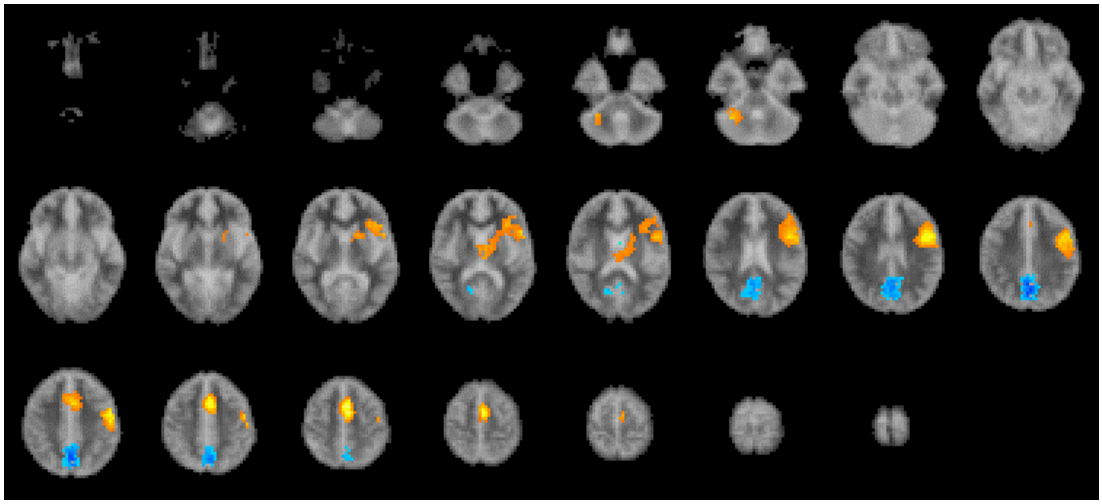


Figura 49 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma de linguagem fluência verbal não-falada. As áreas mostradas em amarelo/laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, enquanto as áreas em azul representam efeito BOLD negativo

A variação de sinal BOLD durante o paradigma nos quatro *clusters* escolhidos foi de: giro frontal inferior esquerdo (cluster 22) média 2,9% e desvio-padrão 1,4%; giro frontal inferior esquerdo (cluster 24) média 3,8% e desvio-padrão 4,6%; cerebelo direito (cluster 3) média 5,4% e desvio-padrão 3,7%; e lobo frontal medial (cluster 31) média 3,7% e desvio-padrão 3,1%.

Fluência Verbal falada

Foram incluídos 62 indivíduos na análise de grupo do paradigma de geração de palavras falada.

A análise de grupo da geração falada de palavras mostrou áreas semelhantes tanto na condição A (figura 50), quando a mesma letra era repetida por sete vezes seguidas, quanto na condição B (figura 51), quando eram apresentadas sete letras diferentes em seqüência, sendo que nunca deveriam ser repetidas as mesmas palavras. As principais áreas de efeito BOLD positivo foram o giro frontal inferior e ínsula bilateralmente com área e amplitude maiores à esquerda, giro frontal médio esquerdo, cíngulo anterior, área motora suplementar, cerebelo à direita e vermis

cerebelar. Houve ainda efeito BOLD positivo incluindo os núcleos da base e tálamos mais extensos à esquerda (tabela 11 no anexo Q). Os ventrículos laterais foram identificados como regiões de sinal com comportamento semelhante ao efeito BOLD positivo. A condição B (letras diferentes) mostrou ainda efeito BOLD positivo na região parietal esquerda. Houve efeito BOLD negativo no tálamo direito e diversos *voxels* esparsos em ambos os hemisférios cerebrais, com predomínio posterior (tabela 12 no anexo R).

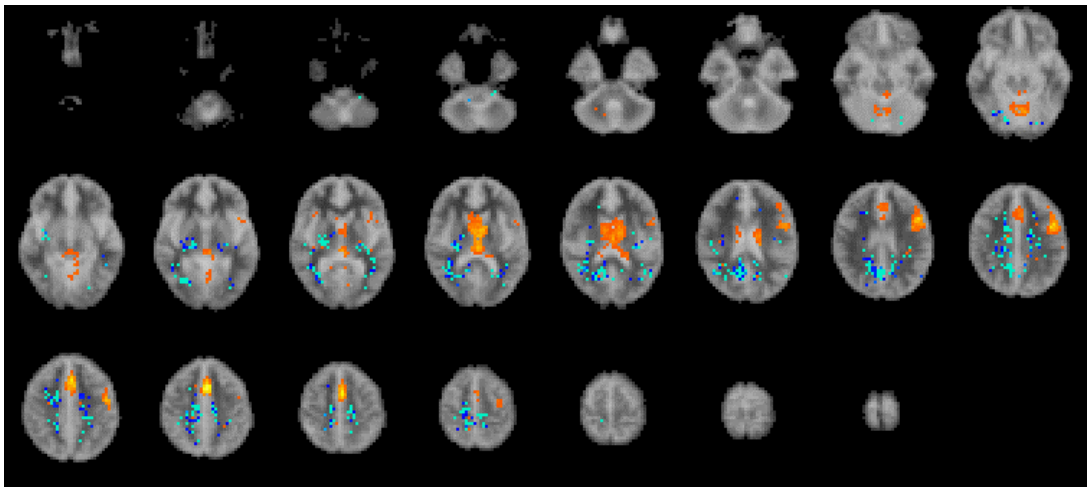


Figura 50 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição A (mesma letra) baseada em *voxel*. As áreas mostradas em amarelo/laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, enquanto as áreas em azul representam áreas de efeito BOLD negativo

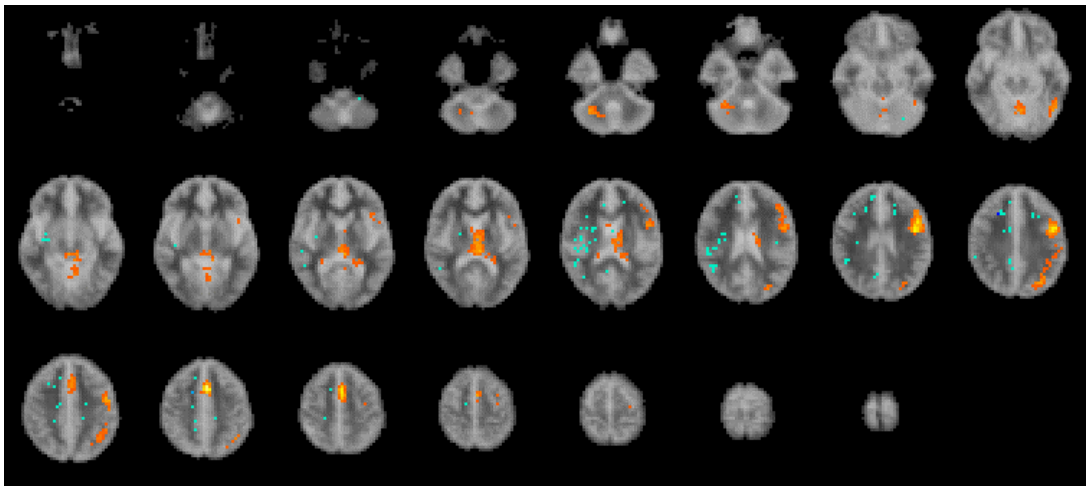


Figura 51 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição B (letra diferente) baseada em *voxel*. As áreas mostradas em amarelo/laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, enquanto as áreas em azul representam áreas de efeito BOLD negativo

A análise baseada em *cluster* (figuras 52 e 53) mostrou padrão muito semelhante à análise baseada em *voxel*, com maior extensão no cerebelo direito durante a condição A. Além disso, praticamente não foi detectado efeito BOLD negativo.

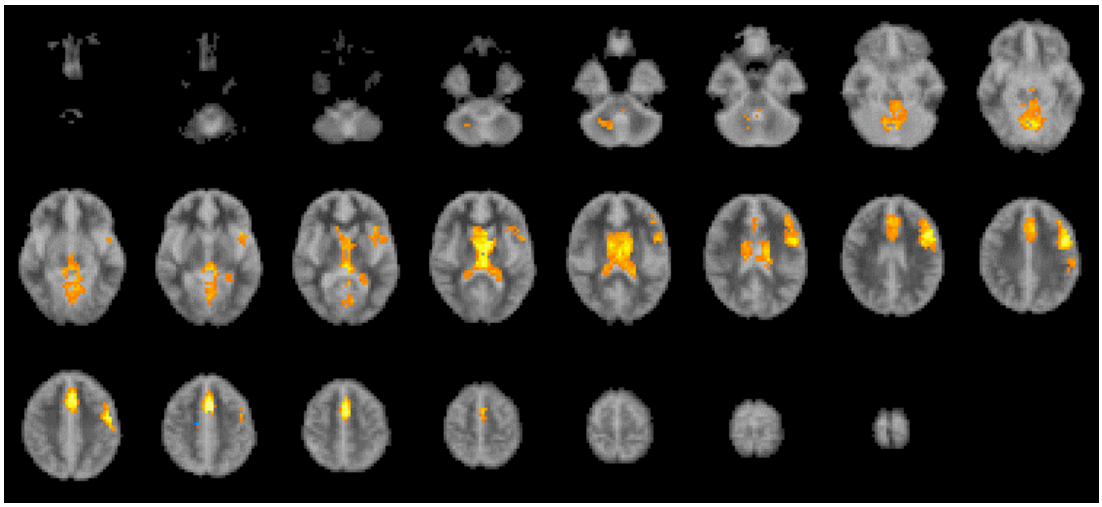


Figura 52 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição A (mesma letra) baseada em *cluster*. As áreas mostradas em amarelo/laranja representam áreas efeito BOLD positivo

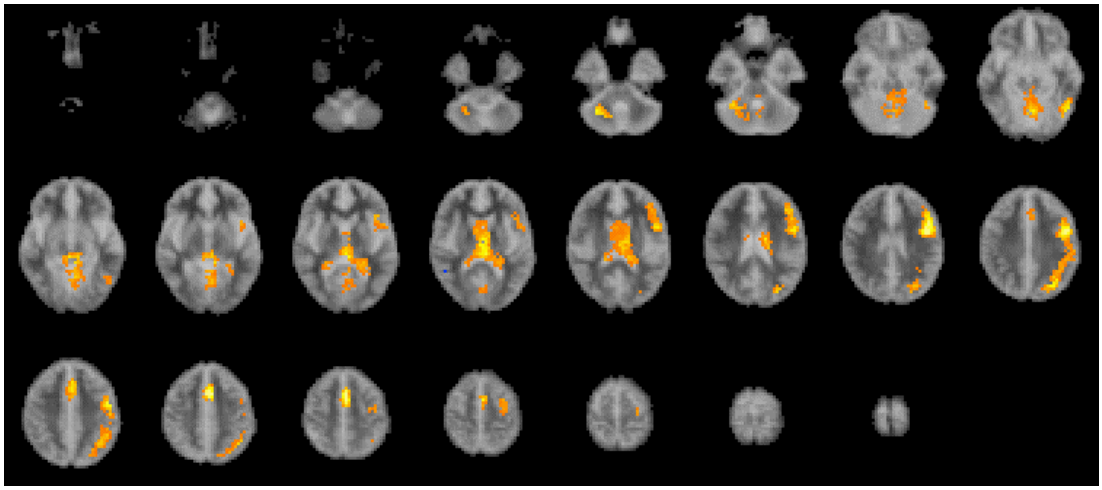


Figura 53 - Imagens da análise de grupo do paradigma de linguagem fluência verbal falada condição B (letras diferentes) baseada em *cluster*. As áreas mostradas em amarelo/laranja representam áreas de efeito BOLD positivo

A variação de sinal BOLD durante o paradigma fluência verbal falada condição A (mesma letra) nos quatro *clusters* escolhidos foi de: giro frontal inferior

esquerdo (cluster 151) média 6,3% e desvio-padrão 3,7%; córtex pré-motor e área motora suplementar (cluster 176) média 7,8% e desvio-padrão 6,8%; cerebelo esquerdo (cluster 24) média 9,6% e desvio-padrão 4,3%; e lobo frontal medial (cluster 199) média 7,4% e desvio-padrão 4,8%. Na condição letra diferente foi de: giro frontal inferior esquerdo (cluster 63) média 8,4% e desvio-padrão 12,7%; córtex pré-motor e área motora suplementar (cluster 85) média 7,7% e desvio-padrão 9,3%; cerebelo direito (cluster 5) média 8,1% e desvio-padrão 10,5%; e lobo frontal medial (cluster 122) média 7,4% e desvio-padrão 3,1%.

As imagens resultantes da análise baseada em cluster foram transpostas para um cérebro referência a partir do sistema de coordenadas, com o intuido de ilustrar os resultados em visão tridimensional (figura 54).

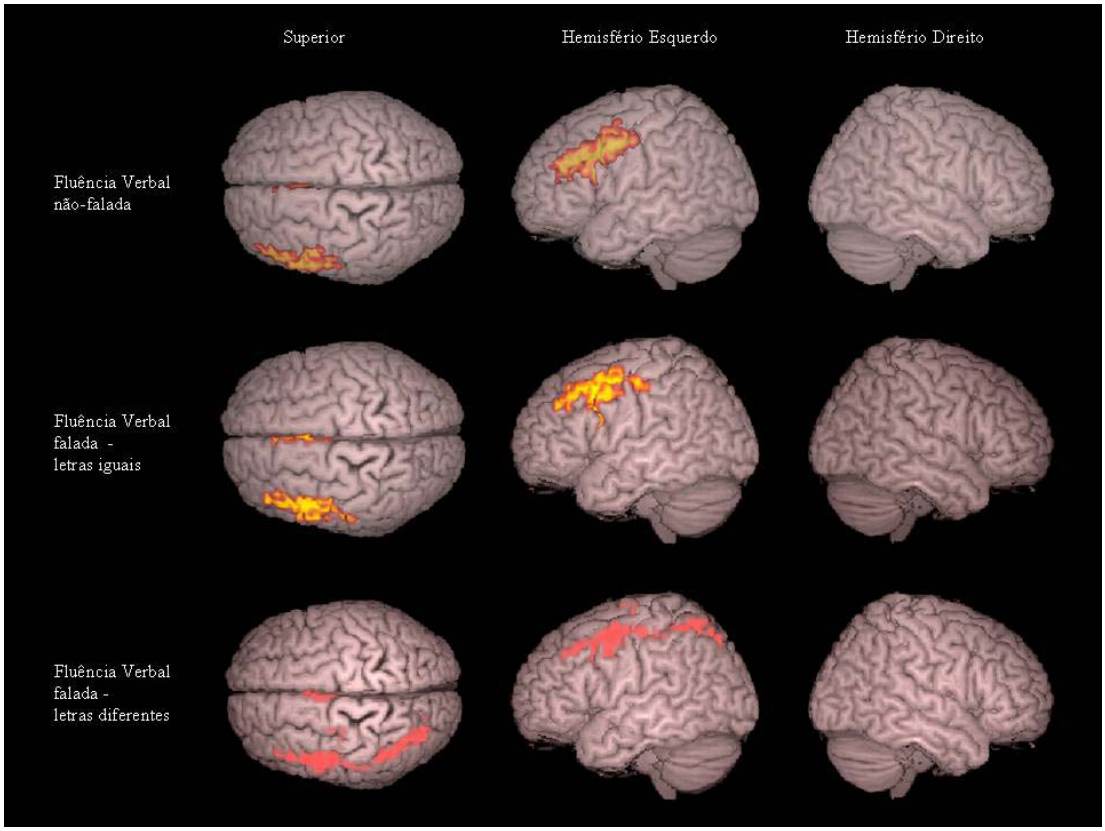


Figura 54 - Ilustração do resultado da análise de grupo das tarefas de linguagem em mapa tridimensional referência

5.3.3.3.2 Análise da variabilidade interindividual

Fluência Verbal não-falada

O estudo da variabilidade interindividual das regiões de efeito BOLD positivo mostrou frequência intermediária do giro frontal inferior esquerdo (63%), do giro frontalmesial esquerdo (58%), giro frontal médio anterior esquerdo (58%) e giro frontal médio posterior esquerdo (56%). O cerebelo superior direito apareceu com frequência de 39% (figura 55).

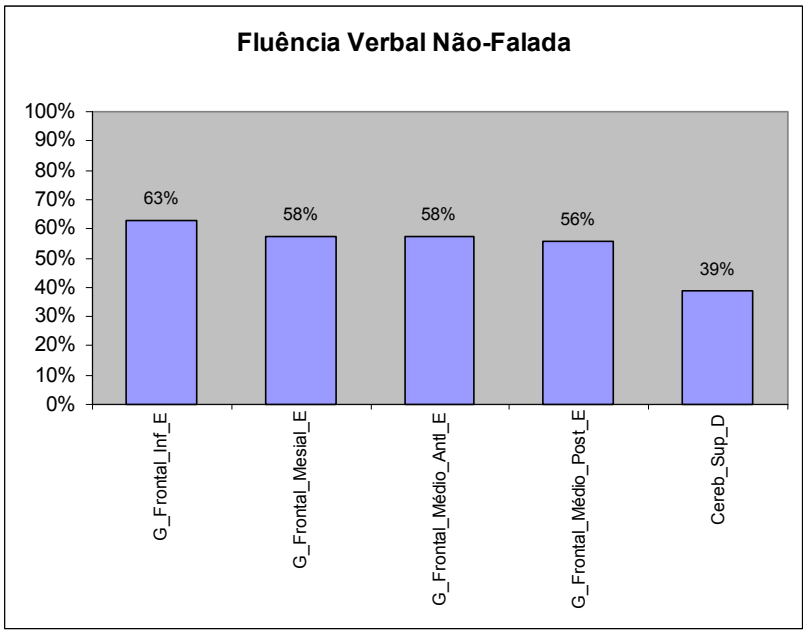


Figura 55 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa fluência verbal não-falada com frequência acima de 30% na amostra, identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Ainda outras áreas apresentaram efeito BOLD positivo com menor frequência, o que pode ser melhor avaliado na inspeção geral das freqüências de efeito BOLD em cada hemisfério (figura 56). Notadamente, a presença dos giros inferior e médio direitos com efeito BOLD positivo aconteceu entre 10 e 15% da amostra.

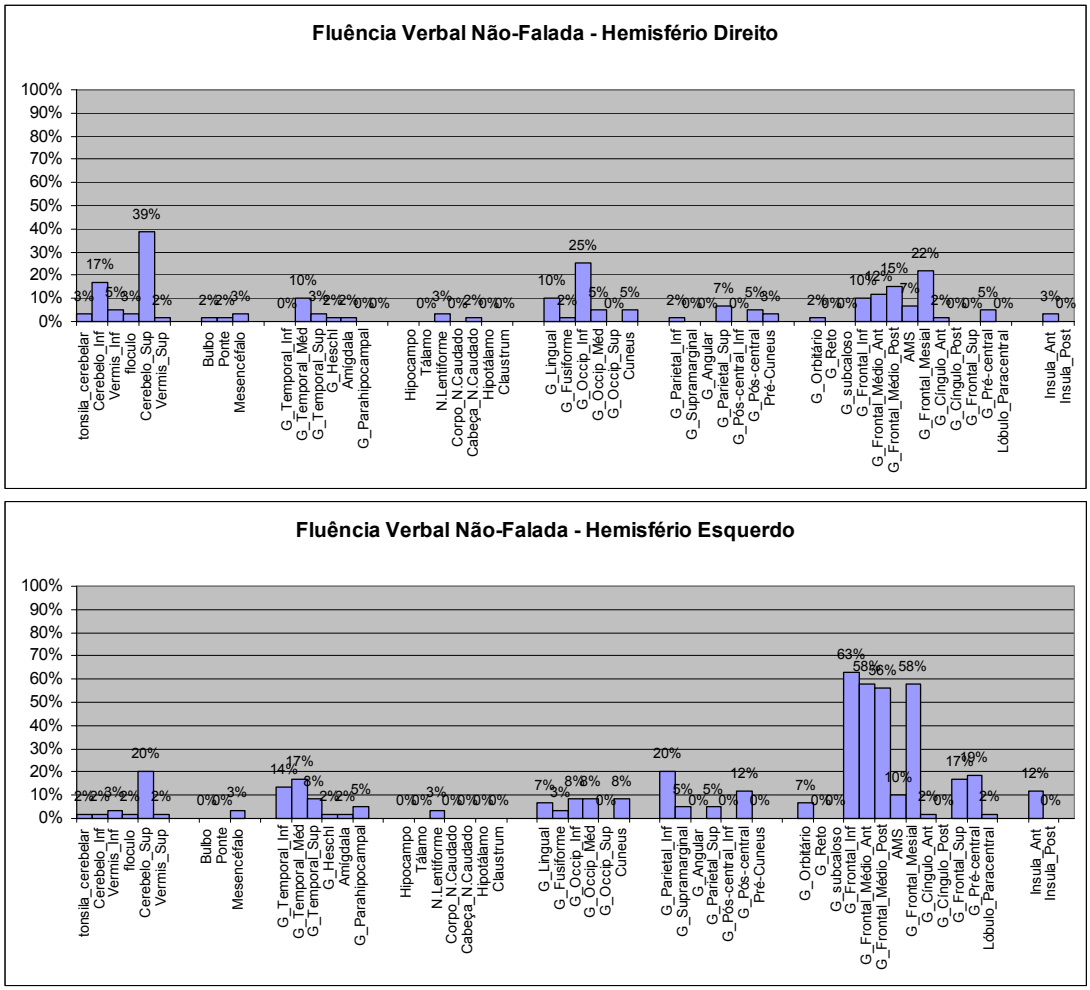


Figura 56 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo na tarefa de fluência verbal não-falada, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

A ilustração dos tipos de mapas individuais que geraram os dados de variabilidade acima descritos pode ser observada em dois sujeitos, um deles mostrando efeito BOLD positivo no giro frontal inferior direito, cerebelo direito a área motora suplementar e o outro, áreas de efeito BOLD positivo no cerebelo à direita, giro frontal inferior e temporal posterior à esquerda, giro pré-central à esquerda e dorso-latero pré-frontal bilateral (figura 57).

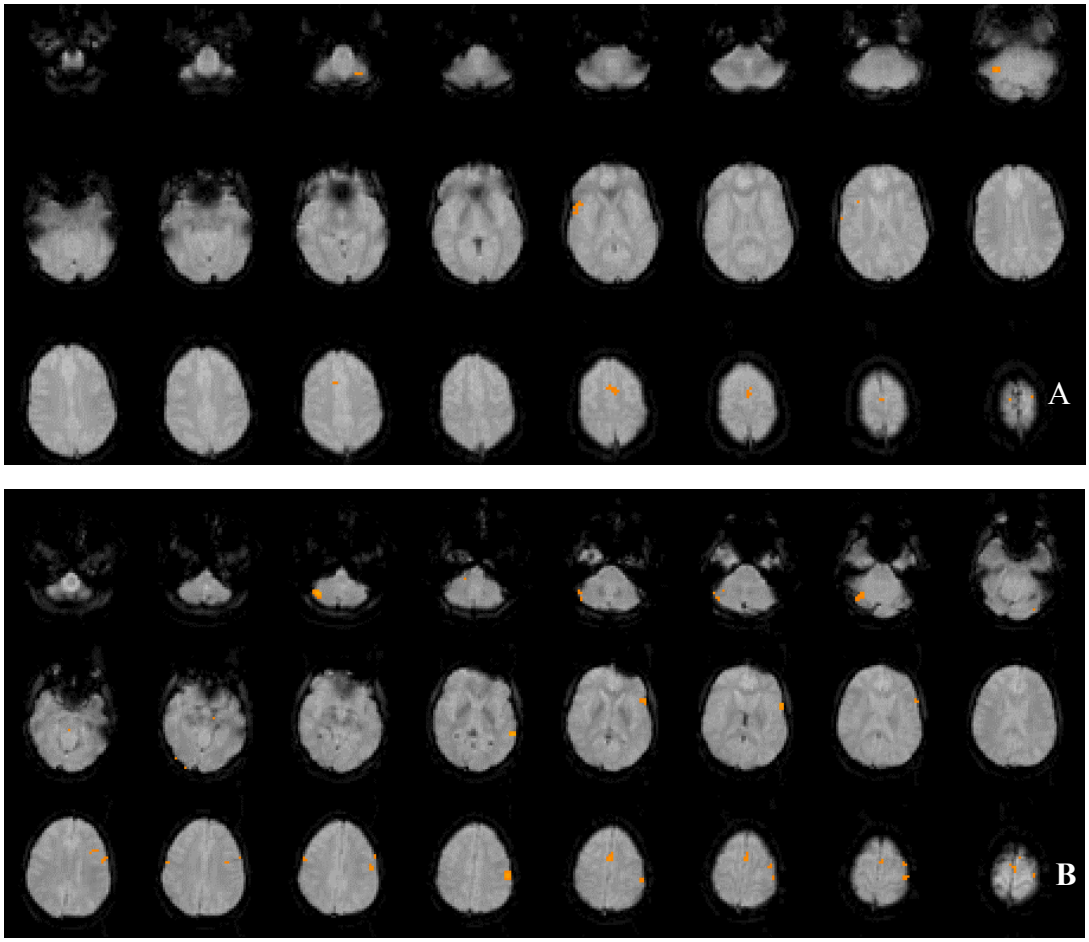


Figura 57 - Imagens da análise individual do paradigma de linguagem fluência verbal não-falada. As áreas mostradas em laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, no nível de *voxel*. Ilustrados dois sujeitos, um deles mostrando áreas de efeito BOLD positivo no giro frontal inferior direito, cerebelo direito e a área motora suplementar (A) e o outro mostrando áreas de efeito BOLD positivo no cerebelo à direita, giro frontal inferior e temporal posterior à esquerda, giro pré-central à esquerda e dorso-latero pré-frontal bilateral (B)

Fluência Verbal falada

A avaliação da frequência das áreas com efeito BOLD positivo através da análise visual na condição mesma letra mostrou o giro frontal mesial esquerdo identificado em 62% dos indivíduos e os giros frontal médio anterior e posterior à esquerda em 67% e 57% da amostra, respectivamente (figura 58-A). Com frequência entre 30% e 50% foram identificados os giros frontal inferior esquerdo (48%), cerebelo superior direito (41%), frontal superior esquerdo (34%) e giro frontal mesial direito (31%). Na condição letra diferente, o cerebelo inferior direito foi identificado em 78% da amostra, seguido pelo giro frontal médio anterior esquerdo em 57% (figura 58-B). Com frequência entre 30% e 50% foram identificados os giros frontal inferior esquerdo (47%), lóbulo parietal superior esquerdo, cerebelo inferior esquerdo (40%) e giro frontal médio posterior esquerdo (34%).

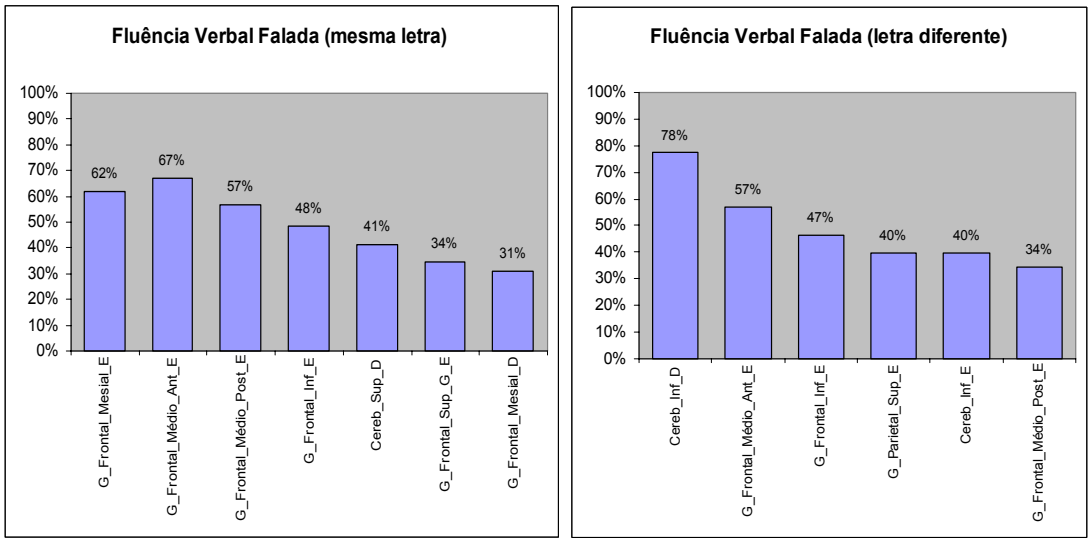


Figura 58 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa de fluência verbal falada nas condições com a mesma letra (A) e com letra diferente (B) com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito; Post-posterior; Ant-anterior)

Com frequência muito baixa foram ainda identificadas outras regiões com efeito BOLD positivo, o que fica caracterizado na avaliação global por hemisfério na condição mesma letra (figura 59) e letra diferente (figura 60). Os giros frontais inferior e médio direitos tiveram efeito BOLD positivo em 10% e 19% da amostra, respectivamente, na condição mesma letra e 16% e 28% na condição letra diferente.

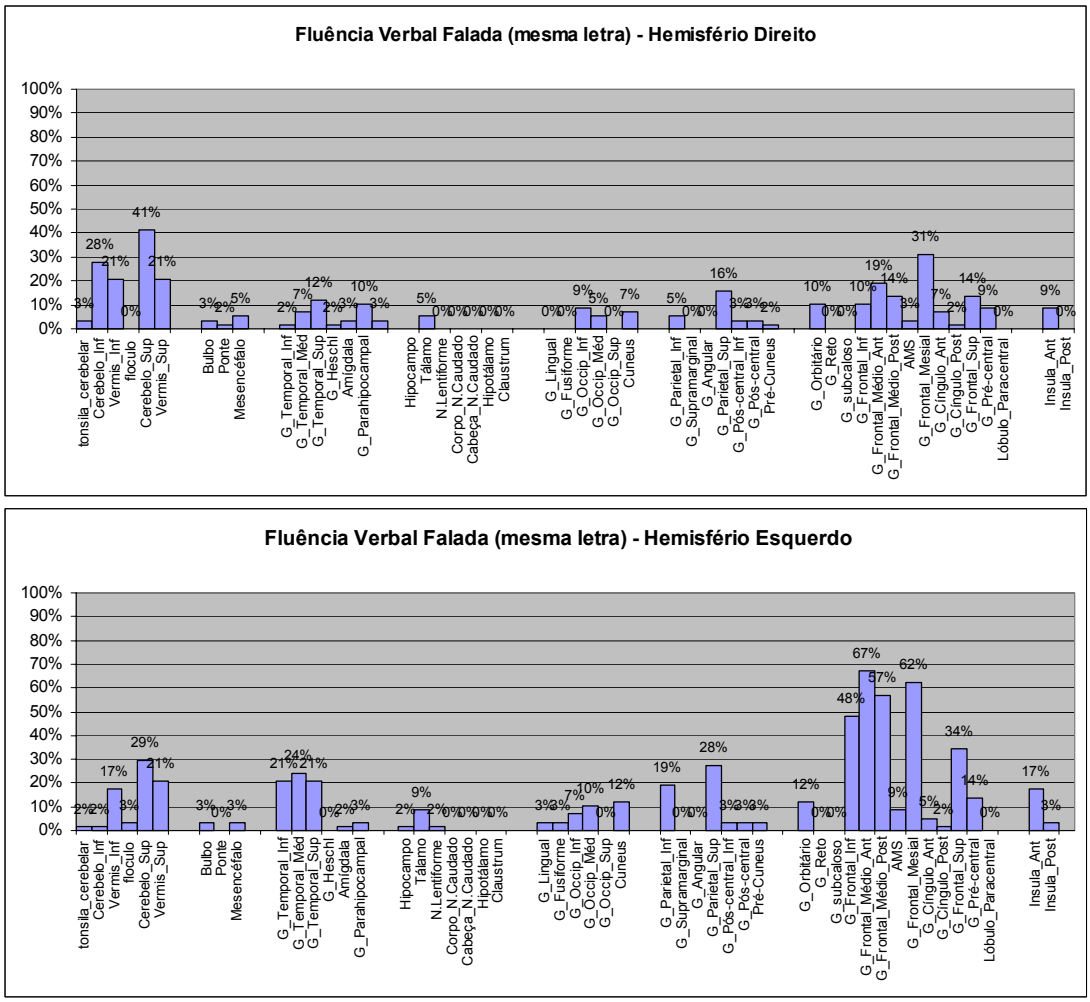


Figura 59 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma fluência verbal falada condição mesma letra, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

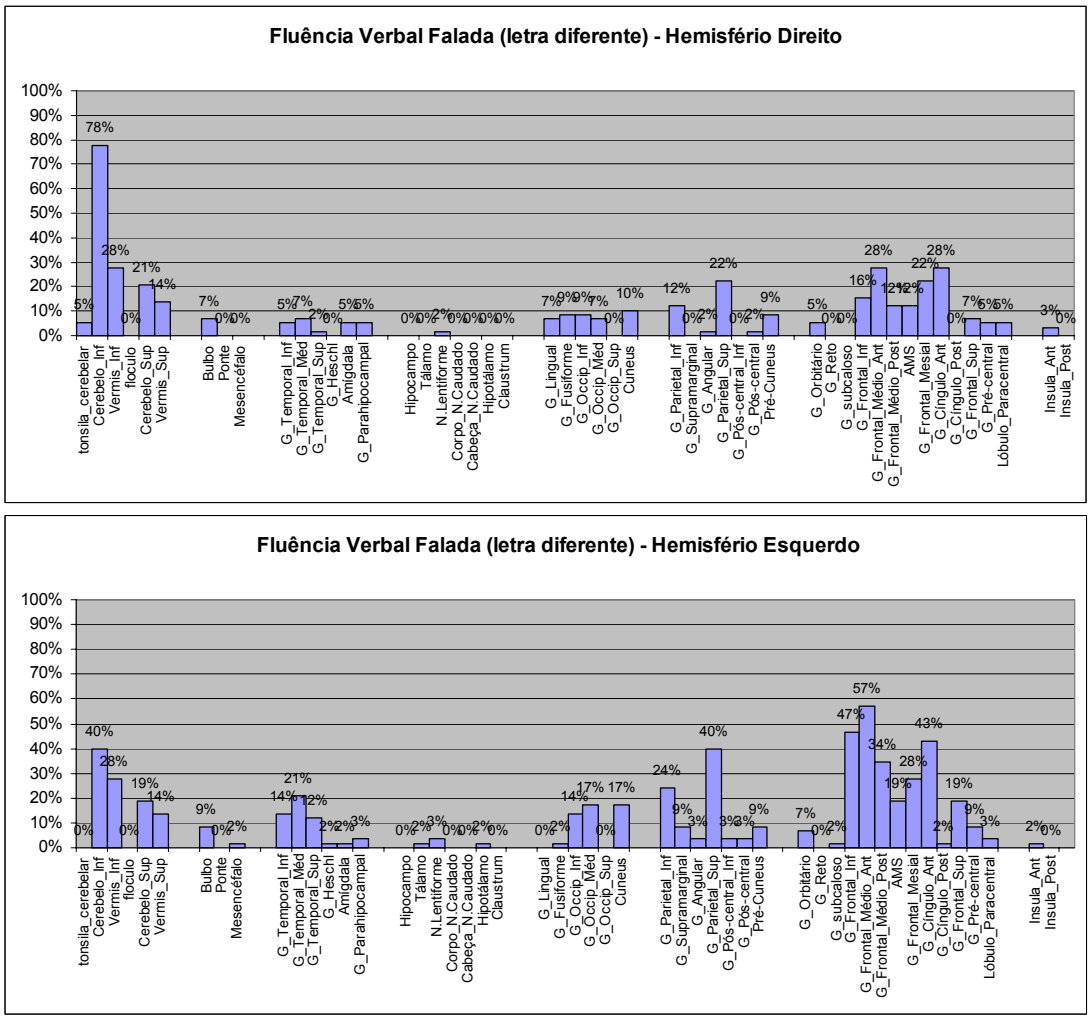


Figura 60 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma fluência verbal falada condição letra diferente, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Com o intuito de ilustrar a variabilidade são exemplificados dois resulatdos individuais do paradigma fluência verbal falada condição A (mesma letra), um deles com efeito BOLD positivo no giro frontal inferior e ínsula bilateralmente, mais extenso à esquerda, giro frontal médio esquerdo, cerebelo direito, área motora suplementar, cíngulo anterior, temporal mesial direito, parietal direito e tálamo direito e outro com efeito BOLD positivo no cerebelo à direita, giro frontal inferior e

temporo-occipital inferior à esquerda e córtex dorso-latero pré-frontal e pré-motor à esquerda (figura 61).

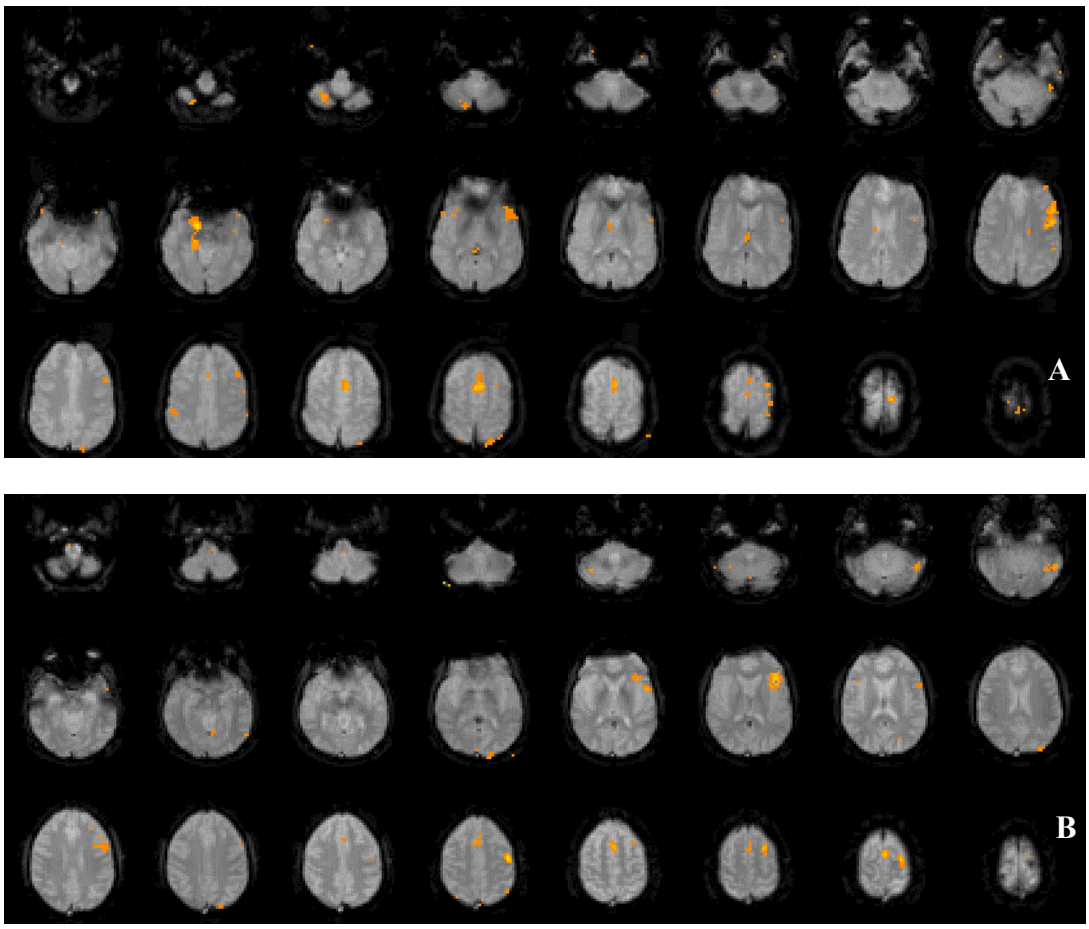


Figura 61 - Imagens da análise individual do paradigma de linguagem fluência verbal falada, condição A (mesma letra). As áreas mostradas em laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, no nível de *voxel*. Ilustrados dois sujeitos, um deles com efeito BOLD positivo no giro frontal inferior e ínsula bilateralmente, mais extenso à esquerda, giro frontal médio esquerdo, cerebelo direito, área motora suplementar, cíngulo anterior, temporal mesial direito, parietal direito e tálamo direito (A) e o outro com efeito BOLD positivo no cerebelo à direita, giro frontal inferior e temporo-occipital inferior à esquerda e córtex dorso-latero pré-frontal e pré-motor à esquerda (B)

Outro exemplo, com dois indivíduos no paradigma fluência verbal falada condição B (letras diferentes), mostra efeito BOLD positivo no giro frontal inferior, médio, ínsula, cerebelo e temporal mesial à direita, área motora suplementar e dorso-latero pré-frontal esquerdo em um deles e efeito BOLD positivo no cerebelo à

direita, giro frontal inferior, temporo-occipital inferior mesial, córtex dorso-latero pré-frontal, pré-motor, frontal mesial e parietal à esquerda no outro (figura 62).

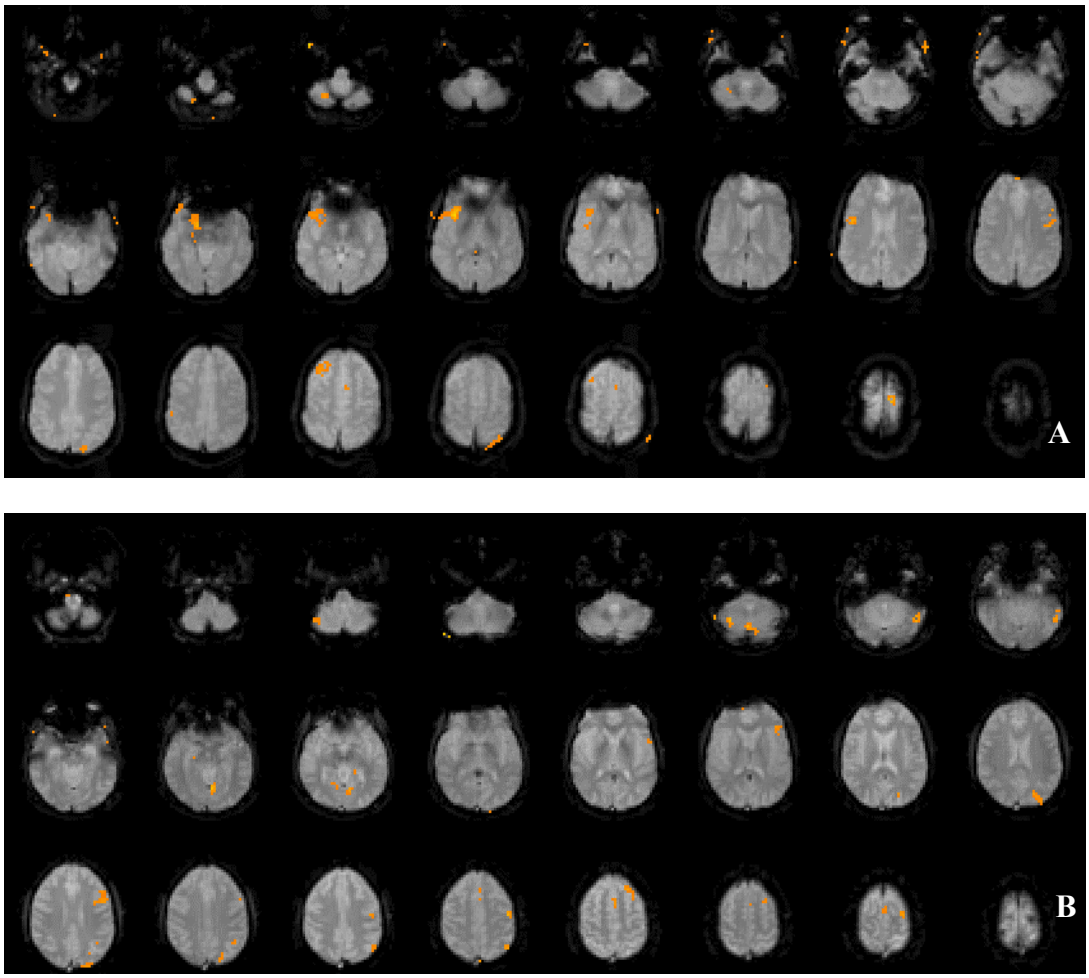


Figura 62 - Imagens da análise individual do paradigma de linguagem fluência verbal falada, condição B (letras diferentes). As áreas mostradas em laranja representam áreas de efeito BOLD positivo, no nível de *voxel*. Ilustrados dois sujeitos, um deles mostrando área de efeito BOLD positivo no giro frontal inferior, médio, ínsula, cerebelo e temporal mesial à direita, área motora suplementar e dorso-latero pré-frontal esquerdo (A) e o outro mostrando áreas de efeito BOLD positivo no cerebelo à direita, giro frontal inferior e temporo-occipital inferior, córtex dorso-latero pré-frontal, frontal mesial, pré-motor e parietal à esquerda (B)

5.3.3.3.3 Análise de correlação comportamental

A avaliação do desempenho na fluência verbal falada mostrou média de 87% de palavras pronunciadas na apresentação das letras (mínimo de 50%, máximo de

100%, desvio padrão de 10%), sendo que a média de palavras corretas (excluindo-se erros de letra inicial, derivativos, nome próprio e palavras repetidas) foi de 76% (mínimo de 42%, máximo de 95%, desvio padrão de 10%). Se considerarmos eficiência como o total de palavras certas dividido pelo total de palavras faladas, a média foi de 87% (mínimo de 60%, máximo de 100%, desvio padrão de 7%) (tabela 19 no anexo Z).

Não houve evidência de correlação entre o total de palavras pronunciadas e nenhum dos dados demográficos, nem idade (R=0,015; p=0,912), nem escolaridade (R=0,085; p=0,520), nem índice de lateralidade (R=-0,018; p=0,889), nem índice sócio-econômico (R=0,127; p=0,337) nem diferença entre mulheres e homens (T=-0,370; p=0,726) ou entre destros e canhotos (T=0,270; p=0,796).

Houve correlação positiva do número de palavras corretas pronunciadas com a escolaridade (R=0,356; p=0,006) (figura 63).

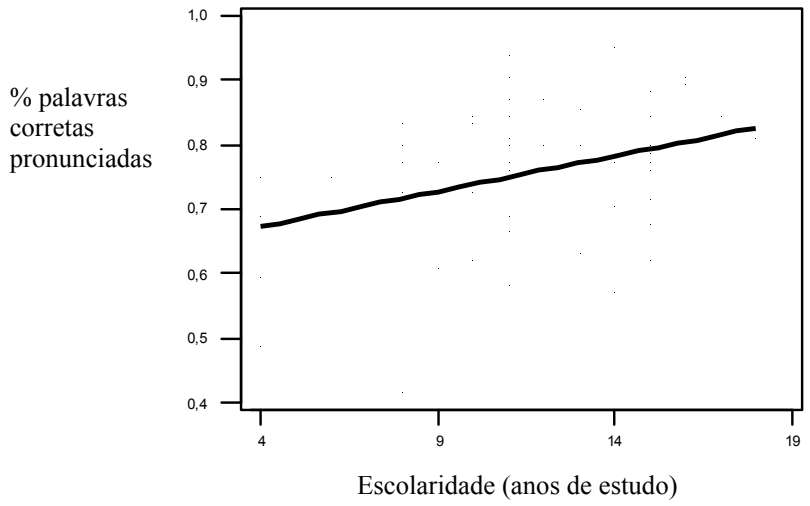


Figura 63 – Gráfico de correlação entre a porcentagem de palavras corretas pronunciadas durante o paradigma fluência verbal e a escolaridade (anos de estudo) (R=0,356; p=0,006)

Não houve correlação entre porcentagem de palavras corretas pronunciadas e idade (R=-0,104; p=0,434), nem entre porcentagem de palavras corretas

pronunciadas e índice de lateralidade (R=-0,040; p=0,763), nem diferença entre destros e canhotos (T=0,300; p=0,776).

Houve tendência de diferença de médias de porcentagem de palavras corretas (T=-1,920; p=0,060) entre homens (78%) e mulheres (73%), com maior número de palavras no sexo masculino (figura 64).

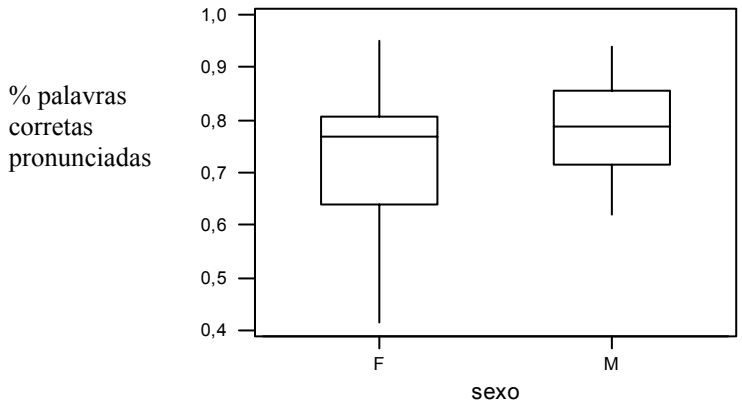


Figura 64 – Gráfico da diferença de porcentagem de palavras corretas durante o paradigma fluência verbal entre homens e mulheres (F=feminino; M=masculino) (p=0,060)

Houve forte evidência de correlação positiva entre porcentagem de palavras corretas e índice sócio-econômico (R=0,382; p=0,003) (figura 65).

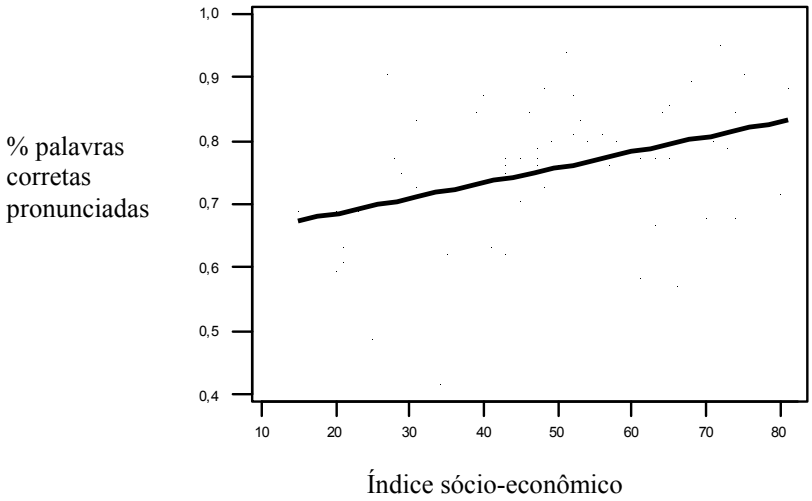


Figura 65 – Gráfico de correlação entre a porcentagem de palavras corretas durante o paradigma fluência verbal e o índice sócio-econômico (R=0,382; p=0,003)

Como houve correlação dos dados demográficos escolaridade, índice sócio-econômico e idade, foi feita correlação parcial controlando por esses fatores, não sendo identificada correlação nem com escolaridade (R=0,109; p=0,480), nem com índice sócio-econômico (R=0,207; p=0,177) quando controlados por idade e índice sócio-econômico e idade e escolaridade, respectivamente.

Houve correlação positiva entre eficiência e escolaridade (R=0,469; p<0,001) (figura 66) e entre eficiência e índice sócio-econômico (R=0,464; p<0,001) (figura 67).

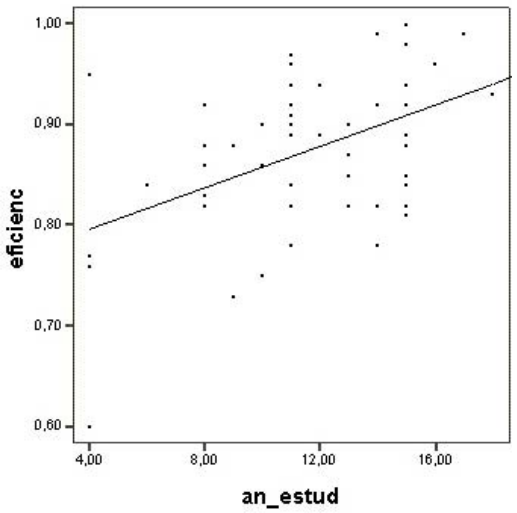


Figura 66 – Gráfico da correlação entre eficiência e escolaridade (anos de estudo) durante o paradigma fluência verbal (R=0,469; p<0,001)

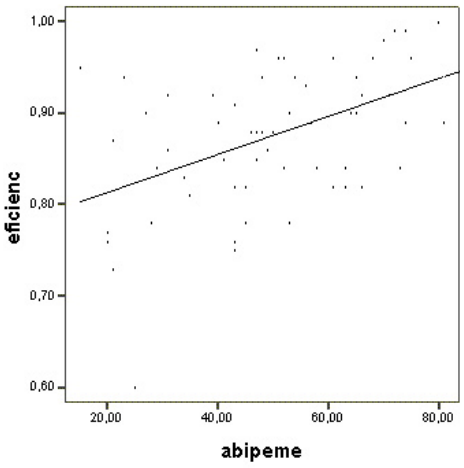


Figura 67 – Gráfico da correlação entre eficiência e índice sócio-econômico (critério ABA-ABIPEME) durante o paradigma fluência verbal (R=0,464; p<0,001)

Houve maior eficiência no sexo masculino (90%) do que no feminino (85%) (T=-2,699; p=0,009) (figura 68).

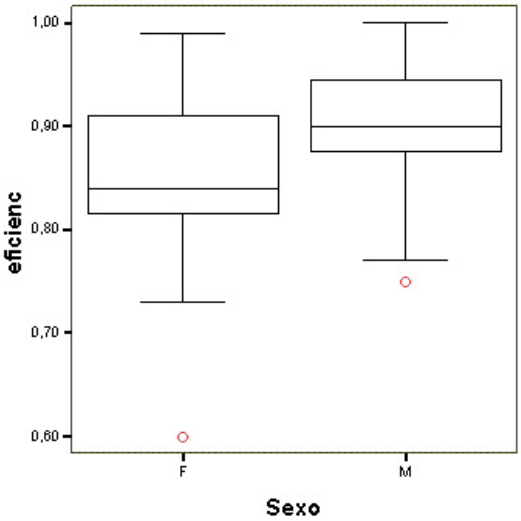


Figura 68 – Gráfico da diferença de médias de eficiência entre homens e mulheres durante o paradigma fluência verbal (T=-2,699; p=0,009)

Não houve correlação entre eficiência e idade (R=-0,200; p=0,129), nem entre eficiência e índice de lateralidade (R=-0,036; p=0,785), nem diferença entre destros e canhotos (T=-0,26; p=0,980).

Como houve correlação dos dados demográficos escolaridade, índice sócio-econômico e idade, foi feita correlação parcial controlando por esses fatores, sendo identificada tendência de correlação com escolaridade (R=0,221; p=0,098), e com índice sócio-econômico (R=0,238; p=0,084) quando controlados por idade e índice sócio-econômico e idade e escolaridade, respectivamente.

A análise de correlação com o desempenho comportamental, mensurado pela quantidade total de palavras que cada indivíduo pronunciou durante o paradigma de fluência verbal falada, com a condição A (mesma letra) mostrou correlação positiva (laranja) temporal posterior e parietal inferior à esquerda e no lóbulo paracentral bilateralmente e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior e frontal mesial bilateralmente (figura 69). Na condição B (letra diferente) mostrou correlação positiva (laranja) temporal posterior, parietal inferior e superior, no tálamo e núcleos da base, frontal inferior e médio e pedúnculo cerebelar médio, todos à esquerda e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, giro frontal inferior e médio e região frontal mesial à direita, tálamo direito, occipital mesial inferior, cerebelo à esquerda (figura 70).

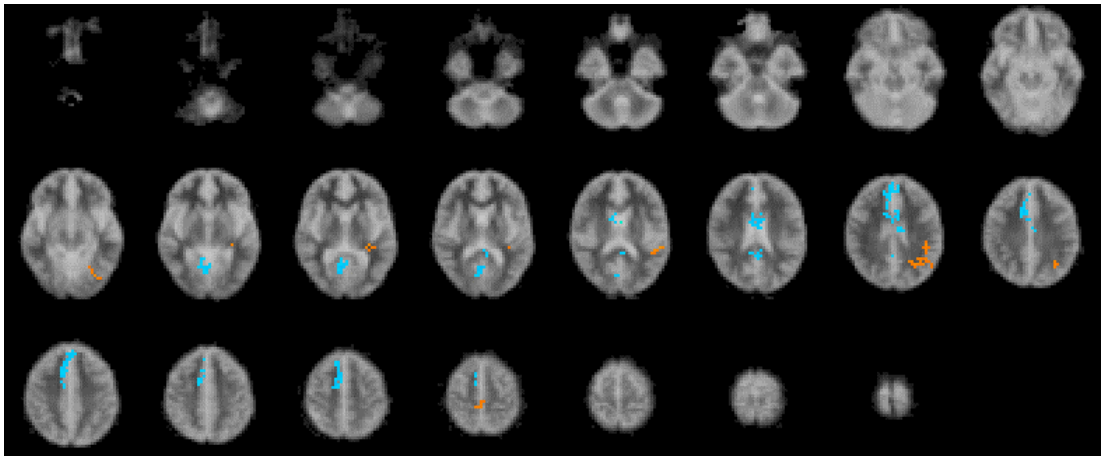


Figura 69 - Imagens da análise de correlação do número total de palavras com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição A (letra igual) mostrou efeito BOLD positivo (laranja) temporal posterior e parietal inferior à esquerda e lóbulo paracentral bilateralmente e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior e frontal mesial bilateralmente

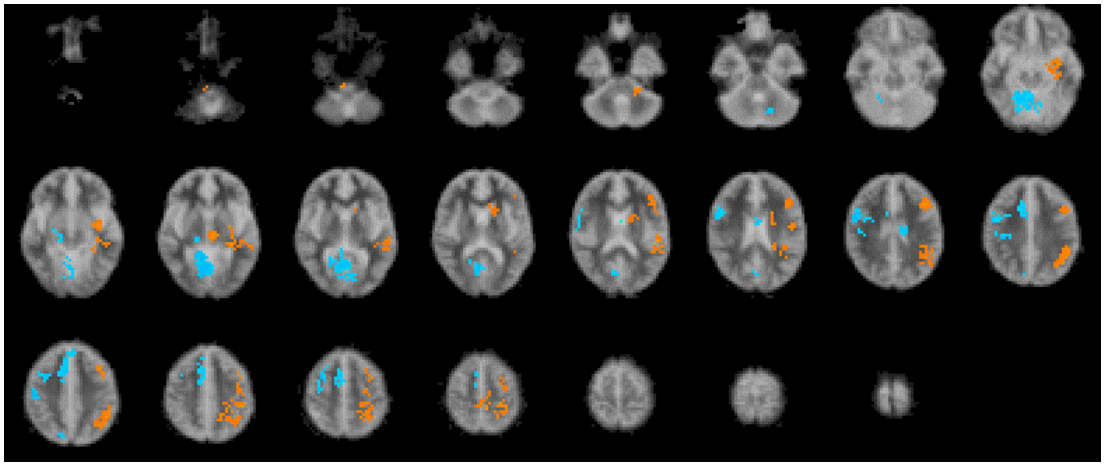


Figura 70 - Imagens da análise de correlação do número total de palavras com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição B (letra diferente) mostrou efeito BOLD positivo (laranja) temporal posterior, parietal inferior e superior, tálamo e núcleos da base, frontal inferior e médio e pedúnculo cerebelar médio, todos à esquerda e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, giro frontal inferior e médio e região frontal mesial à direita, tálamo direito, occipital mesial inferior, cerebelo à esquerda

A análise de correlação com o desempenho comportamental mensurado pela quantidade de palavras certas que cada indivíduo pronunciou durante o paradigma de fluência verbal falada, com a condição A (mesma letra) mostrou correlação positiva (laranja) temporal e parietal inferior à esquerda e cerebelar à direita e áreas de correlação

negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, tálamo e núcleos da base, frontal e temporal à direita (figura 71). Na condição B (letra diferente) mostrou correlação positiva (laranja) no giro frontal inferior direito, frontal superior esquerdo, temporal bilateral e cerebelar à esquerda e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, tálamo e núcleos da base bilateralmente (figura 72).

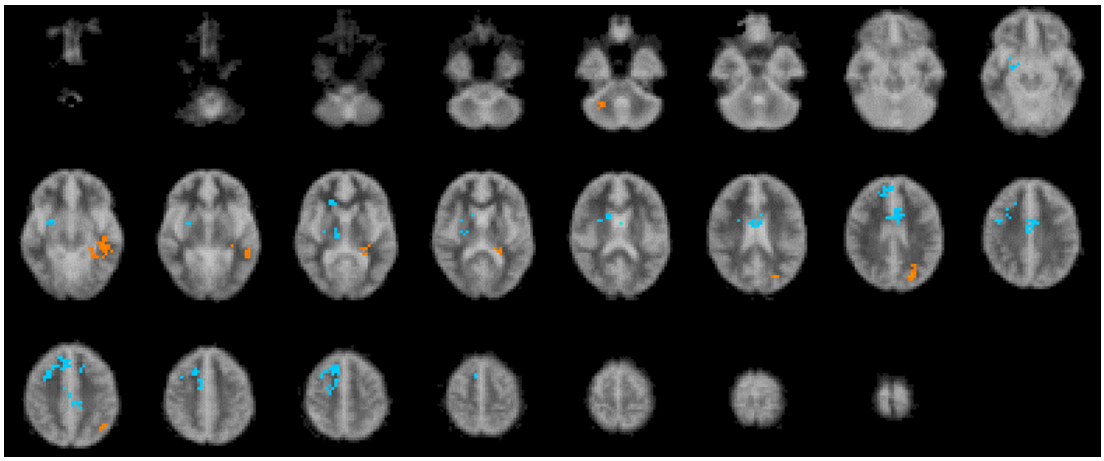


Figura 71 - Imagens da análise de correlação do número de palavras certas com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição A (letra igual) mostrou efeito BOLD positivo (laranja) temporal e parietal inferior à esquerda e cerebelar à direita e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, tálamo e núcleos da base, frontal e temporal à direita

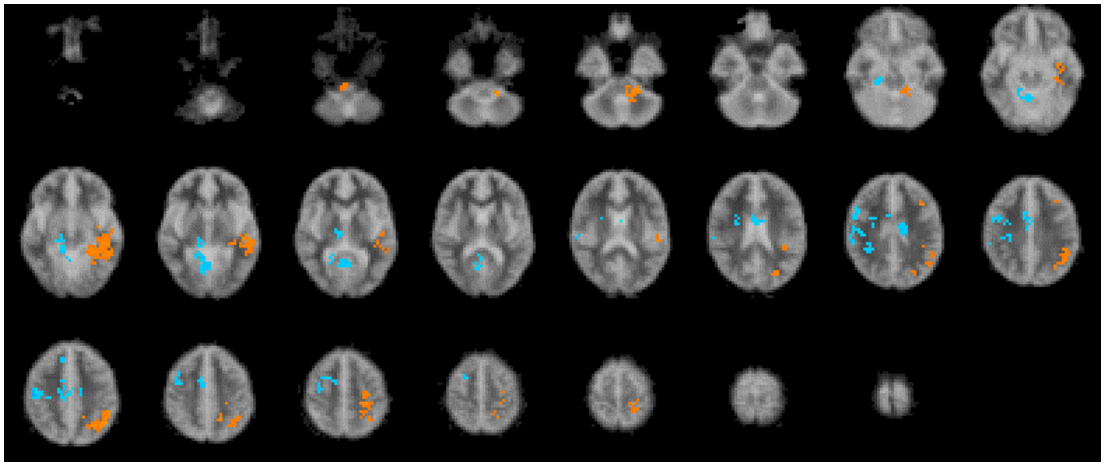


Figura 72 - Imagens da análise de correlação do número de palavras certas com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição B (letra diferente) mostrou efeito BOLD positivo (laranja) no giro frontal inferior direito, frontal superior esquerdo, temporal bilateral e cerebelar à esquerda e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, tálamo e núcleos da base bilateralmente

A análise de correlação com o desempenho comportamental mensurado pela eficiência (palavras certas / total de palavras) que cada indivíduo pronunciou durante o paradigma de fluência verbal falada, com a condição A (mesma letra) mostrou correlação positiva (laranja) parietal à direita, temporal inferior à esquerda e cerebelar à direita, e áreas de correlação negativa (azul) nos núcleos da base e frontal bilateral (figura 73). Na condição B (letra diferente) mostrou correlação positiva (laranja) no giro frontal inferior direito, frontal superior esquerdo, temporal bilateral e cerebelar à esquerda e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, tálamo e núcleos da base bilateralmente (figura 74).

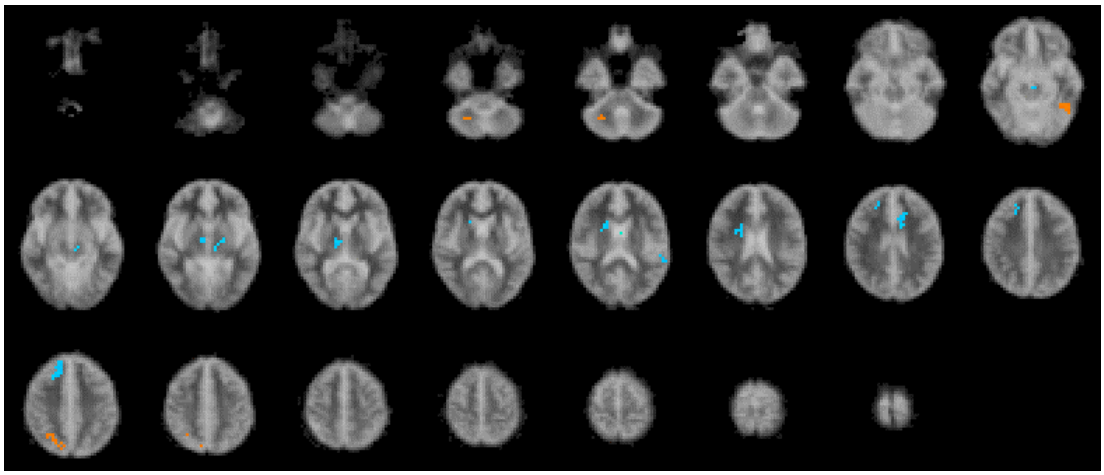


Figura 73 - Imagens da análise de correlação da eficiência com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição A (mesma letra) mostrou efeito BOLD positivo (laranja) parietal à direita, temporal inferior à esquerda e cerebelar à direita, e áreas de correlação negativa (azul) nos núcleos da base e frontal bilateral

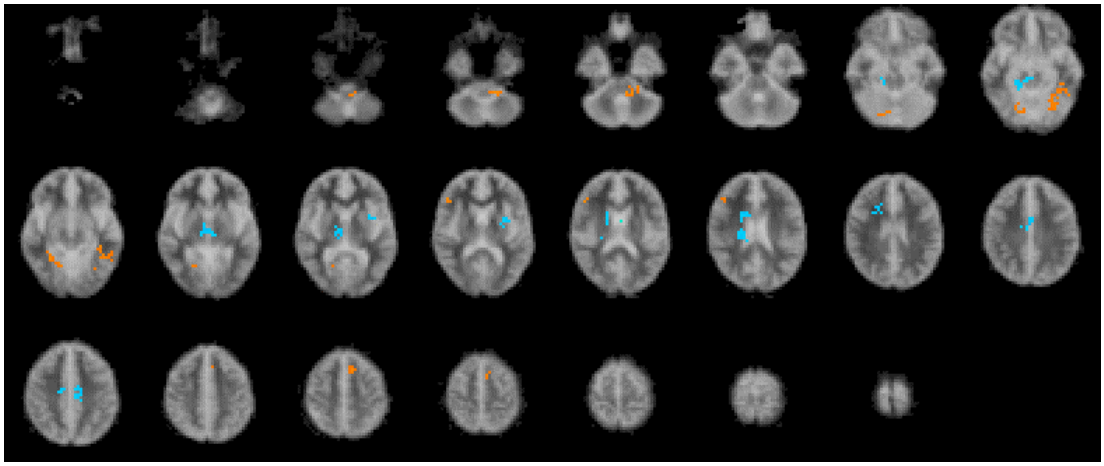


Figura 74 - Imagens da análise de correlação da eficiência com o sinal BOLD na tarefa fluência verbal falada, condição B (letra diferente) mostrou efeito BOLD positivo (laranja) no giro frontal inferior direito, frontal superior esquerdo, temporal bilateral e cerebelar à esquerda e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, tálamo e núcleos da base bilateralmente

5.3.3.4 Paradigma audiovisual

5.3.3.4.1 Análise de grupo

Foram incluídos 56 indivíduos na análise de grupo.

A análise baseada em *voxel* mostrou para a condição de estímulo visual (condição A) áreas de efeito BOLD positivo no córtex occipital e cerebelo bilateral e simétrico (figura 75) (tabela 14 no anexo T) e para a condição de estímulo auditivo (condição B), áreas de efeito BOLD nos lobos temporais bilaterais, com extensão postero-superior à esquerda para a região parietal e frontal à esquerda (tabela 15 no anexo U) (figura 76).

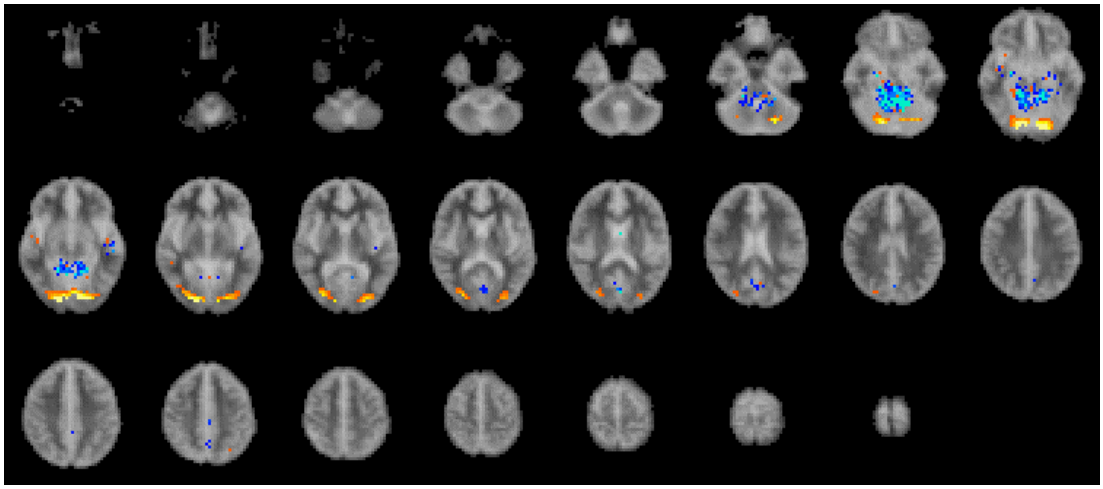


Figura 75 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma audiovisual mostrando o resultado do contraste entre a condição visual (A) e o controle ("+"), com áreas de efeito BOLD positivo em amarelo/laranja e negativo em azul

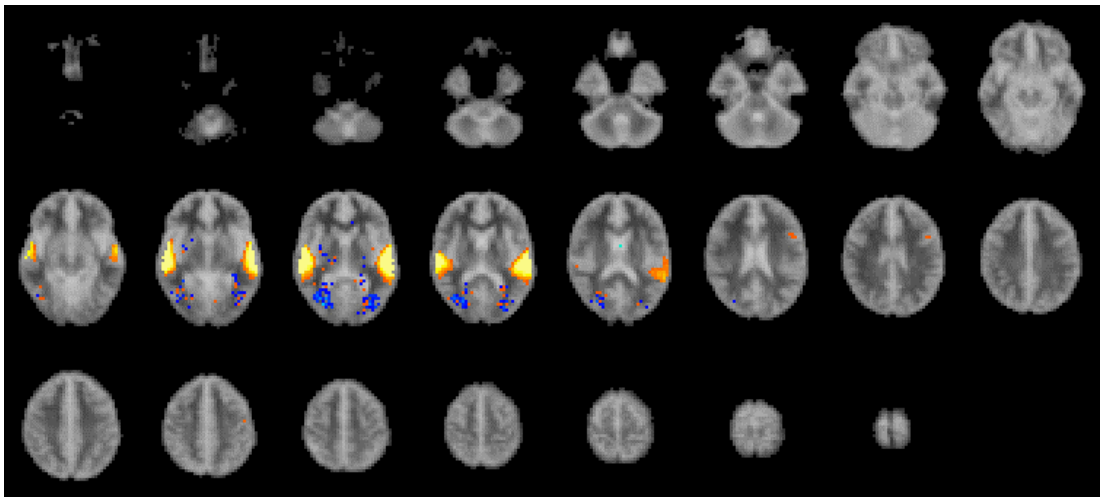


Figura 76 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma audiovisual, mostrando o contraste da condição auditivo (B) versus o controle ("silêncio") com áreas de efeito BOLD positivo em amarelo/laranja e negativo em azul

Nas análises de *cluster*, o contraste entre a condição visual (A) e o controle mostrou de novo efeito BOLD positivo em áreas occipitais e cerebelares bilaterais e simétricas, porém com maior extensão parietal bilateral (figura 77). No contraste entre a condição auditiva (B) e o controle observa-se efeito BOLD positivo nos lobos temporais bilaterais, mas não se observa mais efeito BOLD positivo frontal esquerdo, nem qualquer área de efeito BOLD negativo (figura 78).

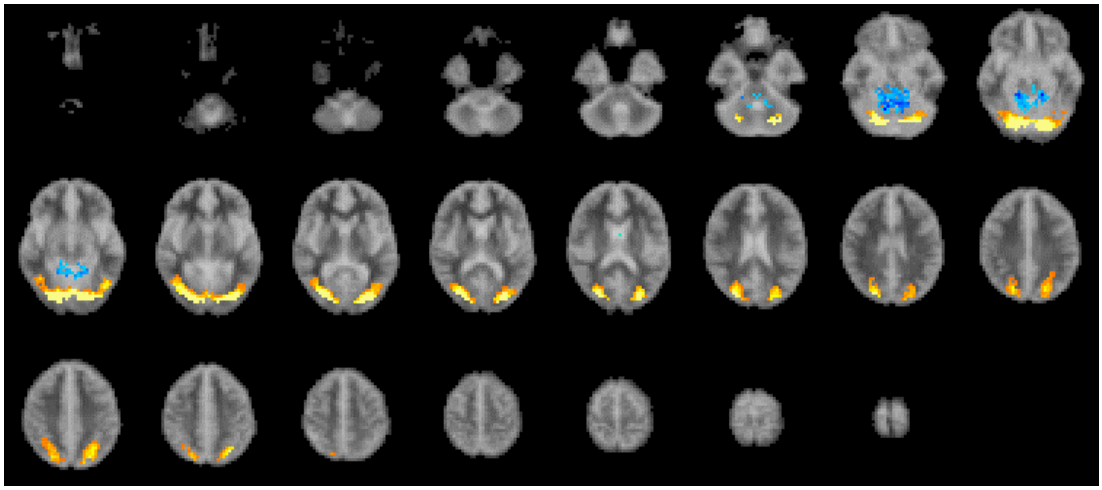


Figura 77 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma audiovisual, mostrando o contraste da condição visual (A) versus o controle ("+") com áreas de efeito BOLD positivo em amarelo/laranja e de efeito BOLD negativo em azul

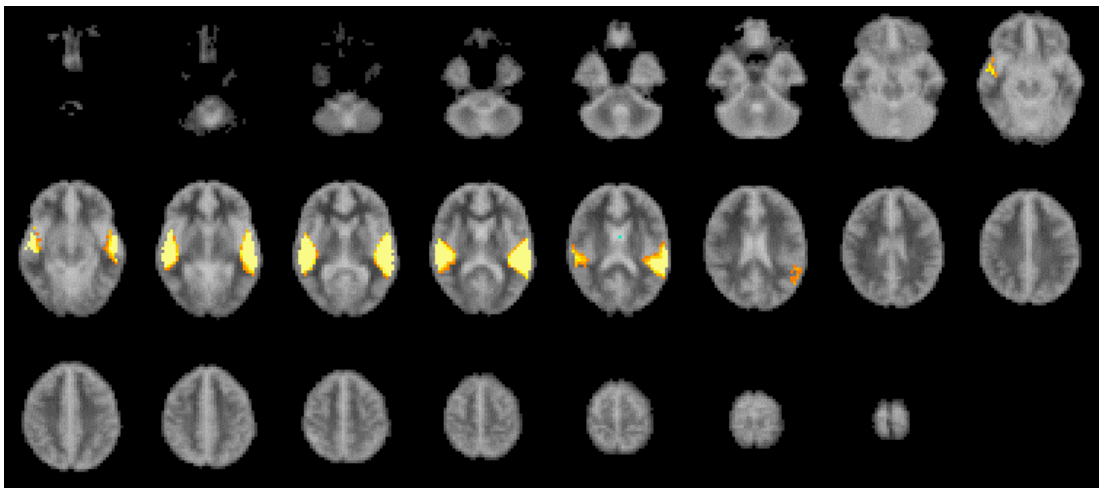


Figura 78 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma audiovisual, mostrando o contraste da condição auditivo (B) versus o controle ("silêncio") com áreas de efeito BOLD positivo em laranja/amarelo

A variação de sinal BOLD durante o paradigma audiovisual baseada na condição A (estímulo visual) foi extraida dos clusters abaixo: cerebelo direito (cluster 14) média 5,2% e desvio-padrão 2,5%; cerebelo esquerdo (cluster 15) media 4,8% e desvio-padrão 2,8%; córtex visual primário direito (cluster 46) média 4,8% e desvio-padrão 1,9%; córtex visual primário esquerdo (cluster 35) média 4,1% e desvio-padrão 1,1%. Quando baseada na condição B (auditivo), foi: córtex pré-motor

e área motora suplementar esquerda (cluster 65) média 7,8% e desvio-padrão 24,2%; giro frontal inferior esquerdo (cluster 66) média 5,1% e desvio-padrão 1,4%; giro temporal superior direito (cluster 32) média 3,5% e desvio-padrão 0,9%; e giro temporal superior esquerdo (cluster 31) média 3,6% e desvio-padrão 0,9%.

As imagens resultantes da análise baseada em cluster foram transpostas para um cérebro referência a partir do sistema de coordenadas, com o intuido de ilustrar os resultados em visão tridimensional (figura 79).

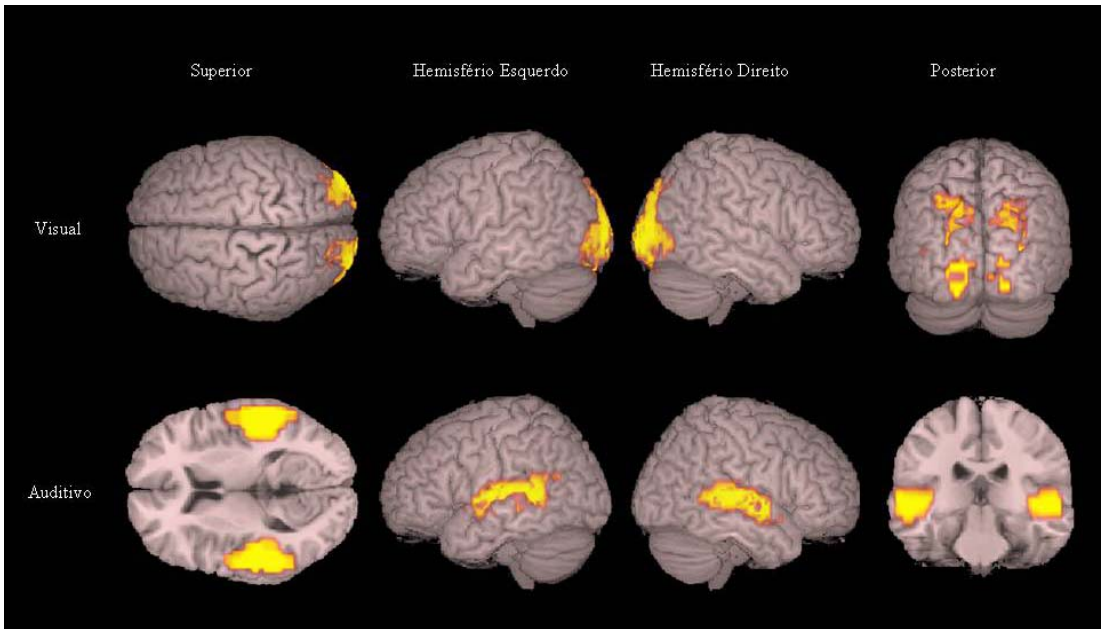


Figura 79 - Ilustração do resultado da análise de grupo das tarefas audiovisuais superposto em um cérebro tridimensional referência

5.3.3.4.2 Análise da variabilidade interindividual

Diversas regiões occipitais tiveram alta frequência na inspeção visual dos mapas individuais: giro lingual direito (90%) e esquerdo (88%), giro occipital médio esquerdo (82%) e direito (80%), giro fusiforme direito (73%), giro ocipital inferior direito (71%) e esquerdo (69%), lóbulo parietal inferior direito (67%), lóbulo parietal

superior direito (59%), giro fusiforme esquerdo (59%), lóbulo parietal inferior esquerdo (59%) e lóbulo parietal superior esquerdo (57%). Com frequência entre 30% e 50% da amostra foram identificados: cuneo direito (49%), giro frontal médio posterior direito (41%) e esquerdo (41%), giro frontal superior direito (37%) e esquerdo (33%) (figura 80).

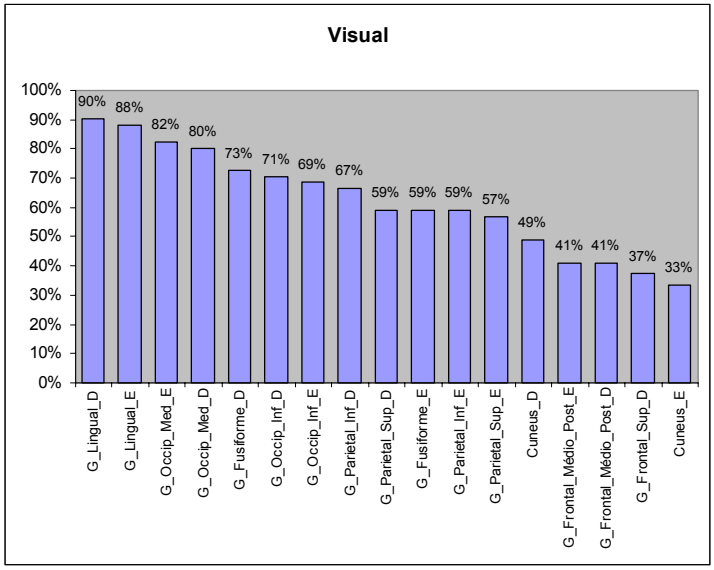


Figura 80 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa visuoauditiva, condição visual, com frequência acima de 30% na amostra, identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Post-posterior; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

A avaliação global dos dois hemisférios demonstra outras áreas de baixa frequência na condição visual do paradigma visuoauditivo (figura 81).

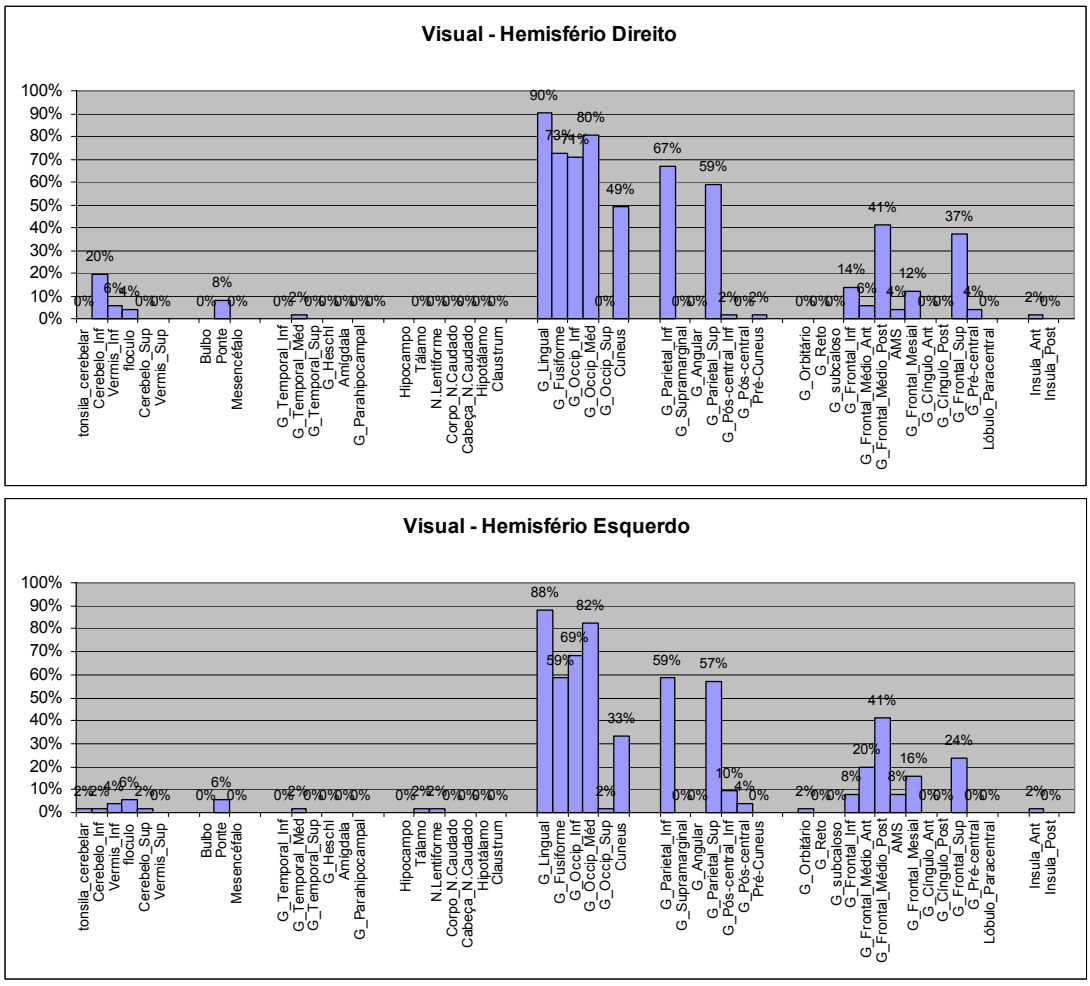


Figura 81 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo na condição visual da tarefa audiovisual identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior;Ant-anterior; Post-posterior; E-esquerdo; D-direito)

As áreas temporais foram as mais frequentes na análise individual da condição auditiva do paradigma audiovisual: giro temporal médio direito (93%) e esquerdo (91%), giro de Heschl esquerdo (78%), giro temporal superior esquerdo (67%), giro de Heschl direito (64%), giro temporal inferior direito (63%), giro frontal médio posterior esquerdo (58%) e cerebelo inferior direito (58%). Com frequência entre 30% e 50% da amostra foram identificados: giro frontal médio posterior direito (44%), giro temporal inferior esquerdo (44%), giro supramarginal esquerdo (42%),

giro pré-central esquerdo (40%), giro temporal superior direito (35%), giro frontal inferior esquerdo (35%) e frontal mesial esquerdo (33%) (figura 82).

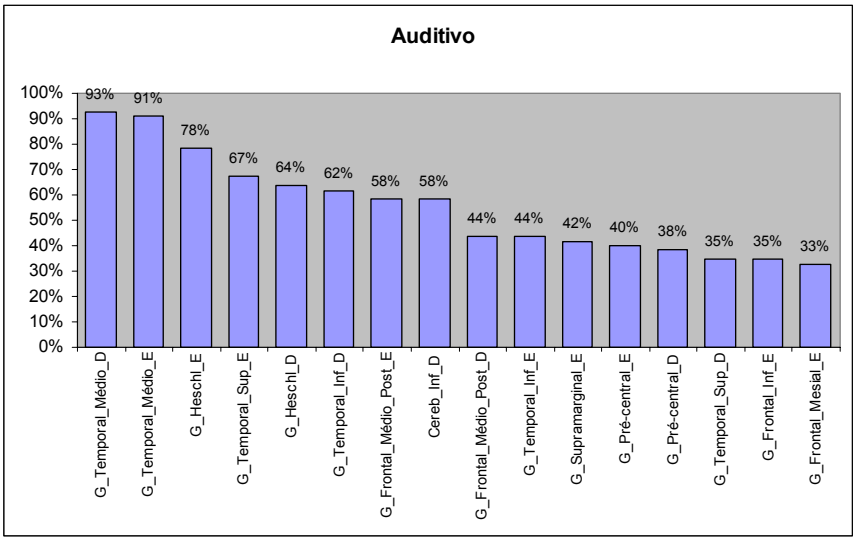


Figura 82 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa audiovisual, condição auditiva, com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Post-posterior; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

A avaliação global por hemisfério demonstra o predomínio dos lobos temporais, seguidos pelos lobos frontais, e mostra as demais regióes com baixa frequência no paradigma (figura 83).

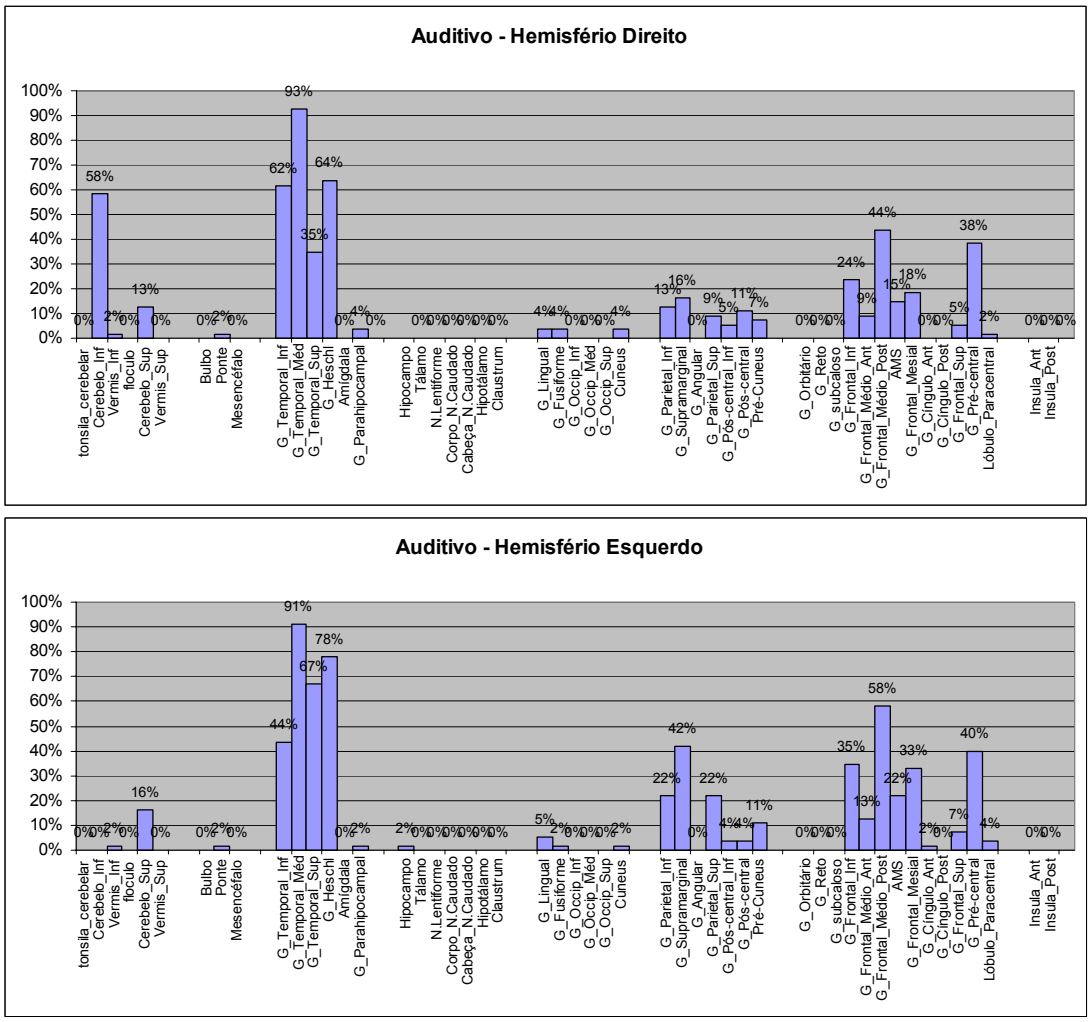
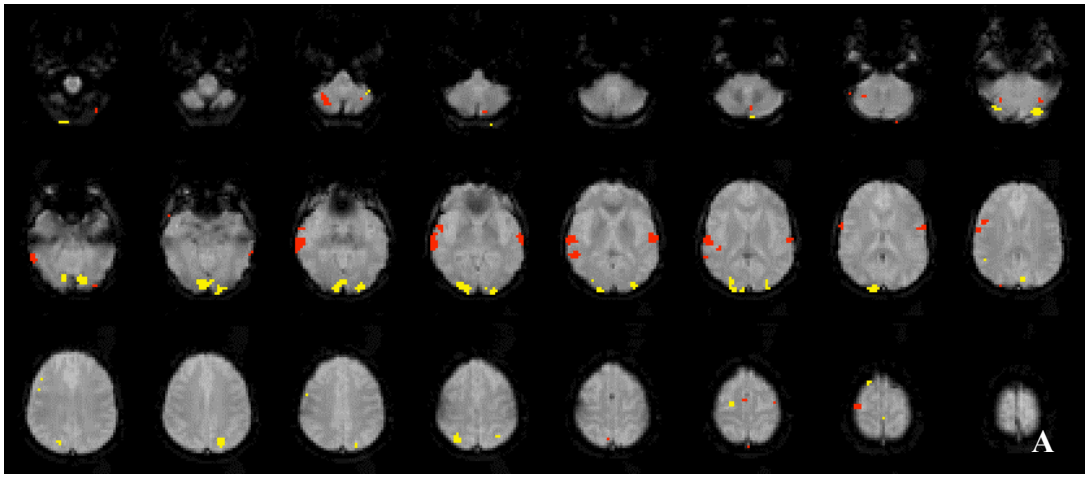


Figura 83 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo na condição auditiva do paradigma audiovisual, identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Abaixo estão dois exemplos de mapas individuais mostrando as condições visual (amarelo) e auditiva (vermelho). Há efeito BOLD positivo bioccipital e biparietal na condição visual e temporal bilateral com extensão posterior parietal, frontal e cerebelar à direita na condição auditiva no primeiro indivíduo (figura 84-A). O outro mostra padrão semelhante, porém na condição visual há adicionalmente ativação frontal bilateral e cerebelar direita e na condição auditiva, extensão parieto-frontal maior à esquerda (figura 84-B).



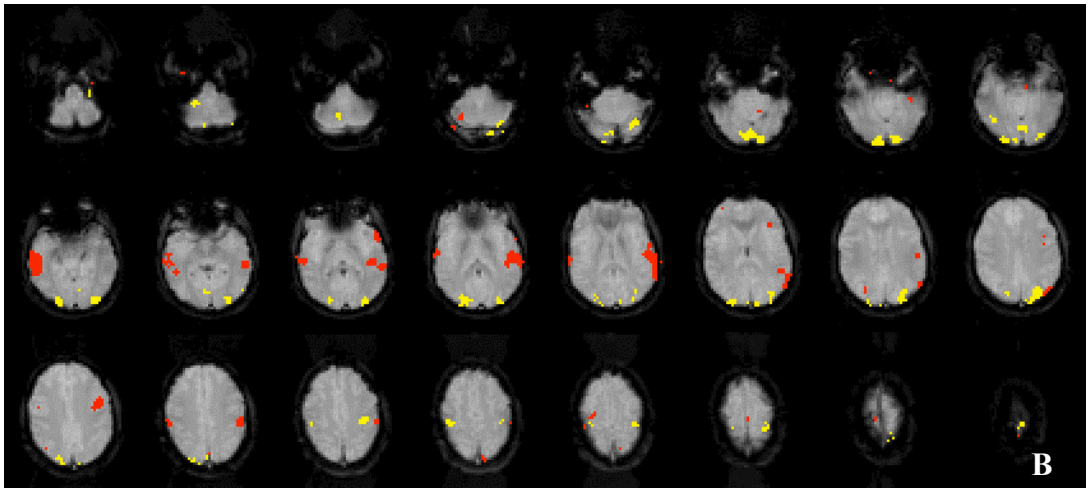


Figura 84 - Imagens resultantes da análise individual do paradigma audiovisual, mostrando em vermelho as áreas relacionadas com a tarefa auditiva e em amarelo as áreas relacionadas com a tarefa visual em dois indivíduos

5.3.3.5 Paradigma de memória

5.3.3.5.1 Análise de grupo

Foram incluídos 57 indivíduos na análise de grupo.

A análise baseada em *voxel* mostrou efeito BOLD positivo no cerebelo, córtex occipital, giro frontal inferior, região frontal mesial anterior e córtex parietal de associação bilateralmente, giro frontal médio bilateralmente com predomínio à

direita e temporal mesial à direita. Efeito BOLD negativo foi observado apenas no tronco encefálico (figura 85) (tabela 16 no anexo V).

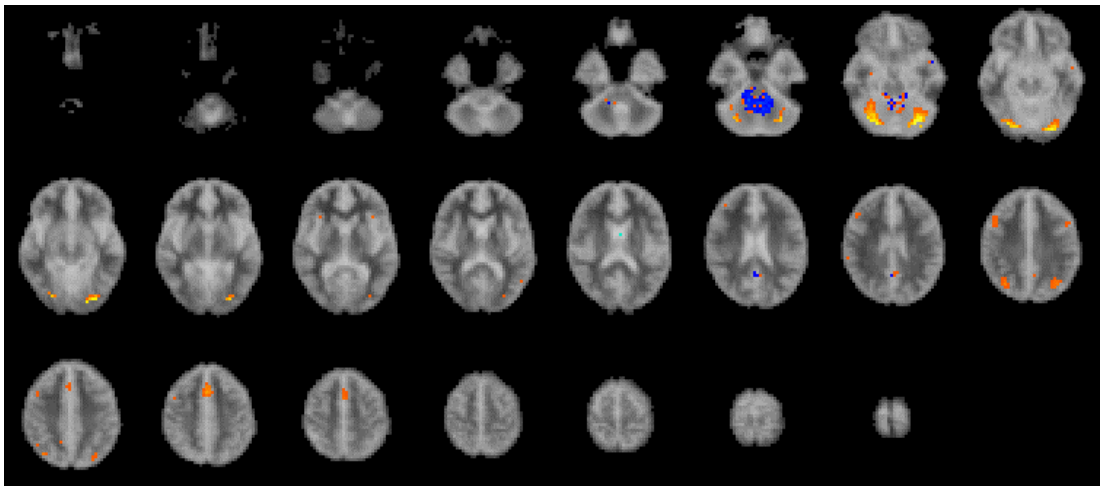


Figura 85 - Imagens da análise de grupo baseada em *voxel* do paradigma de memória. As áreas de efeito BOLD positivo estão em laranja/amarelo e as de efeito BOLD negativo em azul.

A análise baseada em *cluster* mostrou efeito BOLD positivo no cerebelo, córtex occipital, região frontal mesial anterior e giro frontal médio à direita (figura 86) giro frontal inferior, córtex parietal de associação e lóbulo paracentral bilateralmente, giro frontal médio esquerdo e temporal mesial à direita. Efeito BOLD negativo foi observado novamente no tronco encefálico.

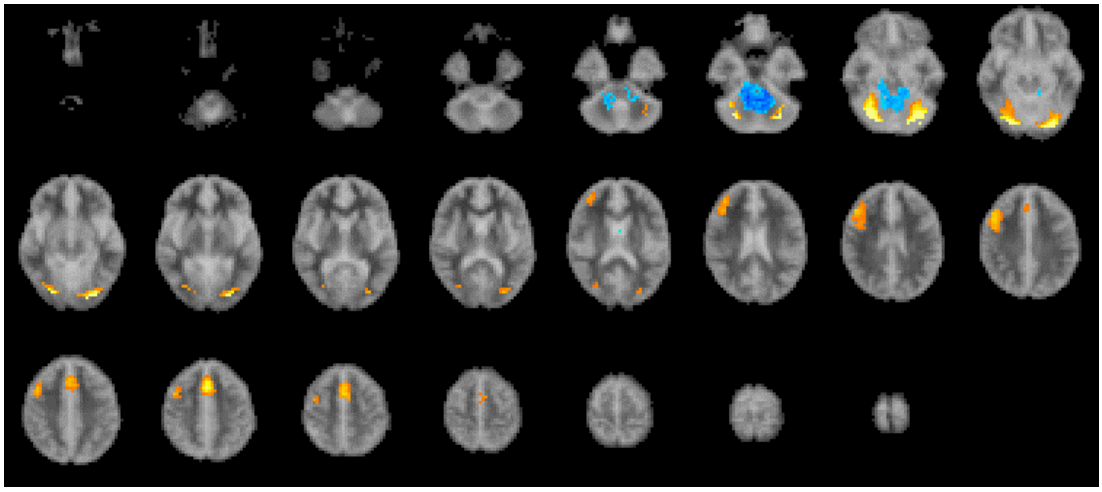


Figura 86 - Imagens da análise de grupo baseada em *cluster* do paradigma de memória. As áreas de efeito BOLD positivo estão em amarelo/laranja e as de efeito BOLD negativo, em azul

A variação do sinal BOLD foi extraída dos seguintes *clusters*: cerebelo direito (cluster12) média 12,8% e desvio-padrão 53,6%; cerebelo esquerdo (cluster 10) média 7,6% e desvio-padrão 5,8%; lobo frontal medial (cluster 48) média 5,1% e desvio-padrão 4,6%; e córtex pré-frontal dorsolateral direito (cluster 35) média 5,6% e desvio-padrão 4,6%.

As imagens resultantes da análise baseada em cluster foram transpostas para um cérebro referência a partir do sistema de coordenadas, com o intuido de ilustrar os resultados em visão tridimensional (figura 87).

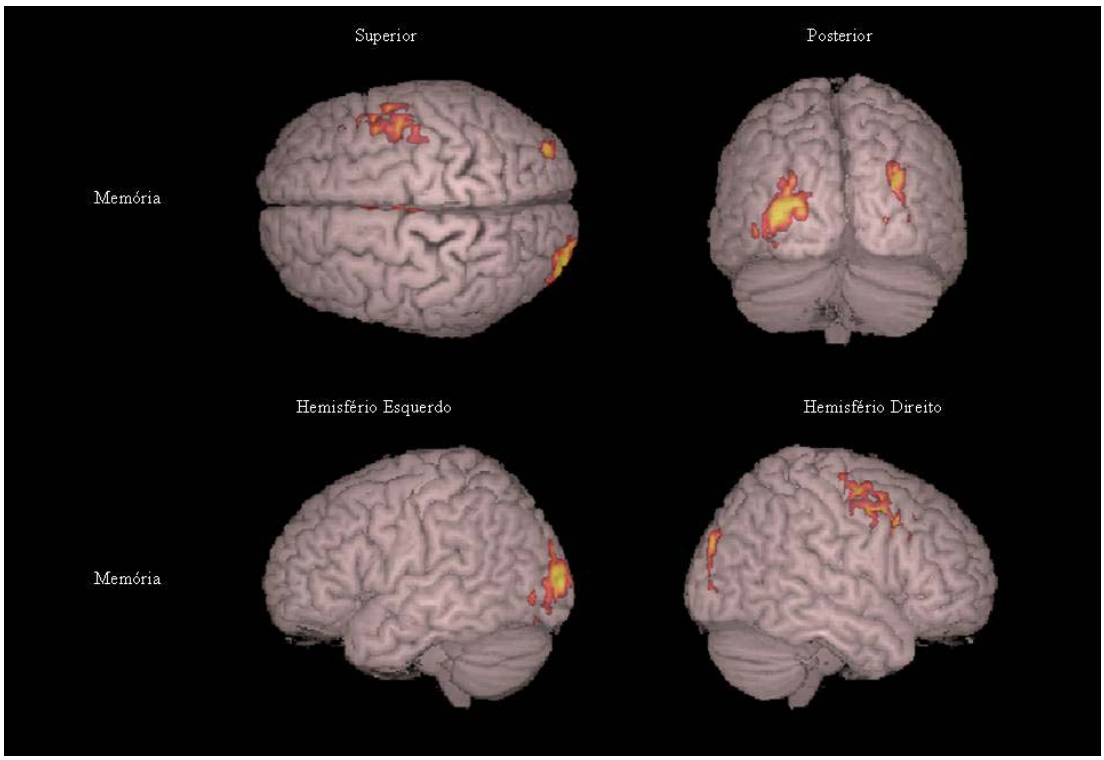


Figura 87 - Ilustração do resultado da análise de grupo da tarefa de memória operacional visual superposta em um cérebro referência padrão tridimensional

5.3.3.5.2 Análise da variabilidade interindividual

Com frequência superior a 70%, apenas o giro occipital inferior direito foi identificado (71%). Com frequência intermediária foram demonstrados como ativados as seguintes regiões: giro occipital médio esquerdo (64%), direito (62%), giro fusiforme esquerdo (62%), giro occipital inferior esquerdo (62%), giro fusiforme direito (60%), giro frontal médio anterior direito (59%), cerebelo inferior direito (55%), cerebelo inferior esquerdo (52%), giro frontal médio anterior esquerdo (52%), giro frontal mesial direito (50%) e esquerdo (50%). Com frequência entre 30% e 50%: lóbulo parietal inferior direito (47%), giro frontal médio posterior direito (40%), giro lingual esquerdo (33%) e direito (33%), giro frontal inferior direito (33%) e esquerdo (33%), giro frontal médio posterior esquerdo (33%) e giro do cíngulo anterior direito (31%) (figura 88).

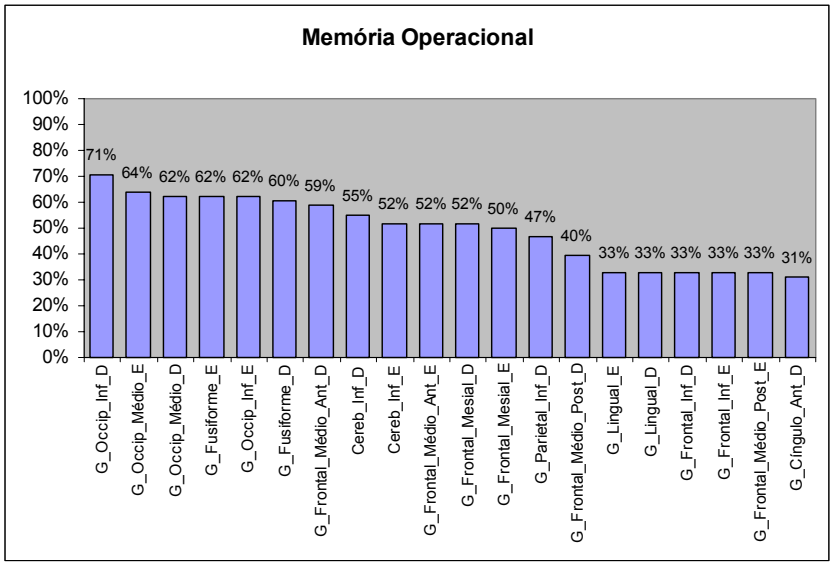


Figura 88 - Ilustração das áreas de efeito BOLD positivo na tarefa de memória operacional visual com frequência acima de 30% na amostra identificadas através de inspeção visual dos mapas individuais (G-giro; Cereb-cerebelo; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

O painel de avaliação global por hemisfério permite apreciar o predomínio das regiões occipitais e frontais, e o discreto predomínio do hemisfério direito sobre o esquerdo (figura 89).

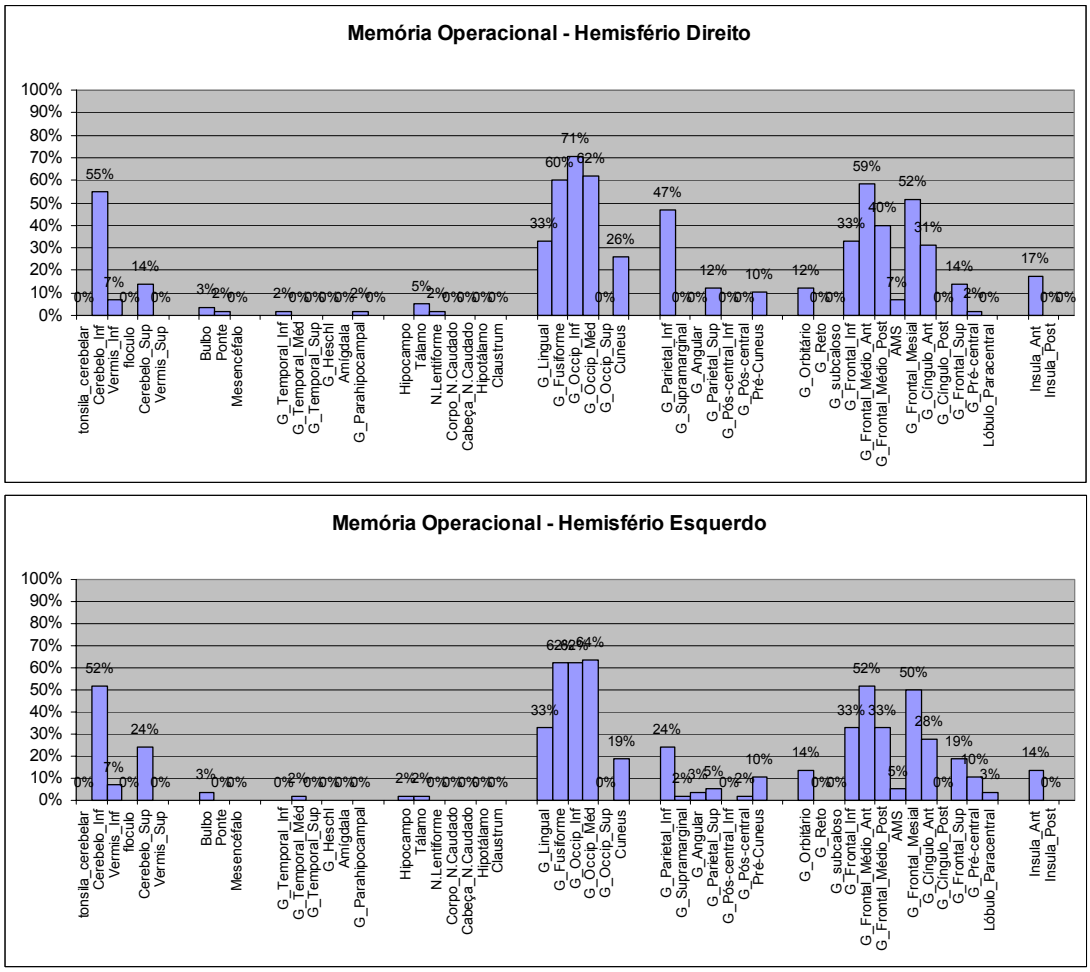


Figura 89 - Ilustração da frequência na amostra das áreas com efeito BOLD positivo no paradigma de memória operacional identificadas através de inspeção visual do hemisfério cerebral direito (A) e esquerdo (B) dos mapas individuais (G-giro; Supl-suplementar; Sup-superior; Inf-inferior; E-esquerdo; D-direito)

Imagens da análise individual de dois indivíduos durante o paradigma memória para ilustrar os achados estão expostas abaixo (figura 90) mostrando efeito

BOLD positivo cerebelar e occipital bilateral, no cíngulo anterior, giro frontal médio (pré-frontal dorso-lateral) bilateral, giro frontal inferior direito, córtex parietal bilateral mais extenso à esquerda e córtex pré-frontal esquerdo em um deles e padrão semelhante, embora com menor efeito BOLD cerebelar, predomínio de efeito BOLD parietal à direita e sem efeito BOLD no cíngulo anterior no outro.

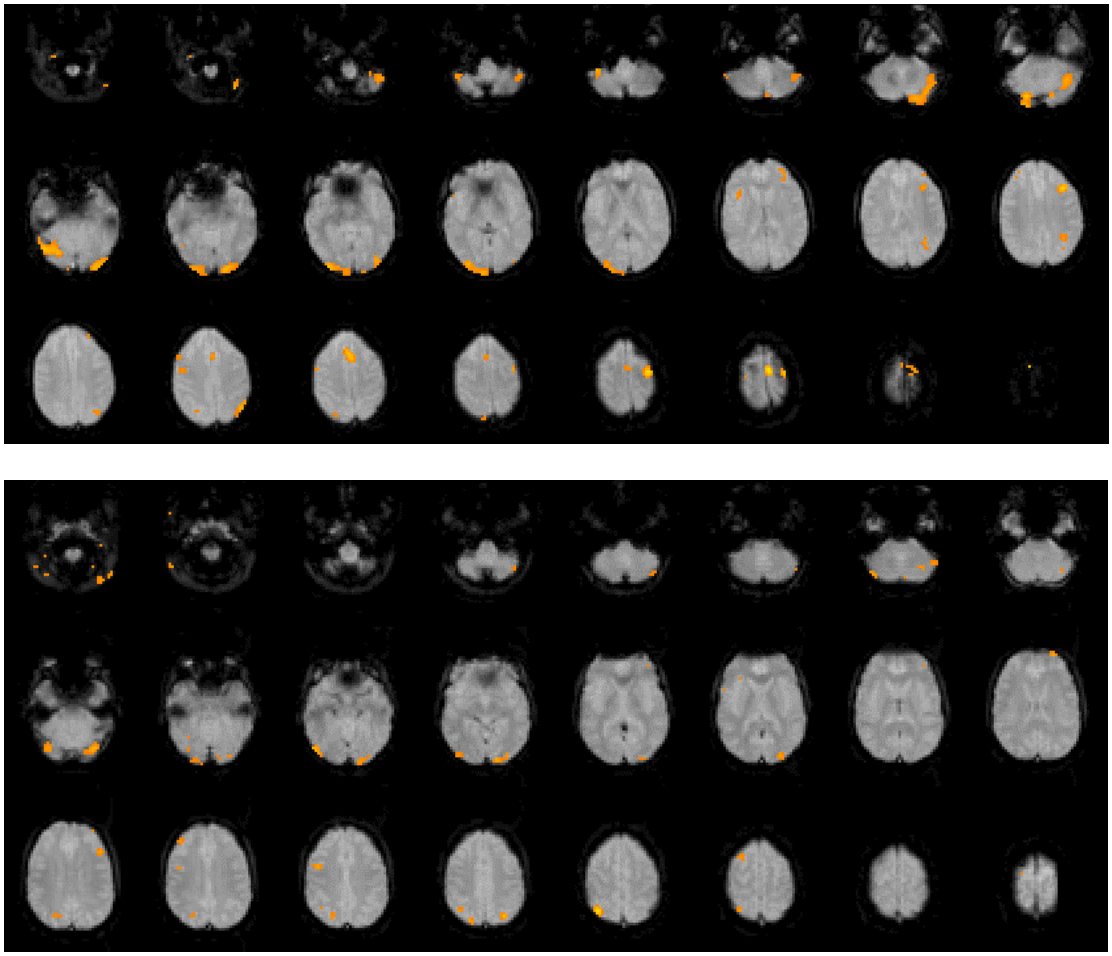


Figura 90 - Imagens da análise individual de dois indivíduos durante o paradigma memória mostrando efeito BOLD positivo cerebelar, no giro fusiforme, occipital inferior e médio, cíngulo anterior, giro frontal médio (dorso-latero pré-frontal) bilateralmente, giro frontal inferior direito, córtex parietal bilateral mais extenso à esquerda e córtex pré-frontal esquerdo em um deles (A) e padrão semelhante, embora com menos efeito BOLD no giro fusiforme, predomínio parietal direito e sem efeito BOLD no cíngulo anterior no outro(B)

5.3.3.5.3 Análise de Correlação Comportamental

A avaliação do desempenho comportamental no paradigma de memória mostrou uma média de acerto de 61%, com mínimo de 27%, máximo de 93% e desvio padrão de 16%.

Houve evidência de correlação positiva entre o desempenho e a escolaridade (R=0,500; p<0,001) (figura 91).

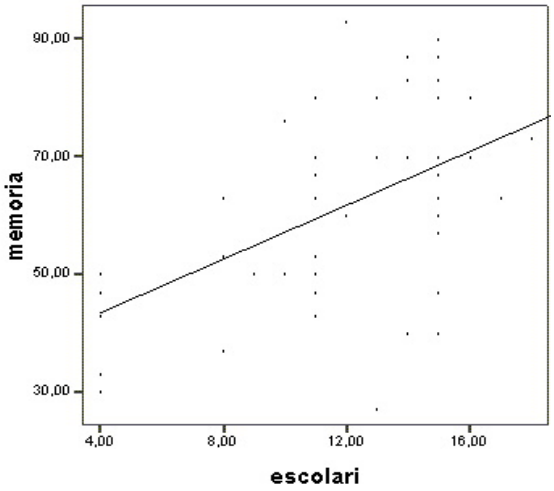


Figura 91 – Avaliação da correlação entre escolaridade e desempenho de acertos no paradigma de memória (R=0,500; p<0,001)

Observou-se forte evidência de correlação negativa entre o desempenho e a idade (R=-0,384; p=0,008) (figura 92).

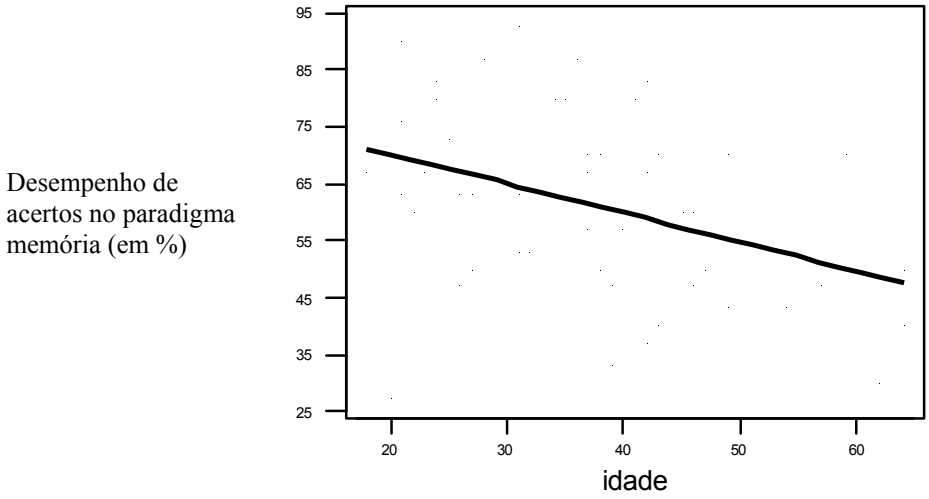


Figura 92 – Avaliação da correlação entre idade e desempenho de acertos no paradigma de memória (R=-0,384; p=0,008)

Houve correlação positiva entre o desempenho e o índice sócio-econômico (R=0,320; p=0,024) (figura 93).

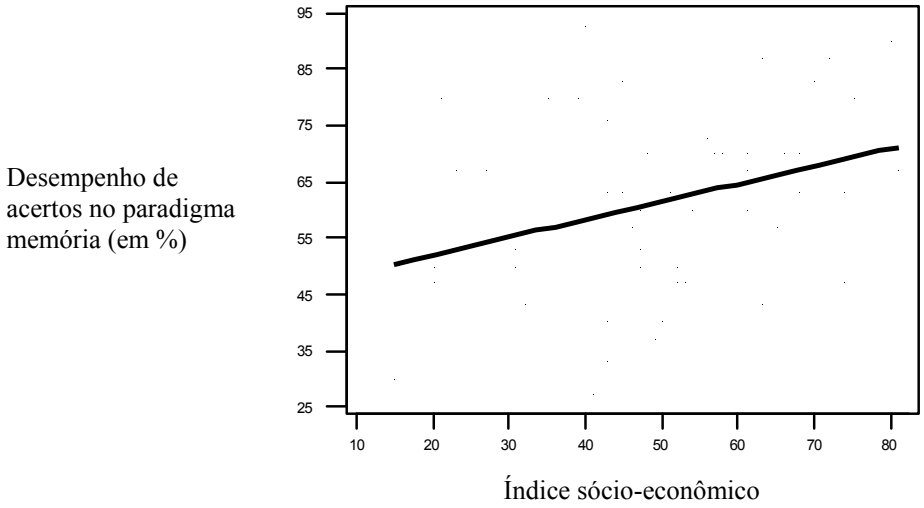


Figura 93 – Avaliação da correlação entre índice sócio-econômico e desempenho de acertos no paradigma de memória mostrando correlação positiva (R=0,320; p=0,024)

Não houve diferença de médias de respostas corretas entre homens e mulheres (T=-0,090; p=0,932), nem entre destros e canhotos (T=0,110; p=0,914), nem correlação entre o índice de lateralidade e o desempenho (R=-0,075; p=0,603).

Como houve correlação entre os dados demográficos escolaridade, índice sócio-econômico e idade, foi feita correlação parcial controlando por esses fatores.

A análise de correlação parcial entre idade e porcentagem de respostas corretas controlando por escolaridade e índice sócio-econômico mostrou correlação negativa entre eles (R=-0,3472; p=0,021).

A análise de correlação parcial entre escolaridade e porcentagem de respostas corretas controlando por idade e índice sócio-econômico mostrou correlação positiva entre eles (R=0,391; p=0,009).

Não houve correlação entre porcentagem de respostas corretas e índice sócio-econômico (R=-0,031; p=0,838) quando feita análise de correlação parcial controlando por escolaridade e idade.

A análise de correlação entre o desempenho comportamental, representado pela porcentagem de respostas certas no paradigma de memória, e o sinal BOLD mostrou áreas de correlação positiva nos núcleos da base à esquerda, temporal, occipital e parietal bilateral, frontal inferior esquerdo, frontal superior bilateral e no cerebelo à direita e áreas de correlação negativa no cíngulo anterior e posterior, frontal mesial direito, temporo-parietais à direita, junto ao sulco frontal superior à esquerda e no cerebelo à direita (figura 94).

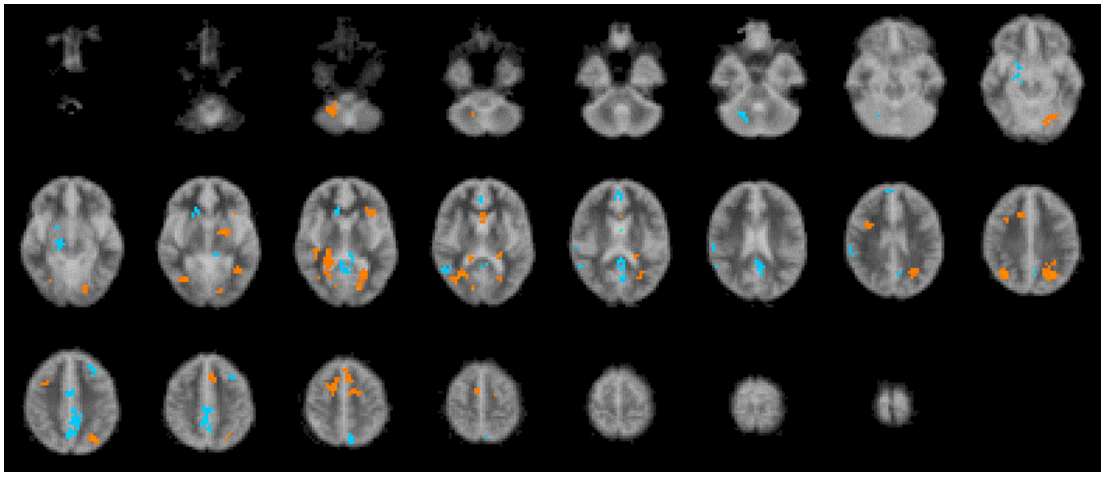


Figura 94 - Imagens da análise de correlação comportamental do total de acertos com o sinal BOLD no paradigma memória, que mostrou áreas de correlação positiva (laranja) nos núcleos da base à esquerda, temporal, occipital e parietal bilateral, frontal inferior esquerdo e frontal superior bilateral e cerebelo à direita e áreas de correlação negativa (azul) no cíngulo anterior e posterior, frontal mesial direito, temporo-parietais à direita, junto ao sulco frontal superior à esquerda e no cerebelo à direita

6 Discussão

6.1 Casuística

Este trabalho surgiu da necessidade de conhecimento da variabilidade da RMf na população, para dar suporte à aplicação clínica deste método no futuro. Dessa maneira, os sujeitos foram selecionados com o intuito de gerar um banco de dados da população local, dados que não eram conhecidos até a realização deste trabalho. Dada à complexidade de cada exame, seu custo, e a pouca disponibilidade de horário de máquina de Ressonância Magnética, decidimos restringir a amostra a uma subpopulação brasileira que fosse significativa para a futura aplicabilidade clínica, a do complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esta população deveria ser representativa dos pacientes atendidos neste Hospital, tanto pelos critérios de nível educacional, quanto social e cultural, mantendo-se as características de multiplicidade cultural. Um cálculo formal de poder estatístico para estimar quantos indivíduos seria necessário para o estudo não foi possível, já que não se sabe a variabilidade do teste. Assim sendo, dadas as dificuldades já descritas acima, decidimos como meta estudar um grupo de 70 indivíduos.

Os resultados demonstram a variabilidade sócio-econômico-cultural obtida na amostra.

A distribuição da lateralidade na amostra (11%) está de acordo com o esperado pela literatura, onde a prevalência de canhotos na população é de cerca de 8% a 15% (Hardyck e Petrinovich, 1977).

No geral, o grau de escolaridade (média de 11,7 anos) obtida foi mais elevado do que esperávamos, talvez pelo tipo de seleção. O cartaz relacionado a um estudo de função cerebral pode despertar maior interesse em pessoas de maior nível de escolaridade. Mas analisando a distribuição, 19% têm até o fundamental completo, o que possibilita a inclusão de um subgrupo de pessoas muito raro em estudos internacionais, pois os países que mais publicam artigos científicos têm um nível de escolaridade média mais alta.

A distribuição etária também foi mais jovem do que gostaríamos e esperávamos. Este fato também pode ser um viés do critério de seleção, por excluir qualquer doença sistêmica, como hipertensão e diabetes, que têm uma prevalência alta na população mais velha. Um estudo dirigido que vise essa população será necessário no futuro, para ampliar o banco de dados e torná-lo ainda mais generalizável.

Os resultados da correlação dos dados demográficos mostraram correlação significativa apenas entre escolaridade e nível sócio-econômico e escolaridade e idade. Este achado pode refletir uma distribuição equilibrada entre os parâmetros. A forte correlação da escolaridade com o nível sócio-econômico era esperada considerando-se o sistema educacional do país e as oportunidades sociais, com pessoas de menor renda tendo pouco acesso à educação, e principalmente à educação superior. A correlação entre escolaridade e idade (menor escolaridade nos mais velhos), também demonstra características da nossa população, como demostrado pela estatística do instituto brasileiro de geografia e estatística, onde a média de anos de estudo para a população de 20 a 24 anos era de 8,2 anos e acima de 25 anos, de 6,1 anos (IBGE, 2002).

Tabagismo foi aceito tanto por ser muito prevalente na população em geral, como por não haver ação comprovada da nicotina no efeito BOLD ou em tarefas de RMf até o início deste estudo (Jacobsen 2002 e 2004).

O inquérito domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis, realizado em 2002 e 2003, entre pessoas de 15 anos ou mais, residentes em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, mostrou uma variação de 12,9 a 25,2% na prevalência de tabagismo (INCA).

Para estudar o efeito da nicotina no acoplamento neurovascular e sinal BOLD, Jacobsen utilizou infusão intravenosa de nicotina durante uma tarefa visual, já que o córtex occipital é uma região com concentração relativamente baixa de receptores neuronais de nicotina. Nove fumantes no restante saudáveis se abstiveram de fumar e foram, então, escaneados recebendo estimulação fótica e infusões sucessivas intravenosas salinas e de nicotina. Nenhuma evidência de efeito da nicotina sobre o sinal BOLD à estimulação visual foi detectada neste estudo, sugerindo que a nicotina não altera o acoplamento entre o sinal BOLD e a atividade neuronal no córtex visual. Em outro estudo, para testar a hipótese de que a nicotina melhora o funcionamento cerebral em múltiplos domínios cognitivos, o mesmo autor e colaboradores fizeram um estudo para testar se a nicotina melhora a função cognitiva por melhorar a conectividade e o resultado foi que a nicotina melhorou o efeito dos esquizofrênicos e piorou dos normais, mostrando que não há uma relação direta evidente até o momento. Um estudo recente (Thiel e Fink, 2007) sugere que haja redução do efeito BOLD pela nicotina, mas é um dado isolado e sem demonstralção direta. De qualquer forma, as informações sobre hábitos de tabagismo

foram colhidas na nossa amostra para possíveis futuras análises caso esse dado venha a se tornar relevante.

6.2 Questionários e testes neuropsicológicos

Neste trabalho, não era nossa intenção primária estudar em profundidade os resultados neuropsicológicos, mas sim prover critérios de caracterização da nossa amostra e, consequentemente, comparabilidade com outros bancos de dados, ou mesmo para aplicação clínica. Infelizmente, por dificuldades técnicas, não foi possível a avaliação de toda a amostra com todos os testes, mas os dados que foram colhidos demonstram resultados de acordo com outras amostras normais da população brasileira, inferindo uma amostragem representativa da nossa população.

Os resultados do inventário para depressão de Beck (7,2 +/- 5,4) se encontram dentro do normal na população brasileira (8,5 +/- 7,0) (Gorenstein et al., 1995; Gorenstein e Andrade, 1996), sendo que duas pessoas foram excluídas por ultrapassar o ponto de corte (20). Esse resultado corrobora a possibilidade desta amostra ser representativa da população brasileira.

O Inventário de ansiedade traço-estado (IDATE; *State-Trait Anxiety Inventory*), foi desenvolvido por SPIELBERGER et al *(1970)* como uma escala que avalia dois componentes separáveis da ansiedade: traço e estado. A ansiedade-estado refere-se a um estado emocional transitório caracterizado por sensações subjetivas de tensão e apreensão conscientemente percebidas e por aumento na atividade do sistema nervoso autônomo. Esses estados podem variar em intensidade ao longo do tempo. Já o traço de ansiedade refere-se a uma disposição, relativamente estável, de

responder a situações de estresse com ansiedade e à tendência em perceber como ameaçadoras uma ampla faixa de situações. Os escores de ansiedade-traço são menos sensíveis a mudanças decorrentes de situações ambientais. O IDATE já foi validado para amostras brasileiras (Biaggio e Natalício, 1979), e suas propriedades psicométricas foram estudadas em diferentes amostras. Os nossos resultados (39 +/- 9,9 e 35,5 +/- 8,2) estão dentro do que já foi mostrado numa população normal brasileira (40,7 +/- 8,6) (Andrade L., 2001; Gorenstein et al., 1995; Gorenstein e Andrade, 1996).

A redução nos fatores de ansiedade do questionário de avaliação emocional (VAMS) entre a avaliação antes e depois do exame de RMf podem ser explicadas pela ansiedade gerada da expectativa de realizar um exame que irá avaliar o cérebro, e principalmente da eventualidade de ser descoberta alguma anormalidade. Depois de terminado o exame, tendo corrido bem, é compreensível que o indivíduo sinta-se mais relaxado. Essa expectativa já foi demonstrada em uma pesquisa que investigou a expectativa dos sujeitos que iam fazer exame de RMf, mostrando que mais de 90% esperavam que o exame visse anormalidades se presentes, e mais de 97% esperava ser comunicado de tais anormalidades (Kirschen et al., 2006). Não houve variação dos fatores de sedação mental ou físico, o que indica que o estresse do exame de RMf, se existe, não foi suficiente para alterar estes fatores. Por outro lado, o fator "outros", que reflete a soma de parâmetros que não puderam ser associados a nenhum dos fatores acima, apresentou redução. Este resultado mostra que há provavelmente outros componentes do exame de RMf que não podem ser entendidos através do VAMS, e indicam que estudos posteriores são necessários para esclarecer esta diferença.

O inventário de mini-exame do estado mental, que serve como medida de rastreio cognitivo, mostrou resultado também de acordo com aquele já publicado para a população brasileira, especialmente quando dividido por escolaridade (Brucki et al., 2003): quatro anos de estudo, 26,4, foi de acordo com o descrito na literatura, de 25; cinco a oito anos, 25,8, sendo o descrito na literatura, 26,5; nove a onze anos, 26,8, sendo o descrito na literatura 28;e acima de onze anos, 28,4, sendo o descrito na literatura, 29. Este dado, novamente, sugere que nossa amostra seja semelhante à população brasileira.

O inventário de memória verbal e aprendizagem (teste de memória verbal de Rey), o teste de símbolos (*Symbol Digities Modalities test*), o teste de trilhas e o teste de Stroop não têm dados de normalização para a população brasileira, mas os resultados servem para caracterizar a amostra e prover informações para futuras comparações.

Considerando os dados normativos para a população brasileira apresentados no Manual para administração e avaliação do WAIS III estratificado por idade, pode-se observar que a média do máximo de dígitos alcançada pelos participantes tanto na parte direta quanto na inversa encontra-se dentro da faixa de normalidade (Nascimento, 2004).

O desempenho no teste de fluência verbal por associação semântica também teve um resultado (média de 18,15 animais) satisfatório em comparação à média de outra amostra brasileira (13,8 animais), com apenas duas pessoas abaixo do que foi sugerido como ponto de corte (nove) (Brucki et al., 1997; Brucki e Rocha, 2004). Este resultado é fundamental para a compreensão dos resultados de frequência de áreas com efeito BOLD achados em estudo de fluência verbal com restrição

semântica, mas não diretamente em relação à fluência fonológica, que representa o principal componente dos paradigmas adotados. Entretanto, os testes de geração de palavras utilizados neste estudo envolvem restrições para seleção das palavras e certamente componente de seleção de estímulos no *buffer* de memória. A observação de que os valores da nossa amostra são semelhantes aos da população brasileira permite, ao menos em relação a este componente, especular que o desempenho obtido na tarefa de geração de palavras possa ser semelhante na população brasileira.

6.3 Ressonância magnética

6.3.1 Controle de qualidade

A avaliação do controle de qualidade mostrou boa correlação entre a variação de sinal nos indivíduos e no fantoma. Este fato mostra que os valores deste parâmetro se encontram dentro de um limite aferido em nosso equipamento em controle de qualidade rotineiro, que pode ser utilizado para predizer o nível de sinal de um exame a partir da observação destas medidas executadas no dia do exame.

A flutuação do ruído foi maior nos indivíduos do que no fantoma, com vários fatores possivelmente implicados: ruído térmico e ajuste de ganho automático, movimento e ruído fisiológico e distúrbios do campo magnético determinados pela presença do corpo, que é muito mais heterogêneo do que a esfera do fantoma. Este resultado tem como principal consequência a necessidade de se aprofundar no estudo do ruído fisiológico e de instrumentação. Pode ser plausível que o ruído fisiológico (presente apenas nos dados dos pacientes) seja determinante da ausência de correlação, possibilidade que tornaria limitado o uso do controle de qualidade –

nestes caso limitado a detecção de alterações no comportamento do instrumento, o que ainda é muito útil, pois pode indicar necessidade de manutenção do equipamento que de outra maneira seria apenas observada quando as imagens fossem analisadas.

O artefato de "fantasma" máximo também foi maior nos indivíduos do que no fantoma, o que além das condições acima citadas, pode ser explicado pela diferença na aquisição das imagens, sendo que nos indivíduos havia aquisição nas "laterais" da rampa do gradiente (*ramp-sampling*), para possibilitar maior número de fatias, enquanto no fantoma, a aquisição se dava somente no platô (sem *ramp-sampling*).

Os dados analisados neste estudo referem-se a características mensuradas ao longo de meses, análise fundamental para avaliar a qualidade do magneto. No entanto, outro dado interessante que não estava disponível neste trabalho é a mensuração da estabilidade temporal do sinal numa mesma aquisição, que pode ter implicação na qualidade dos dados de RMf, e poderá ser incluída para comparações multicêntricas.

O valor destas informações está na possibilidade de se determinar critérios de aceitabilidade para qualidade de um exame de RMf a ser utilizado clinicamente. Já existem algumas propostas na literatura, embora não exista um consenso. Uma delas sugere seis regras para determinar quando a qualidade está abaixo do aceitável: 1-quando uma medida está abaixo de três desvios-padrão; 2-quando duas de três medidas estão abaixo de dois desvios-padrão; 3-quando quatro de cinco amostras estão abaixo de um desvio-padrão; 4- quando oito medidas consecutivas estão todas abaixo da média; 5- seis ou mais pontos formando uma reta para longe da média; 6-oito pontos sucessivos abaixo de um desvio-padrão (Friedman e Glover, 2006).

Esses dados não eram conhecidos antes de nosso estudo. Acreditamos que estas medidas possam funcionar como um patamar do esperado em contexto de operação semelhante, ou seja, em Hospitais Universitários com sistemas de RM de 1,5 T e que poderão ser usadas posteriormente para ajustes de calibração e comparações multicêntricas.

6.3.2 Ressonância magnética estrutural

A ocorrência de achados incidentais em indivíduos assintomáticos é um fato conhecido e discutido na literatura. Em uma pesquisa sobre ética em neuroimagem, 82% dos pesquisadores relataram ter achados incidentais nas imagens de voluntários normais, incluindo tumores, malformações arteriovenosas e malformações do desenvolvimento cortical (Illes et al., 2004; Illes et al., 2006). Na nossa amostra duas pessoas tiveram alterações siginificativas, e foram excluídas da amostra. Os demais foram achados relacionados a variações anatômicas e focos puntiformes (nunca confluentes) na substância branca, comuns na população. Embora não haja consenso mundial (Illes et al., 2006), nem local, em como lidar com achados incidentais, havia no consentimento informado um item explicando que este tipo de exame não era feito para detectar lesão, mas que se algo anormal fosse visto, seria feito outro dia um exame dirigido para fins diagnósticos (isto era explicado apenas no preeenchimento do consentimento informado e não no contato telefônico, para não aumentar o viés da amostragem). Os indivíduos com anormalidades no exame de RM foram encaminhados para um neurologista que já tinha um acordo de suporte com o grupo.

6.3.3 Ressonância magnética funcional

De maneira geral, os mapas de grupo mostraram resultados de acordo com a literatura.

No entanto, a avaliação individual mostra uma grande diferença na frequência de atividade em diversas áreas cerebrais do mesmo paradigma. Os córtices sensoriais (somatosensorial, auditivo e visual) e motores primários foram mais frequentemente ativados do que as demais áreas associativas, que tiveram uma variabilidade maior. Também, em linhas gerais, a variabilidade do sinal BOLD foi menor nos clusters dessas regiões em relação a áreas associativas. São duas as explicações possíveis: ou a RMf tem muitos problemas em detectar função cerebral e essas variações representam falsos negativos ou positivos, ou o funcionamento cerebral varia. Obviamente, este estudo não pode responder a esta pergunta, somente à resposta de quanto variou a detecção da RMf nesta subpopulação, mas evidências na literatura sugerem que ambos processos acontecem.

A baixa sensibilidade decorrente da baixa relação sinal-ruído é definitivamente um dos problemas mais críticos da RMf, sendo sugerido aumento de pelo menos sete vezes na relação sinal-ruído para obter RMf com resolução necessária para uso clínico (Sorensen, 2006). A constatação de que em nenhuma tarefa houve 100% de detecção de córtex primário ativado, embora não dirigida, sustenta essa idéia. É muito improvável que um indivíduo sem doença, com funções normais, não tenha a função primária no região anatômica do córtex primário.

Por outro lado, outras técnicas de avaliação de função cerebral também já demonstraram variabilidade interindividual, como EEG (Basile et al., 2006) e até mesmo em avaliações de mapeamento intra-operatório (Bello et al., 2006; Petrovich

et al., 2005). Cada uma delas tem suas limitações técnicas, mas a consistência de achados em diferentes métodos mantém o argumento de que os cérebros possam apresentar, além da variabilidade anatômica, variabilidade funcional. Ainda mais a presença de várias regiões ativadas nos mapas individuais não presentes no grupo, são mais favoráveis e variabilidade funcional do que baixa sensibilidade, já que no indivíduo a relação sinal-ruido é menor, embora possam haver também mais falsos positivos.

As características metodológicas deste estudo precisam ser consideradas com especial atenção na interpretação dos resultados. A análise de variabilidade foi baseada na anatomia giral, o que leva dois aspectos importante à discussão: a descrição em giro não permite diferenciar regiões distintas no mesmo giro e existe uma dificuldade inerente ao método (sinal proveniente do leito capilar) que contribui para que a "área ativada" esteja no fundo do sulco, dificultando, às vezes, determinar de qual giro ela é proveniente. Quando duas regiões sabidamente importantes existiam em um mesmo giro, já foi considerado antecipadamente a divisão do mesmo (por exemplo giro pós-central em superior e inferior, para poder diferenciar a área somato-sensitva secundária da primária), mas diferenças pequenas não são levadas em conta neste tipo de análise. Obviamente, o sistema por coordenadas leva em conta essas diferenças, mas aí introduzimos o erro da variabilidade anatômica e erros na transposição dos dados.

Outro aspecto importante a ser ressaltado a respeito dos resultados da RMf é que todos os métodos estatísticos disponíveis para análise de dados levam em conta o controle de erro tipo I, mas não mantêm um controle adequado do erro tipo II, ou seja, são métodos que foram desenhados primariamente para pesquisa e portanto

estão mais preocupados em serem específicos e não gerar falso-positivos, enquanto na decisão clínica o controle de falso negativos é tão ou mais importante quanto (Sunaert, 2006).

Esse aspecto nos fez decidir por incluir todos os *voxels* dos mapas nas análises individuais, já que a RMf per se é um método aparentemente pouco sensível e a sua análise estatística também. As exclusões foram feitas apenas consideram-se os critérios descritos, basicamente para excluir imagens fora do encéfalo.

Destaca-se aqui que as figuras tridimensionais são ilustrativas e não expressam com fidedignidade os resultados vistos nas imagens axiais, tanto por haver pequenas diferenças de posicionamento, quanto por não demonstrar as áreas que estejam mais profundas, mostrando apenas o que está na superfície, ou muito próximo a ela.

A seguir são feitas observações referentes a cada paradigma.

6.3.3.1 Paradigma motor

O estudo motor é um dos mais frequententemente utilizados na aplicação clínica da RMf atualmente. A escolha do paradigma *self-paced* foi baseada em estudos anteriores que mostraram maior ativação no movimento com velocidade gerada internamente pelo indivíduo do que quando induzido por estímulo externo (Rao 93) e na maior reprodutibilidade clínica que é possível com um desenho dessa natureza. É importante destacar aqui que, embora chamado de paradigma motor, este é, na verdade, um paradigma sensitivo-motor, já que a aposição dos dedos também gera um estímulo sensitivo.

As áreas detectadas como ativadas (efeito BOLD positivo) estão dentro do modelo clássico descrito historicamente (Kandel et al., 2000). Foram detectadas as

áreas primárias sensitivo-motoras que estão localizadas nos giros pré e pós-centrais, àreas premotoras, localizadas no lobo frontal anteriormente ao sulco pré-central, área motora suplementar, núcleos da base e cerebelo. No cerebelo, na análise de grupo, foi detectadado efeito BOLD somente no homúnculo cerebelar primário (superior), enquanto a avaliação individual mostrou com frequência intermediária o cerebelo inferior (83% à direita e 78% à esquerda, no movimento da mão ipsilateral).

A alta freqüência de identificação de efeito BOLD no córtex motor primário (95% no giro pré-central esquerdo e 88% no giro pré-central direito) nos indivíduos, sugere que este paradigma objetivo pode ser utilizado na prática clínica, embora outras circunstâncias relacionadas a doenças e mecanismos fisiopatológicos que não entraram no âmbito deste estudo devam ser consideradas e possam influenciar esse resultado.

Curiosamente, o movimento da mão direita foi mais eficiente em demostrar o giro pré-central contralateral do que o da mão esquerda. Como para a maior parte da amostra (destra), o movimento da mão direita é mais natural, e de mais fácil execução do que o da mão esquerda. Talvez esta maior frequência de atividade BOLD detectada e coincidente no giro pré-central indique que haja uma relação entre co-localização de atividade cerebral entre indivíduos em áreas não apenas mais hierarquicamente primárias, mas também relacionadas a comportamento mais prevalente na população (destralidade). Esta hipótese pode ser mais especificamente estudada futuramente, inclusive com melhor caracterização da atividade motora e no movimento mais fácil explicitamente comparado ao tarefas mais complexas.

Os núcleos da base e tálamos foram claramente identificados nos mapas de grupo, mas tiveram uma frequência individual muito baixa. Esta observação deve

estar relacionada com aumento do poder estatístico para identificar efeito BOLD consistente entre os indivíduos, Uma possibilidade de explicação, além do aumento de poder estatístico com a análise em grupo, seria o fato de estruturas centrais serem mais próximas às coordenadas centrais do sistema de Talairach, portanto ganharem estarem menos sujeitas à variações anatômicas influenciando os resultados, e pela posição intrinsecamente mais próximas das estruturas de referência, sofreriam menos ajustes durante o procedimento computacional.

O efeito BOLD negativo no cíngulo posterior pode estar associado ao que é conhecido na literatura como *default-mode network,* e inclui principalmente cíngulo posterior e cíngulo anterior ventral (Bellec et al., 2006; Damoiseaux et al., 2006; Esposito et al., 2006; Greicius et al., 2003). Esta rede é composta de áreas que comumente estão mais ativadas durante o período de controle em uma variedade de paradigmas. A sua identificação também já foi feita em estudos em repouso (Greicius et al., 2003).

A correlação negativa da frequência do movimento motor com a idade era um fato esperado, e ressalta a importância de controlar o desempenho dos indivíduos nos exames clínicos. Indivíduos idosos tem mais dificuldade de executar movimentos manuais, decorrentes de fatores musculo-esquelético e articulares, ou de deficiência de controle neural, sendo difícil distinguir qual destes componentes é preponderante. Já foi observada redução da intensidade de sinal com a idade (Hesselmann et al., 2001). Apesar de não ser parte do escopo deste estudo, acreditamos que esta relação possa ser estudada pela correlação entre frequência de movimento e efeito BOLD. A correlação direta do sinal BOLD com o desempenho mostrou relação direta do córtex primário bilateralmente em nosso estudo. Resta investigar se esta relação permanece

semelhante com a idade, o que requer estudos com diferentes freqüências pré-selecionadas para que esta relação seja estudada intraindividualmente. Por fim, este achado ressalta a importância de controlar o desempenho dos indivíduos nos exames clínicos.

Houve correlação negativa das áres pré-motoras, área motora suplementar e giro frontal inferior com o desempenho. Este achado pode estar relacionado ou fato que os indivíduos que executam com maior frequência já têm uma programação pré-estabelecida de sequênciamento, necessitando menos dessas áreas. O giro frontal inferior já foi relacionado a movimentação das mãos (Binkofski e Buccino, 2004; Heiser et al., 2003).

A variação de intensidade de sinal BOLD no paradigma motor condição mão direita, foi menor nos giro pós-central esquerdo (média 3,3% e desvio-padrão 1,1%) e giro pré-central esquerdo (média 3,7% e desvio-padrão 1,4%) e na mão esquerda foi menor no giro pós-central direito (média 3,2% e desvio-padrão 1,0%) e giro pré-central direito (média 4,1% e desvio-padrão 2,2%). Este achado mostra que nas mesmas regiões onde houve maior frequência dos achados, a variabilidade do sinal do *cluster* foi menor, e coincidente com as regiões motoras e somatossensitivas. Dois fatores podem contribuir para esta simetria: a anatomia da região funcional se assemelha a localidade anatômica esperada, e então o procedimento automático na analise de grupo realmente representa a mesma região entre os participantes; ou esta variabilidade representa propriedade neuronal. Acreditamos que a primeira possibilidade seja a mais perto da realidade, uma vez que os processos automatizados se baseiam em coordenadas e transformadas espaciais que nem sempre correspondem ao local real da atividade neural em cada sujeito. Novos estudos

podem obter mais precisão no processo automatizado, bastando ajustes para que a anatomia individual seja levada em conta.

6.3.3.2 Paradigma somatosensorial

O estímulo somatosensorial, além do objetivo primordial em estudar as áreas sensitivas, também constitue uma alternativa para identificação do sulco central. Os dados deste estudo mostram uma menor detecção do giro pré-central à esquerda nas tarefas somatosensoriais (direito em 89% e esquerdo em 88%) do que nas tarefas motoras (direito em 88% e esquerdo em 95%). Esta observação, apesar de representar diferença pequena, pode dirigir raciocínio de realização de exames de RMf em pacientes não responsivos, ou sob anestesia. Além da condição destes pacientes dificultar a análise da resposta BOLD, o fato de se utilizar o paradigma adotado e equipamento deste estudo indica que há menor chance de se detectar a localização do sulco pré-central por RMf quando se utiliza um paradigma somatosensorial.

Apesar do paradigma motor ter sido elaborado em bloco ABC pelas razões já discutidas, decidimos usar um bloco AB para o estímulo sensitivo, pois seria mais complicado variar as mãos, dada a dificuldade de posicionamento do indivíduo para estimular as duas mãos e o maior risco de erro na sequência (já que não é possível deixar pré-gravado, como no motor).

A escolha do paradigma com dispositivo automático para a estimulação da face foi feita principalmente pela dificuldade de acesso direto à face. Além disso, o dispositivo de jatos de ar permite a menor habituação (pelo mecanismo cíclico) e um maior controle do estímulo. Nas mãos decidimos realizar estimulação manual, pela

maior facilidade de aplicação clínica deste método (afinal, poucos centros têm um dispositivo pneumático à disposição).

Novamente as áreas encontradas na análise de grupo correspondem às classicamente descritas no modelo somatosensorial (Kandel et al., 2000). Detectamos atividade através de RMf na área primária somatosensorial no fundo do sulco pré-central e no giro pós-central, na área somatosensorial secundária que está localizada no lobo parietal logo acima do sulco lateral numa extensão antero-posteior maior do que a primária e na área parietal posterior que fica imediatamente posterior ao giro pós-central. O cerebelo também foi identificado na análise por *voxel* e ele parece estar relacionado ao circuito por receber informação direta dos tratos espinocerebelares, sendo que a sua identificação em estudos de RMf já foi descrita em outros estudos (Polonara et al., 1999).

Assim como no paradigma motor, os núcleos da base e os tálamos foram identificados na análise de grupo, mas tiveram uma frequência de identificação em mapas individuais muito baixa.

Novamente foi encontrado efeito BOLD negativo que pode estar associado à chamada *default-mode network* (Bellec et al., 2006; Damoiseaux et al., 2006; Esposito et al., 2006; Greicius et al., 2003).

Em relação à área somatosensorial secundária, o giro pós-central inferior esquerdo foi mais frequente tanto no estímulo sensitivo da mão direita, quanto da esquerda. Esse achado isoladamente não pode ser interpretado, mas pode representar uma dominância esquerda em alguns indivíduos, o que poderá ser estudo por pesquisa dirigida, preferencialmente com outros métodos associados.

6.3.3.3 Paradigma de linguagem

A linguagem compreende área de particular interesse clínico, tanto para determinar o hemisfério dominante, como para localizar as regiões envolvidas no circuito neuronal. Classicamente, a área de Broca (produção) e a de Wernicke (compreensão) são as mais envolvidas e fazem parte do chamado sistema de implementação de linguagem que contém o giro frontal inferior, angular, supramarginal, temporal superior e médio, ínsula, núcleos da base e córtex motor e somatosensorial. Ainda outras áreas adjacentes contribuem para o processo, embora não façam parte deste sistema e incluem os giros frontal médio e temporal inferior.

A análise global mostrou áreas consistentes com esse modelo, porém na imagem de grupo somente as áreas frontais, núcleos da base e cerebelo foram significativas (Smits et al., 2006). O hemisfério esquerdo foi globalmente local de maior número de áreas identificadas, dominante, o que é classicamente conhecido na literatura e de acordo com estudos de RMf (Binder et al., 2000; Bookheimer, 2002; Ramsey et al., 2001). A caracteriazação da lateralização é fato de relevância clínica e a boa correlação com teste de Wada (ao redor de 90%) e evolução pós-cirúrgica sugerem que a RMf pode substituir o teste de Wada na pesquisa de hemisfério dominante para linguagem (Kloppel e Buchel, 2005). Esta afirmação não leva em conta outras avaliações do teste de Wada, caso sejam necessárias, com estudo da memória.

Na análise interindividual há envolvimento de diversas regiões, mas a frequência de cada uma delas não é alta, mesmo nas regióes frontais que são as mais freqüentes. A freqüência do giro frontal inferior nas duas tarefas de fluência verbal foi intermediária (variando de 42% na falada a 63% na não-falada). Além da

articulação das palavras, existem algumas diferenças conceituais nos dois desenhos: no paradigma não-falado o indivíduo sabia que a mesma letra iria permanecer por algum tempo, enquanto na fluência falada ele nunca sabia qual seria a próxima letra, e portanto, conceitualmente, podem haver processos de estratégia e categorização diferentes (Noesselt et al., 2003). Deve ser destacado no confronto dos dois paradigmas de fluência verbal que, apesar do paradigma de fluência verbal não-falada apresentar maior freqüência do giro frontal inferior (63% versus 42 e 43% na fluência falada) e menor artefato, particularmente nos ventrículos, não permite aquisição de dado comportamental, fundamental na decisão clínica. Portanto, considero que, dadas as inúmeras dificuldades da RMf e a importância da decisão clínica, os dois tipos de paradigmas devem ser realizados.

Mais ainda, as regiões temporais e parietais inferiores que classicamente têm papel fundamental na linguagem, têm frequência inferior a 25% em qualquer das duas tarefas, determinado que este tipo de paradigma não é suficiente para mapeamento de linguagem pré-operatório. Esses resultados estão de acordo com a literatura, que sugere a inclusão de paradigmas que envolvam diferentes processos linguísticos (Bookheimer, 2002; Price et al., 2003; Ramsey et al., 2001; Stippich et al., 2003), emboras haja também recomendação de realizar apenas a fluência verbal para mapeamento pré-operatório (Smits et al., 2006), destacando-se que nesse caso os autores realizaram geração de verbos e não de palavras, o que pode ter um conteúdo semântico maior e talvez maior frequência das regiões tempo-parietais. Outro estudo de avaliação de frequência de áreas ativadas em duas tarefas de linguagem (decisão de rima e decisão semântica), mostrou ativação em 26 de 28 indivíduos no giro frontal inferior em alguma das tarefas, e de 21, 13 e 17 de 28

indivíduos no giros temporal superior, médio e lóbulo parietal inferior respectivamente, demostrando uma frequência pouco maior do que foi encontrada na nossa amostra, mas ainda com predomínio frontal em relação ao temporo-parietal, mesmo em tarefas de decisão semântica e de rima (Seghier et al., 2004).

Como dado interessante, na fluência verbal com letras diferentes, a região mais frequentemente detectada com efeito BOLD positivo foi o cerebelo direito (78%), o que pode ajudar a caracterização de dominância de linguagem. Nesta mesma condição, os giros frontais direitos foram mais detectados do que nas demais tarefas (não-falada e mesma letra falada), o que pode significar uma pior capacidade de determinar hemisfério dominante. Não está claro se existe maior dificuldade na condição de fluência verbal com letras repetidas a partir da análise comportamental isoladamente, mas esta pode ser uma das razões de diferenças de lateralização.

A avaliação de correlação comportamental com o desempenho nas tarefas de fluência verbal faladas foi positiva nos giros frontais inferior e médio, áreas temporais e parietais e núcleos da base à esquerda. Esta análise é baseada em parâmetros distintos da análise de grupo e portanto esse resultado reforça a hipótese de que essas áreas contribuam no processo de linguagem. Ainda a não caracterização de correlação com os ventrículos laterais nesta avaliação reforça a hipótese de que a presença de efeito BOLD encontrado na análise de grupo represente artefatos de movimentação, já descrito anteriormente (Farthing et al., 2007).

Esses achados corroboram a idéia de que a RMf não é boa suficiente para substituir o mapeamento intra-operatório, mas pode ser útil para guiar e planejar o mapeamento, reduzindo a duração da cirurgia (Smits et al., 2006).

6.3.3.4 Paradigma audiovisual

Os paradigmas audiovisuais são de aplicação clínica menos frequente que os motores e os de linguagem. Entretanto, o córtex visual primário é de interesse pré-cirúrgico, assim como o córtex auditivo primário. A principal vantagem do paradigma misto adotado está na otimização do tempo de exame, além do fato de utilizarmos desenho paramétrico, que permite avaliação a respeito da função de resposta de cada área em relação à intensidade, ou frequência do estímulo, o que traz mais uma dimensão à análise, e que pode ser aproveitada posteriormente.

Na condição A do paradigma, onde era avaliada a função visual, foi identificada atividade cerebral por RMf no córtex visual primário, localizado no lobo occipital, adjacente à fissura calcarina, com extensão para áreas adjacentes, occipitais, parietais, temporais e no cerebelo. Esses resultados corroboram os modelos de áreas de associação ventral (temporal) e dorsal (parietal). Interessante notar que a natureza do estímulo utilizado não permite identificar regiões sensíveis à movimentos no campo visual ou cores. Porém a identificação de atividade BOLD no córtex visual primário *per se* consiste achado de uso potencial em casos de acometimento das vias visuais, as quais se estendem por longo trajeto desde retina até pólo occipital, tornando-as mas susceptíveis à lesões intracranianas secundárias, passíveis em alguns casos de abordagem cirúrgica.

Apesar dos resultados congruentes com a literatura, duas críticas ao estudos são a ausência de um dispositivo de controle do movimento ocular e de teste complementares, como campimetria e acuidade visual, tendo sido realizada apenas entrevista clínica. Estas limitações foram consideradas durante a escolha deste

paradigma, mantendo-se a opção de decidir por aplicabilidade clínica e capacidade de elicitar resposta BOLD consistente.

Os giros que envolvem o sulco calcarino são o lingual e o cuneo, e ambos têm córtex primário, notamos a menor frequência de identificação de atividade BOLD no cúneo em relação ao lingual nas imagens individuais. Este fato pode ser decorrente da dificuldade de caracterização anatômica do limite entre os dois nas imagens axiais, já que o sulco calcarino está no mesmo eixo que a fatia da imagem.

Outra dificuldade técnica da região occipital é a proximidade com o cerebelo, podendo ocorrer erros de transposição para coordenada Talairach, o que é nitidamente percebido na comparação com os achados individuais versus do grupo no paradigma visual, onde há pouca freqüência do cerebelo (<20%), mas alta dos giros lingual e fusiforme, o que possivelmente não é corrigido de forma correta na transposição de coordenadas de Talairaich e possivelmente contribui para a identificação do cerebelo no mapa de grupo.

Na condição B, quando era avaliada a função auditiva, foi detectada atividade cerebral consistentemente no córtex auditivo primário e cinturão paraauditivo (giro temporal tranverso ou de Heschl, superior e médio), de acordo com a literatura. Nossos achados foram consistentes em mostrar o giro temporal tranverso e superior bilateralmente com efeito BOLD positivo estendendo-se para o plano temporal, polo temporal e áreas frontais e parietais, principalmente à esquerda, possivelmente relacionadas a áreas de associação. Possivelmente parte dessas áreas estejam relacionadas com componente linguístico, já que os estímulos eram constituídos de palavras.

Esta contribuição das áreas de associação poderá será melhor avaliada com a análise dos diferentes componentes (paramétricos) de cada condição. Tanto o estímulo visual quanto o auditivo foram aplicados com velocidades variadas, o que possibilita esta avaliação paramétrica, não fundamental para as questões aqui investigadas.

O uso de estímulo bilateral simultâneo (bi-aural) prejudica a individualizaçao da orelha contralateral, o que pode ser importante para avaliação de indivíduos com sintomas unilaterais. Esse paradigma não pode ser utilizado para a aplicação clínica da RMf no mapeamento auditivo, que é na avaliação pré-implante coclear (Bartsch et al., 2006), pois neste caso o estímulo sonoro não é eficaz. Entretanto, pode ter aplicação em casos de lesões localizadas.

A avaliação individual mostra uma frequência intermediária de atividade detectada no giro transverso (78% à esquerda e 64% à direta), mas aqui também há dificuldade de identificação precisa dos limites anatômicos nas imagens axiais (diferentemente do lobo frontal e parietal, onde essa identificação é mais fácil).

A variabilidade do sinal BOLD também foi menor nas áreas de córtex primário em ambas condições.

6.3.3.5 Paradigma de memória

Memória é um grande desafio para a RMf. A sua avaliação é de extrema importância clínica, mas ela é prejudicada tanto pela complexidade dos diversos subcircuitos da memória, quanto por dificuldades técnicas do método, especialmente nas áreas mesiais temporais e frontais basais, onde os artefatos gerados pela aquisição ecoplanar, impedem a visualização de parte do parênquima encefálico.

A escolha deste paradigma adaptado da bateria do ICBM foi feita pensando na facilidade de integração futura e procurando utilizar uma tarefa que já tivesse sido testada antes.

As áreas detectadas foram: cerebelo, córtex occipital, giro frontal médio, região frontal mesial anterior e córtex parietal de associação bilateralmente, com predomínio à direita. Esta rede está de acordo com a literatura que relata que o substrato neurofuncional da memória operacional está, não somente relacionado à integridade do córtex prefrontal, mas também à interação de uma ampla rede que inclui o córtex parietal, regiões subcorticais e cerebelo (Schlosser et al., 2006). O córtex pré-frontal tem seu envovimento mais relacionado ao componente atencional, enquanto as áreas de associação parietais, ao componente visuo-espacial (Kandel et al., 2000).

O efeito BOLD negativo encontrado no tronco e junto ao IV ventrículo não têm relação com achados da literatura. Embora movimento ou pulsatilidade liquórica sejam possíveis causas de artefatos junto ao IV ventrículo, a associação com o controle não é definida.

Quanto à correlação com o desempenho, a relação positiva no córtex parietal junto ao sulco intraparietal, nos giros frontais superiores e médio direito e regiões temporais posteriores e occipitais reenforça este circuito como importante na realização da tarefa, já que a análise estaística é distinta daquela realizado para o grupo.

Será interessante no futuro avaliar as frequências de cada área nos mapas individuais considerando escolaridade e desempenho.

6.4 Considerações finais

Este estudo envolveu um esforço de seleção de pacientes, que seguiu critério de amostragem pré-estabelecidos. Em geral, estudos de RMf envolvem duas amostras pequenas, ou uma amostra em duas situações, mas quase sempre com número pequeno de participantes. É possível que os resultados e a metodologia deste estudo sejam utilizados para empreender futuros projetos, talvez em âmbito nacional. Desta maneira, o número e as características dos parâmetros escolhidos, ainda que tornem a leitura deste trabalho dificultada, foram necessários para tornar possível este objetivo.

Esta tese tem como produto principal um "Atlas consultivo" que possa ser representado por imagens e descrição da frequência dos achados. Desta maneira, a observação qualitativa também é possível. A integração com o ICBM também proporciona um a comparação desses dados com de grupos Internacionais.

Esta é a primeira iniciativa nacional de implementação de um banco de dados de RMf.

O uso de apenas um procedimento de análise de dados aqui realizado não restringe as possibilidades de interpretação dos dados. Análises futuras podem ser empregadas, e é possível que tenhamos a possibilidade de avaliar esses dados com múltiplos algoritmos. A abordagem não paramétrica foi adotada pois não depende de considerações *a priori* para que sejam feitas inferências estatísticas. O modelo do efeito BOLD, que considera combinação variável de duas funções Poisson, permite maior sensibilidade em nível individual e isto pode ter contribuído para que as imagens de grupo mostrassem grande número de *voxels* como ativados. Talvez a

análise mais restrita possa permitir individualizar áreas de sobreposição consistente entre os indivíduos. Estas novas análises podem ser realizadas, e no futuro conhecermos mais informações deste banco.

A ausência de um padrão ouro para os mapas de atividade cerebral impossibilita comparar nossos dados com aqueles de outros bancos. A bem da verdade, a ausência de um padrão ouro para atividade cerebral não invasiva não permite avaliar a sensibildiade e especificidade destes achados. Entretanto, é possível ter uma idéia a respeito da variabilidade, na medida que as áreas com 100% de frequência de detecção em determinado paradigma, vem como aquelas com 0% de frequência de detecção tem variabilidade zero. Em consequinte, aquelas que apresentam frequência de detecção próximas a 50% tem o mais alto grau de variabilidade na amostra. Importante lembrar que este raciocínio vale, mas não inclui a variabilidade de combinação de atividade em várias áreas cerebrais, ou seja, não inclui contextualmente a diferença de arranjos de áreas cerebrais ativadas, que podem ser diferentes entre os indivíduos, mesmo que apresentem grande parte das áreas com atividade semelhante. Antes de nosso estudo, esta informação de frequência de atividade cerebral detectada pelo efeito BOLD não existia em nossa população, com os paradigmas escolhidos

A possibilidade de crescimento do banco de dados é uma característica interessante. A medida que este banco de dados seja populado, os resultados podem ser reanalisado, e talvez algumas áreas cerebrais alcancem o patamar de ´ativas´ e valores de variabilidade, ou análise de subgrupos possam ser analisadas. Por outro lado, talvez a inclusão de um número muito grande introduza uma variabilidade tão grande que algumas áreas percam esse patamar.

Além das explorações feitas neste trabalho, as informações obtidas são utilizadas para nutrir o banco de dados que permite interação direta contínua, com formulação de questões de frequência associadas às demográficas, neupsicológicas ou de desempenho, como, por exemplo: "qual a chance de um indivíduo normal do sexo masculino não apresentar o giro frontal inferior esquerdo ativado na tarefa de fluência verbal", gerando frases-resposta padrão baseadas na estatística.

A técnica de RMf é apenas uma das formas de se investigar a função cerebral. Será interessante se conseguirmos usar a mesma população para mapeamento com outros métodos, como TMS, EEG, MEG. Este tipo de correlação torna mais crível, ou próximo da realidade, as informações coincidentes de várias modalidades. As pessoas que participaram deste banco de dados, em grande parte, responderam que voltariam para fazer outros estudos. Ainda que esta informação não tenha sido colhida para este fim, este dado permite que consideremos real a chance de obter estudos de outras modalidades destes mesmos voluntários. Este tipo de correlação permitirá maior avanço na questão da falta de sensibilidade da RMf versus variabilidade no processamento mental como causas da variabilidade encontrada nos resultados.

O mesmo tipo de avaliação também deverá ser feito em aparelho de RM de maior intensidade de campo magnético (3 T) o que deve aumentar a relação sinal-ruído, e possivelemente aumentar a sensibilidade e especificidade do método.

Este estudo é um dos passos, o inicial, para transformar a RMf em instrumento clínico. O conhecimento da variabilidade da RMf na população normal e a padronização de paradigmas são fundamentais antes de iniciarem-se exames individuais. No entanto, ainda não o suficiente. São necessários estudos

multicêntricos com grande número de casos clínicos de RMf, como por exemplo avaliação pré-cirúrgica e evolução pós-operatória, para poder estabelecer a RMf no contexto de medicina baseada evidência, e assim um instrumento da prática médica.

7 Conclusões

Este estudo teve como conclusões:

1. Foi estudada através da RMf uma amostra normal representativa da população da qual provém os pacientes do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com uma distribuição sócio-econômico-cultural e etária variada.

2. Foram descritos os padrões cerebrais durante a execução de tarefas cognitivas sensitivo-motoras, audiovisuais, de memória e linguagem em mapas de grupos e frequência nos mapas individuais. Os padrões de ativação cerebral obtidos estão de acordo com a literatura nos grupos e mostraram maior frequência nos córtices primários sensoriais e motores nos mapas individuais.

3. Foi construído um banco de dados de RMf a partir das informações obtidas neste trabalho.

8 Anexos

Anexo A

Carta de aprovação da comissão de ética para análise de projetos de pesquisa do HCFMUSP

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 3471 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

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 16.07.03, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **507/03**, intitulado **"Avaliação normativa da atividade cerebral decorrente de tarefas sensitivo-motoras e linguagem em ressonância magnética funcional"** apresentado pelo Departamento de RADIOLOGIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DR. EDSON AMARO JUNIOR**

Pesquisador(a) Executante: **DRA. MARIA DA GRAÇA MORAIS MARTIN**

CAPPesq, 16 de Julho de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: *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")*

Anexo B

Questionário de interesse para participação em estudo de Ressonância Magnética funcional

Você gostaria de participar de um estudo para pesquisa do funcionamento do cérebro humano? Este questionário serve para você se candidatar a participar deste estudo – significa que você poderá será chamado a participar, ou não. Então, responda às seguintes perguntas, por favor:

É importante que **todos** os campos sejam preenchidos!

Nome:
Endereço:
Telefone:

Sexo: ☐Feminino ☐Masculino Idade: ___ anos

Escolaridade _____

Tem duas horas disponíveis durante a semana ou no final de semana para a realização do estudo?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Tem algum problema de saúde?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei

Se sim, qual?_____

Está aqui para passar em consulta ou como acompanhante?	☐Consulta	☐Acompanhante	
Tem crises epilépticas?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Tem problemas para enxergar?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Usa óculos?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Já teve derrame cerebral?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Já fez cirurgia na cabeça?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Tem algum metal na sua cabeça?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Tem algum aparelho implantado como marca-passo cardíaco, catéter endovenoso?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Tem algum neuroestimulador ou implante coclear?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Tem algum implante metálico?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei

- continua -

Anexo B

Questionário de interesse para participação em estudo de Ressonância Magnética funcional

- conclusão

Sofre de dores de cabeça freqüente ou severas?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Já teve alguma doença relacionada ao cérebro?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Já teve alguma doença que cause dano cerebral?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Está tomando alguma medicação?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei
Fuma?	☐Sim	☐Não	☐Não Sei

Quais dias da semana você pode participar deste estudo ?

☐Segunda ☐Terça ☐Quarta ☐Quinta ☐Sexta ☐Sábado ☐Domingo

Qual deles seria melhor para você vir ao HC?

☐Segunda ☐Terça ☐Quarta ☐Quinta ☐Sexta ☐Sábado ☐Domingo

Se você respondeu ***sim*** *em alguma das questões acima, por favor forneça mais detalhes:*

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

_____

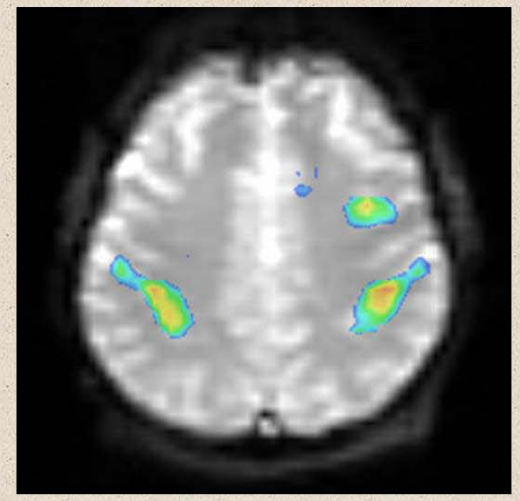
_____

Anexo C

Cartaz utilizado para captar a atenção dos acompanhantes do ambiente de espera do prédio dos ambulatórios do HCFMUSP

Seu cérebro funciona ?

Se você é acompanhante de paciente do HC e deseja participar de um estudo de Ressonância Magnética funcional preencha o questionário



Preencha o questionário abaixo e coloque na urna

Ao preencher este formulário você poderá ser escolhido para participar deste estudo.

Anexo D

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE:..... .....
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 (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: *"Base normativa da ativação cerebral decorrente de tarefa sensitivo-motora e linguagem em Ressonância Magnética funcional."*

2. PESQUISADOR: Dr. Edson Amaro Jr./ Dra. Maria da Graça Morais Martin.
CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente do Departamento de Radiologia do HC-FMUSP - Inscrição Conselho Regional de Medicina Nº 78604.
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto de Radiologia.

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO□ RISCO MÍNIMO **X** RISCO MÉDIO□
RISCO BAIXO□ RISCO MAIOR□
(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 3 (três) anos.

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

Justificativa e os objetivos da pesquisa:

Você está sendo convidado para participar de uma pesquisa que pretende mapear quais áreas do cérebro têm participação na função motora,visual e na linguagem, para saber quais as características do funcionamento do cérebro em pessoas normais. Para avaliação deste efeito, será realizado um exame chamado Ressonância Magnética funcional que serve para ver as áreas do cérebro que se ativam quando você mexe a mão, fala, enxerga ou sente. Este é um dos métodos que pode ser aplicado para avaliação das áreas do cérebro relacionadas à atividade que você vai realizar e tem muita aplicabilidade clínica em estudos pré-operatórios, pacientes epilépticos e outros. No dia deste exame, o(a) senhor(a) vai ser colocado dentro do aparelho de ressonância magnética, que é um grande imã com um túnel. 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.

Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Não serão realizadas injeções ou radiações de alta energia. Apenas serão adquiridas imagens de ressonância magnética que, é um procedimento seguro.

Desconfortos e riscos esperados:

O exame de Ressonância Magnética não causa nenhum mal a saúde. Há um ruído desconfortável, apesar do protetor de ouvido. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá apertar um botão para conclusão deste estudo. Se este for o caso, basta pedir e a pessoa será retirada prontamente. Caso isso aconteça o aparelho possui diversos microfones e o (a) Sr.(a) deverá dizer o que está sentindo e prontamente será atendido, e caso necessário será retirado do aparelho.O túnel é iluminado e tem um ventilador, mas algumas pessoas se sentem mal em lugares pequenos.

Benefícios que poderão ser obtidos:

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.

Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Não se aplica.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. Direito, em qualquer momento, a ter informações sobre a forma da pesquisa e os seus riscos e vantagens, inclusive para esclarecer as dúvidas do paciente.
2. Em qualquer momento, o paciente poderá desistir do estudo e isto NÂO irá causar nenhum problema ao tratamento futuro do paciente no Hospital das Clínicas.
3. É garantido ao paciente que todos as informações da pesquisa serão confidenciais (secretas).
4. Se ocorrer qualquer problema de saúde com o paciente por causa da pesquisa, o paciente terá o direito a ter tratamento específico no Hospital das Clínicas da FMUSP.
5. Se houver qualquer problema de saúde ao paciente devido à pesquisa, este terá direito a receber uma recompensa (indenização).

V - INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Edson Amaro Jr. Fone: (11) 3069-7095.

Dra. Maria da Graça Morais Martin. Fone: (11) 3069-7095 / (11) 8105-2366.

VI - OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Não se aplica.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, _____ de _____ de 200____.

_____ _____

assinatura do sujeito da pesquisa
ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

Anexo E

CLASSIFICAÇÃO SÓCIO ECONÔMICA
Critério ABA-ABIPEME

Nome:_____

a) Instrução do chefe da família

- analfabeto/primário incompleto
- primário completo/ginasial incompleto
- ginasial completo/colegial incompleto
- colegial completo/superior incompleto
- superior completo

b) Itens de conforto familiar

Ítens de posse	**Não tem**	**Quantidade possuída**					
		1	2	3	4	5	6e+
automóvel							
televisor em cores							
rádio (excluindo o do carro)							
banheiro							
empregada mensalista							
aspirador de pó							
máquina de lavar roupa							
vídeo cassete							
geladeira comum ou c/ freezer							

Anexo F

Questionário de Lateralidade

Nome:_____

Data de nascimento: ___/___/___ Sexo:_____

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada. Se voce usa esta mão na maioria das vezes, mas algumas vezes pode usar a outra mão, assinale apenas uma +. Se você utilizar sempre esta mão assinale ++ (ou seja marque ++ se voce utiliza a outra mão somente se for forçado). 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 G

Escala de humor visuoanalógica - V A M S

Nome: ..... H: .....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 H

Inventário de Depressão de Beck – BDI

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

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.

8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais do que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo mesmo que o queira.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente sinto-me irritado o tempo todo.
3 Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.

12. 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.

13. 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.

14. 0 Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
1 Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Acredito que pareço feio.

15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
3 Não consigo mais fazer nenhum trabalho.

16. 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma a duas horas mais cedo do habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17. 0 Não fico mais cansado do que o habitual.
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava.
2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que o habitual.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.
2 Perdi mais do que 5 quilos.
3 Perdi mais do que 7 quilos.
Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim ( ) Não ( )

20. 0 Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
1 Estou preocupado com problemas físicos tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21. 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
2 Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

Anexo I

Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-T

Leia cada pergunta e faça um círculo ao redor do número à direita que melhor indicar como você geralmente se sente. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproximar de como você se sente geralmente.

Avaliação

Quase nunca..1 Às vezes....2 Freqüentemente...3 Quase sempre....4

Item	Descrição				
1	Sinto-me bem	1	2	3	4
2	Canso-me facilmente	1	2	3	4
3	Tenho vontade de chorar	1	2	3	4
4	Gostaria de ser tão feliz quanto os outros parecem ser	1	2	3	4
5	Perco oportunidades porque não consigo tomar decisões rápidas	1	2	3	4
6	Sinto-me descansado	1	2	3	4
7	Sinto-me calmo, ponderado e senhor de mim mesmo	1	2	3	4
8	Sinto que as dificuldades estão se acumulando de tal forma que não as consigo resolver	1	2	3	4
9	Preocupo-me demais com as coisas sem importância	1	2	3	4
10	Sou feliz	1	2	3	4
11	Deixo-me afetar muito pelas coisas	1	2	3	4
12	Não tenho confiança em mim mesmo	1	2	3	4
13	Sinto-me seguro	1	2	3	4
14	Evito ter que enfrentar crises e problemas	1	2	3	4
15	Sinto-me deprimido	1	2	3	4
16	Estou satisfeito	1	2	3	4
17	Às vezes idéias sem importância me entram na cabeça e ficam me preocupando	1	2	3	4
18	Levo os desapontamentos tão a sério que não consigo tirá-los da cabeça	1	2	3	4
19	Sou uma pessoa estável	1	2	3	4
20	Fico tenso e perturbado quando penso em meus problemas do momento	1	2	3	4

Anexo J

Inventário de Ansiedade Traço-Estado – IDATE-E

Leia cada pergunta e faça um círculo em redor do número à direita que melhor indicar como você se sente agora, neste momento. Não gaste muito tempo numa única afirmação, mas tente dar a resposta que mais se aproxime de como você se sente neste momento.

Avaliação

Absolutamente não..1 Um pouco.....2 Bastante....3 Muitíssimo....4

Item	Descrição				
1	Sinto-me calmo(a)	1	2	3	4
2	Sinto-me seguro(a)	1	2	3	4
3	Estou tenso(a)	1	2	3	4
4	Estou arrependido(a)	1	2	3	4
5	Sinto-me à vontade	1	2	3	4
6	Sinto-me perturbado(a)	1	2	3	4
7	Estou preocupado(a) com possíveis infortúnios	1	2	3	4
8	Sinto-me descansado(a)	1	2	3	4
9	Sinto-me ansioso(a)	1	2	3	4
10	Sinto-me "em casa"	1	2	3	4
11	Sinto-me confiante	1	2	3	4
12	Sinto-me nervoso(a)	1	2	3	4
13	Estou agitado(a)	1	2	3	4
14	Sinto-me uma pilha de nervos	1	2	3	4
15	Estou descontraído(a)	1	2	3	4
16	Sinto-me satisfeito(a)	1	2	3	4
17	Estou preocupado(a)	1	2	3	4
18	Sinto-me superexcitado(a)e confuso(a)	1	2	3	4
19	Sinto-me alegre	1	2	3	4
20	Sinto-me bem	1	2	3	4

Anexo K

VERIFICAÇÃO POSTERIOR

Nome:_____Data:____/____/_____

1. Como você se sentiu de uma forma geral?

2. Você voltaria para fazer o exame?

   ( ) < 2 seg
   ( ) > 2 seg

3. Qual tarefa achou mais difícil de fazer?

4. Que tipo de estratégia você usou para fazer as tarefas?

5. Diga três palavras que falou durante o exame.

6. Sentiu dor ou sensação desconfortável pela posição? Pontuar de 0 a 10.

OBSERVAÇÕES

1. Quanto tempo o sujeito ficou na máquina?
2. Fez neuropsicológico no mesmo dia?
3. Possíveis problemas ocorridos.

Entrevistador(a):

Anexo L

Tabela 6 - Resultado da análise de grupo no paradigma motor - condição a – mão direita

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	D	71	19	5	0,234914	0,000090	14	(48)	(18)	7
Cerebelo	D	71	18	4	0,177772	0,000220	22	(48)	(24)	6
Cerebelo	D	71	11	9	0,110023	0,000645	7	(52)	(13)	8
Córtex de Assoc. Auditiva	E	42	6	54	0,059420	0,002724	(51)	(26)	20	14
Córtex Pré-frontal Dorsolateral	D	9	33	95	(0,000083)	0,004259	7	48	37	17
Córtex Pré-frontal Dorsolateral	E	9	7	107	(0,003092)	0,000465	(14)	41	37	17
Córtex Pré-frontal Dorsolateral	E	9	3	101	(0,000431)	0,002195	(43)	15	37	17
Córtex Pré-frontal Dorsolateral	E	8	79	118	(0,008162)	0,000070	(11)	41	42	18
Córtex Pré-frontal Dorsolateral	E	8	37	138	(0,000078)	0,004344	(7)	30	48	19
Córtex Pré-frontal Dorsolateral	D	8	22	136	(0,009776)	0,000035	7	33	48	19
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	71	124	(0,000124)	0,003784	14	(15)	48	19
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	37	140	(0,000089)	0,004184	4	(26)	53	20
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	14	131	0,159842	0,000275	0	(7)	48	19
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	13	150	(0,000053)	0,004779	14	(15)	59	21
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	12	146	(0,004920)	0,000225	(11)	19	53	20
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	11	145	0,165435	0,000260	0	(15)	53	20
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	3	57	0,053251	0,003399	54	7	20	14
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	3	148	(0,000326)	0,002550	(18)	15	53	20
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	2	96	(0,000340)	0,002515	(32)	4	37	17
Córtex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	2	147	(0,000731)	0,001595	18	7	53	20
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	D	30	27	37	(0,000365)	0,002425	11	(44)	15	13
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	D	30	5	32	(0,000406)	0,002265	11	(48)	9	12
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	E	30	2	33	(0,000047)	0,004909	(7)	(52)	9	12
Córtex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3	D	18	3	23	(0,000789)	0,001520	11	(44)	4	11
Giro Angular	E	39	4	51	(0,000872)	0,001455	(40)	(63)	20	14
Giro Angular	E	39	2	59	(0,002326)	0,000615	(43)	(63)	26	15
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	62	110	(0,000055)	0,004724	11	(19)	42	18
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	11	92	(0,000624)	0,001730	14	(7)	37	17
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	10	116	0,079082	0,001395	0	(4)	42	18
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	2	98	(0,000433)	0,002190	18	11	37	17
Giro Frontal Inferior(Area de Broca)	E	44	2	78	(0,000270)	0,002784	(32)	7	31	16
Giro Occipitotemporal	D	36	2	11	(0,000323)	0,002560	25	(33)	(13)	8
Giro Pós Central (S1)	E	1	55	111	0,521189	0,000005	(32)	(30)	42	18
Giro Pós Central (S1)	E	1	53	85	0,331783	0,000030	(36)	(30)	37	17
Giro Pós Central (S1)	D	1	4	90	(0,000148)	0,003569	22	(30)	37	17
Giro Pós Central Inferior	D	43	2	56	0,045296	0,004679	58	(15)	20	14
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	25	84	(0,001505)	0,000955	4	(33)	37	17
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	22	58	(0,000270)	0,002784	4	(37)	26	15
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	18	70	(0,000317)	0,002569	(7)	(41)	31	16
Giro do Cíngulo Posterior	E	23	15	50	(0,000050)	0,004819	(11)	(56)	20	14
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	2	31	(0,001275)	0,001125	(22)	(63)	9	12
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	2	60	(0,000064)	0,004564	7	(52)	26	15
Giro Pré Central (M1)	E	4	32	130	0,635071	0,000005	(36)	(26)	48	19
Giro Pré Central (M1)	E	4	14	144	0,301143	0,000040	(29)	(26)	53	20
Giro Pré Central (M1)	E	4	4	77	0,072984	0,001625	(47)	0	31	16
Giro Supramarginal	E	40	29	72	0,104116	0,000750	(43)	(30)	31	16
Giro Supramarginal	E	40	16	44	0,138357	0,000365	(51)	(22)	15	13
Giro Supramarginal	E	40	10	63	0,077509	0,001460	(47)	(30)	26	15
Giro Supramarginal	D	40	3	64	0,060926	0,002569	51	(22)	26	15
Giro Supramarginal	D	40	2	75	0,048380	0,004094	51	(26)	31	16
Giro Temporal Superior	E	22	3	28	0,048396	0,004094	(51)	4	4	11

- continua -

Tabela 6 - Resultado da análise de grupo no paradigma motor - condição a - mão direita

- conclusão –

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Giro Temporal Superior	E	22	3	28	0,048396	0,004094	(51)	4	4	11
Insula	D	72	10	45	(0,000478)	0,002050	40	(11)	15	13
Insula	D	72	10	34	(0,000143)	0,003614	40	(11)	9	12
Insula	E	72	2	22	(0,000089)	0,004174	(40)	4	(7)	9
Lobo Frontal Médio	D	32	2	80	(0,000211)	0,003049	18	26	31	16
Lobo Frontal Médio	E	32	2	103	(0,000248)	0,002869	(18)	19	37	17
Lobo Parietal Superior	E	5	2	149	(0,001449)	0,000985	(11)	(41)	59	21
Polo Temporal Anterior	E	38	2	14	(0,000435)	0,002185	(47)	0	(13)	8
Precuneus(Cortex de Assoc. Parietal)	E	7	3	143	(0,000051)	0,004809	(11)	(37)	53	20
Precuneus(Cortex de Assoc. Parietal)	E	7	2	126	(0,003066)	0,000465	(11)	(52)	48	19
Putâmen	E	69	2	27	0,048247	0,004129	(25)	0	4	11
Tálamo	E	67	3	25	0,063959	0,002285	(11)	(19)	4	11

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo M

Tabela 7 - Resultado da análise de grupo no paradigma motor – condição b – mão esquerda

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	E	71	33	5	0,233606	0,000220	(11)	(48)	(18)	7
Cerebelo	E	71	19	6	0,130372	0,000620	(4)	(52)	(13)	8
Cerebelo	E	71	16	3	0,190673	0,000325	(18)	(44)	(24)	6
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	D	9	6	82	(0,001991)	0,001130	7	41	37	17
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	D	9	6	81	(0,002091)	0,001080	25	33	37	17
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	E	9	5	90	(0,002346)	0,000995	(29)	11	42	18
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	D	8	31	97	(0,000123)	0,004727	0	41	42	18
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	D	8	21	113	(0,003351)	0,000725	14	33	48	19
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	E	8	20	114	(0,004908)	0,000410	(7)	30	48	19
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	E	8	5	111	(0,000097)	0,004932	(29)	15	48	19
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	E	8	4	99	(0,000403)	0,003176	(22)	33	42	18
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	33	119	(0,002110)	0,001075	(7)	(26)	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	17	109	0,142834	0,000540	4	(11)	48	19
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	7	125	0,114516	0,000775	0	(15)	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	4	132	(0,002709)	0,000880	(11)	19	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	4	73	(0,000448)	0,003031	29	15	37	17
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	4	128	(0,002636)	0,000895	(14)	7	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	3	45	0,064687	0,001961	54	4	26	15
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	2	124	0,051651	0,003011	25	(22)	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	2	76	(0,000221)	0,004062	(32)	15	37	17
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	2	129	(0,003065)	0,000785	(25)	7	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	2	130	(0,000354)	0,003381	18	15	53	20
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	2	112	(0,000452)	0,003021	29	7	48	19
Cortex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3	D	18	5	14	(0,000185)	0,004187	11	(44)	4	11
Giro do Cíngulo Anterior Médio	D	24	18	89	0,107836	0,000840	4	(7)	42	18
Giro do Cíngulo Anterior Médio	E	24	3	69	(0,000294)	0,003666	(11)	(15)	37	17
Giro do Cíngulo Anterior Médio	E	24	3	70	(0,000369)	0,003301	(14)	(4)	37	17
Giro do Cíngulo Anterior Médio	D	24	2	72	0,047505	0,003476	0	0	37	17
Giro Frontal Inferior(Area de Broca)	D	44	2	57	(0,000500)	0,002881	32	7	31	16
Giro Pós-Central (S1)	D	1	45	63	0,401755	0,000055	36	(26)	37	17
Giro Pós-Central (S1)	D	1	35	87	0,773883	0,000005	36	(26)	42	18
Giro Pós Cíngulo	E	31	56	84	(0,000253)	0,003827	(14)	(22)	42	18
Giro Pós Cíngulo	E	31	32	61	(0,000109)	0,004822	(14)	(30)	37	17
Giro Pós Cíngulo	D	31	5	47	(0,001138)	0,001756	11	(44)	31	16
Giro Pós Cíngulo	D	31	4	27	(0,001344)	0,001566	0	(67)	15	13
Giro Pós Cíngulo	D	23	4	29	(0,002431)	0,000995	7	(52)	15	13
Giro Pós Cíngulo	D	23	4	30	(0,001320)	0,001591	18	(48)	15	13
Giro Pós Cíngulo	E	31	3	21	(0,000142)	0,004517	(4)	(67)	9	12
Giro Pós Cíngulo	D	23	2	22	(0,004843)	0,000415	11	(56)	9	12
Giro Pré-Central (M1)	E	4	75	103	(0,002807)	0,000860	(25)	(26)	48	19
Giro Pré-Central (M1)	D	4	19	107	0,404400	0,000055	32	(26)	48	19
Giro Pré-Central (M1)	E	4	11	134	(0,000738)	0,002396	(11)	(26)	59	21
Giro Pré-Central (M1)	D	4	8	121	(0,000875)	0,002126	11	(30)	53	20
Giro Pré-Central (M1)	E	4	7	55	0,097452	0,001015	(51)	(4)	31	16
Giro Pré-Central (M1)	E	4	3	71	0,047595	0,003451	(47)	(4)	37	17
Giro Supramarginal	D	40	22	48	0,091263	0,001140	40	(30)	31	16
Giro Supramarginal	E	40	6	52	0,056166	0,002571	(51)	(26)	31	16
Giro Supramarginal	E	40	5	33	0,056161	0,002571	(54)	(19)	15	13
Giro Supramarginal	D	40	2	34	0,053236	0,002826	54	(19)	15	13
Giro Supramarginal	E	40	2	65	0,044887	0,003807	(36)	(37)	37	17

- continua -

Tabela 7 - Resultado da análise de grupo no paradigma motor – condição b – mão esquerda

- conclusão -

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Giro Supramarginal	E	40	2	66	0,041573	0,004322	(47)	(33)	37	17
Giro Temporal Superior	D	22	2	31	(0,000188)	0,004162	40	(48)	15	13
Lobo Frontal Médio	E	32	9	93	(0,008410)	0,000200	(25)	22	42	18
Lobo Frontal Médio	E	32	3	79	(0,000519)	0,002821	(18)	22	37	17
Lobo Frontal Médio	D	32	2	77	(0,000140)	0,004527	18	19	37	17
Lobo Temporal Inferior	E	37	2	8	(0,000431)	0,003066	(32)	(48)	(13)	8
Precuneus	D	7	3	120	(0,000567)	0,002726	7	(52)	53	20
Putâmen	D	69	3	11	0,045715	0,003666	25	4	(2)	10

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo N

Tabela 8 - Resultado da análise de grupo no paradigma somatosensorial da mão direita

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	D	71	15	2	0,071237	0,001332	18	(44)	(24)	6
Cerebelo	D	71	10	3	0,056244	0,001946	14	(48)	(18)	7
Córtex de Associação Auditiva	E	42	18	18	0,058871	0,001836	(51)	(22)	20	14
Córtex de Associação Auditiva	E	42	17	9	0,064016	0,001605	(51)	(22)	9	12
Córtex de Associação Auditiva	D	42	8	19	0,051707	0,002252	51	(30)	20	14
Córtex de Associação Auditiva	D	42	2	10	0,043143	0,002971	54	(15)	9	12
Córtex Premotor e Área Motora Supl.	E	6	3	40	0,056544	0,001927	(4)	(15)	48	19
Córtex Visual Primário	D	19	2	20	(0,018524)	0,004294	18	(74)	26	15
Córtex Visual Primário(V2,V3)	D	18	4	6	(0,020525)	0,003431	7	(48)	4	11
Giro Pós Central (S1)	E	1	34	33	0,199074	0,000029	(40)	(37)	42	18
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	19	28	(0,020315)	0,003522	7	(41)	37	17
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	10	11	(0,022876)	0,002674	11	(63)	15	13
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	5	15	(0,020448)	0,003451	22	(70)	20	14
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	3	34	(0,020708)	0,003336	7	(37)	42	18
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	2	16	(0,017577)	0,004649	14	(70)	20	14
Giro Pré Central (M1)	E	4	30	38	0,226144	0,000005	(36)	(33)	48	19
Giro Pré Central (M1)	E	4	13	46	0,189119	0,000029	(29)	(22)	53	20
Giro Pré Central (M1)	E	4	3	27	0,040667	0,003278	(51)	(4)	31	16
Giro Pré Central (M1)	E	4	3	48	0,038950	0,003499	(18)	(22)	59	21
Giro Pré Central (M1)	D	4	3	39	(0,018152)	0,004443	29	(26)	48	19
Giro Pré Central (M1)	D	4	2	47	(0,018661)	0,004232	11	(33)	59	21
Giro Pré Central (M1)	D	4	2	45	(0,022414)	0,002837	22	(33)	53	20
Giro Pós-Central Inferior	E	40	34	13	0,131810	0,000292	(47)	(22)	15	13
Giro Supramarginal	E	40	31	30	0,141755	0,000235	(47)	(30)	37	17
Giro Supramarginal	E	40	17	25	0,110780	0,000412	(51)	(26)	31	16
Giro Pós-Central Inferior	D	40	16	14	0,065636	0,001538	51	(26)	15	13
Giro Supramarginal	E	40	11	21	0,061574	0,001744	(47)	(26)	26	15
Precuneus	D	7	19	36	(0,021281)	0,003153	4	(41)	48	19
Precuneus	E	7	16	32	(0,022593)	0,002780	(4)	(52)	42	18
Precuneus	E	7	2	44	(0,021141)	0,003192	(11)	(41)	53	20
Precuneus	D	7	2	42	(0,018164)	0,004438	7	(52)	53	20

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo O

Tabela 9 - Resultado da análise de grupo no paradigma somatosensorial da mão esquerda

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	E	71	14	5	0,073606	0,001056	(14)	(52)	(18)	7
Cerebelo	E	71	14	3	0,161717	0,000014	(22)	(48)	(24)	6
Cortex de Associação Auditiva	D	42	10	18	0,065860	0,001391	51	(26)	20	14
Cortex de Associação Auditiva	E	42	9	19	0,059830	0,001770	(51)	(26)	20	14
Cortex de Associação Auditiva	D	42	5	10	0,047944	0,002855	54	(11)	9	12
Giro do Cíngulo Posterior	D	30	8	7	(0,020189)	0,004275	7	(52)	9	12
Cortex Visual Primário (Paraestriado)	D	19	2	11	(0,028117)	0,001756	25	(74)	15	13
Giro Pós Central (S1)	D	1	31	36	0,187145	0,000005	40	(33)	42	18
Giro Pós Central (S1)	D	1	3	21	0,039965	0,003930	54	(19)	26	15
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	28	34	(0,024554)	0,002658	(4)	(44)	42	18
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	12	30	(0,022444)	0,003335	0	(48)	37	17
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	7	13	(0,020136)	0,004294	7	(59)	15	13
Giro Pré Central (M1)	D	4	18	39	0,173642	0,000010	36	(19)	48	19
Giro Pré Central (M1)	D	4	3	42	0,106743	0,000297	29	(19)	53	20
Giro Pré Central (M1)	E	4	3	28	0,042584	0,003584	(51)	0	31	16
Giro Pós-Central Inferior	D	40	32	16	0,102554	0,000350	51	(19)	15	13
Giro Supramarginal	D	40	31	32	0,135081	0,000086	36	(33)	37	17
Giro Pós-Central Inferior	E	40	22	15	0,088150	0,000648	(54)	(22)	15	13
Giro Supramarginal	D	40	12	26	0,070755	0,001171	51	(22)	31	16
Giro Supramarginal	E	40	12	20	0,082183	0,000787	(51)	(26)	26	15
Giro Supramarginal	E	40	10	31	0,087281	0,000677	(51)	(30)	37	17
Giro Supramarginal	E	40	10	25	0,112771	0,000192	(54)	(26)	31	16
Giro Supramarginal	E	40	2	35	0,039331	0,004021	(40)	(44)	42	18
Precuneus	D	7	17	38	(0,023903)	0,002836	0	(44)	48	19
Precuneus	D	7	6	40	(0,022158)	0,003397	4	(41)	53	20
Precuneus	D	7	2	22	(0,020513)	0,004141	4	(59)	31	16

BA - área de Broadmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo P

Tabela 10 - Resultado da análise de grupo no paradigma somatosensorial da face

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cortex de Associação Auditiva	D	42	26	26	0,039399	0,000566	58	(15)	9	12
Cortex de Associação Auditiva	D	42	25	40	0,061835	0,000052	51	(30)	20	14
Cortex de Associação Auditiva	E	42	24	39	0,053408	0,000171	(54)	(26)	20	14
Cortex de Associação Auditiva	E	42	2	27	0,017005	0,003754	(51)	(15)	9	12
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	10	70	(0,010767)	0,002993	4	(22)	48	19
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	7	65	0,033691	0,000918	43	(7)	42	18
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	3	42	0,019036	0,002998	47	11	20	14
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	3	51	0,018957	0,003022	51	4	31	16
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	2	74	0,020807	0,002470	32	(4)	48	19
Cortex Retrosplenial (Pos Cingulo)	E	30	20	22	(0,009713)	0,003949	(7)	(48)	9	12
Cortex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	5	59	0,033282	0,000928	(32)	(56)	42	18
Cortex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	3	28	(0,010189)	0,003559	(22)	(81)	15	13
Cortex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	2	21	(0,009918)	0,003788	(25)	(78)	9	12
Giro do Cíngulo Anterior	E	24	13	62	(0,009099)	0,004715	(4)	(19)	42	18
Giro Frontal Inferior(Area de Broca)	D	44	5	47	0,028032	0,001318	51	7	26	15
Giro Pós Central (S1)	E	1	2	57	0,016883	0,003840	(47)	(11)	37	17
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	9	55	(0,009448)	0,004240	0	(30)	37	17
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	7	49	(0,012125)	0,002203	0	(37)	31	16
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	5	44	(0,013296)	0,001723	4	(44)	26	15
Giro do Cíngulo Posterior	D	23	4	32	(0,020247)	0,000685	7	(48)	15	13
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	3	29	(0,009244)	0,004506	25	(67)	15	13
Giro Pré Central (M1)	E	4	4	64	0,024454	0,001732	(43)	(11)	42	18
Giro Pré Central (M1)	E	4	2	58	0,019915	0,002707	(47)	(4)	37	17
Giro Pré Central (M1)	E	4	2	52	0,021787	0,002251	(51)	0	31	16
Giro Pós-Central Inferiorl	E	40	30	35	0,065918	0,000024	(54)	(26)	15	13
Giro Pós-Central Inferiorl	D	40	20	45	0,033779	0,000914	54	(22)	26	15
Giro Supramarginal	E	40	8	46	0,033377	0,000923	(54)	(22)	26	15
Giro Supramarginal	E	40	7	50	0,042127	0,000447	(51)	(26)	31	16
Giro Supramarginal	D	40	3	54	0,019239	0,002955	32	(44)	37	17
Giro Temporal Superior	D	22	34	33	0,101144	0,000005	51	(33)	15	13
Giro Temporal Superior	E	22	2	25	0,018691	0,003102	(43)	(37)	9	12
Lobo Temporal Inferior - Posterior	D	37	9	9	0,033109	0,000942	51	(56)	(2)	10
Lobo Temporal Inferior - Posterior	E	37	9	8	0,027145	0,001408	(47)	(56)	(2)	10
Lobo Temporal Inferior - Posterior	E	37	8	15	0,038392	0,000647	(47)	(59)	4	11
Lobo Temporal Inferior - Posterior	D	37	4	16	0,023273	0,001956	47	(52)	4	11
Lobo Temporal Inferior - Posterior	D	37	3	4	0,027698	0,001356	51	(52)	(7)	9
Precuneus (Cortex de Associação Parietal)	D	7	7	60	0,024625	0,001718	32	(48)	42	18
Precuneus (Cortex de Associação Parietal)	D	7	3	48	0,016889	0,003840	29	(48)	31	16
Precuneus (Cortex de Associação Parietal)	D	7	2	75	(0,009613)	0,004016	0	(30)	53	20
Cortex Visual Primario(Peristriado) (V2,V3	E	18	12	13	(0,013898)	0,001575	(7)	(48)	4	11
Cortex Visual Primario(Peristriado) (V2,V3	D	18	6	17	(0,009441)	0,004240	11	(48)	4	11
Cortex Visual Primario(Peristriado) (V2,V3	D	18	2	7	(0,009382)	0,004316	0	(74)	(2)	10
Cortex Visual Primario(Estriado) (V1)	E	17	3	19	(0,010286)	0,003464	(14)	(78)	9	12

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo Q

Tabela 11 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição a - letra igual

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	E	71	24	18	0,045655	0,000054	(7)	(63)	(13)	8
Cerebelo	E	71	13	24	0,027157	0,001186	(4)	(44)	(7)	9
Cerebelo	E	71	6	11	0,030691	0,000587	(4)	(67)	(18)	7
Cerebelo	E	71	6	22	0,027648	0,001114	(7)	(52)	(7)	9
Cerebelo	D	71	6	10	0,025728	0,001522	4	(67)	(18)	7
Cerebelo	D	71	5	17	0,000000	0,003271	22	(63)	(13)	8
Cerebelo	D	71	4	13	(0,000586)	0,000108	18	(70)	(13)	8
Cerebelo	E	71	2	4	0,000000	0,002948	(22)	(37)	(35)	4
Núcleo Estriado	E	68	63	81	0,058303	0,000006	(4)	0	9	12
Núcleo Estriado	E	68	13	123	0,038557	0,000174	(14)	(19)	20	14
Núcleo Estriado	E	68	9	64	0,025838	0,001492	(4)	4	4	11
Núcleo Estriado	D	68	5	128	0,021996	0,003091	11	(4)	20	14
Núcleo Estriado	D	68	4	118	(0,000003)	0,001905	29	(44)	20	14
Córtex de Associação Auditiva	D	42	2	120	(0,000066)	0,000707	43	(26)	20	14
Córtex de Associação Auditiva	D	42	2	121	(0,000002)	0,002133	47	(15)	20	14
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	E	6	25	176	0,069889	0,000006	(40)	4	31	16
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	20	208	0,000000	0,004451	18	(7)	42	18
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	19	227	0,084642	0,000006	0	7	48	19
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	19	230	(0,000001)	0,002438	11	(15)	53	20
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	18	194	0,000000	0,005590	32	11	37	17
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	E	6	13	193	0,057015	0,000006	(43)	(4)	37	17
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	E	6	11	129	0,041604	0,000120	(47)	7	20	14
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	E	6	9	223	0,000000	0,003043	(11)	(11)	48	19
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	E	6	6	234	0,026576	0,001294	(25)	(4)	53	20
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	E	6	5	233	(0,000001)	0,002426	(11)	(22)	53	20
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	4	225	(0,000021)	0,001090	14	(11)	48	19
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	3	237	0,032491	0,000437	0	4	53	20
Córtex Pré-Motor e Área Motora Supl.	D	6	2	235	(0,000146)	0,000395	14	(7)	53	20
Córtex Retrosplenial	E	27	3	41	0,000000	0,005524	(18)	(26)	(2)	10
Córtex Retrosplenial	E	27	2	43	0,000000	0,002714	(25)	(19)	(2)	10
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	D	29	24	112	0,000000	0,002960	11	(37)	20	14
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	D	30	19	86	0,000000	0,005482	11	(41)	15	13
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	D	29	18	72	0,000000	0,004853	32	(41)	9	12
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	E	29	4	75	0,000000	0,005637	(29)	(52)	9	12
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	E	29	3	80	0,025308	0,001653	(14)	(33)	9	12
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	D	30	2	76	0,000000	0,003289	11	(52)	9	12
Córtex Retrosplenial (Pós Cíngulo)	E	29	2	119	0,000000	0,003199	(7)	(41)	20	14
Córtex Visual (Paraestriado) Primário	D	19	8	31	0,000000	0,002816	25	(63)	(2)	10
Córtex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	2	30	0,000000	0,004895	(32)	(70)	(2)	10
Córtex Visual Primário (V2,V3)	D	18	7	33	0,026674	0,001270	0	(67)	(2)	10
Giro Angular	E	39	3	90	0,000000	0,004637	(47)	(52)	15	13
Giro Angular	E	39	2	89	(0,000024)	0,001024	(36)	(63)	15	13
Giro Angular	D	39	2	157	(0,000102)	0,000533	32	(48)	31	16
Giro do Cíngulo Anterior	E	24	10	190	0,000000	0,005751	(11)	(7)	37	17
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	8	177	(0,000006)	0,001576	18	15	31	16
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	8	171	0,000000	0,005973	14	(7)	31	16
Giro do Cíngulo Anterior	E	24	7	172	0,000000	0,002930	(14)	0	31	16
Giro do Cíngulo Anterior	E	24	7	211	0,000000	0,005068	(7)	(7)	42	18
Giro do Cíngulo Anterior	E	24	4	197	0,000000	0,005176	(11)	4	37	17
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	3	152	0,024275	0,002037	0	19	26	15

- **continua** -

Tabela 11 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição a - letra igual - continuação -

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Giro do Cíngulo Anterior Médio	D	24	3	153	(0,000005)	0,001665	22	22	26	15
Giro Frontal Inf.(Area de Broca)	E	44	30	151	0,071372	0,000006	(43)	15	26	15
Giro Frontal Inf.(Area de Broca)	E	44	5	109	0,028503	0,000935	(47)	7	15	13
Giro Frontal Inf.(Area de Broca)	E	45	5	133	0,024714	0,001857	(40)	26	20	14
Giro Pos Central (S1)	E	1	3	206	(0,000001)	0,002336	(29)	(30)	42	18
Giro Pós Cíngulo	D	23	29	141	(0,000439)	0,000138	14	(33)	26	15
Giro Pós Cíngulo	D	23	10	163	(0,000001)	0,002420	18	(22)	31	16
Giro Pós Cíngulo	D	31	10	155	(0,000029)	0,000959	11	(44)	31	16
Giro Pós Cíngulo	E	31	7	139	(0,000020)	0,001096	(14)	(41)	26	15
Giro Pós Cíngulo	E	23	6	113	(0,000004)	0,001713	(14)	(56)	20	14
Giro Pós Cíngulo	D	31	5	186	0,000000	0,003768	18	(33)	37	17
Giro Pós Cíngulo	E	23	4	147	(0,000005)	0,001624	(32)	(22)	26	15
Giro Pós Cíngulo	D	23	3	166	0,000000	0,004787	29	(22)	31	16
Giro Pós Cíngulo	D	31	3	204	0,000000	0,004577	25	(41)	42	18
Giro Pós Cíngulo	E	23	3	168	(0,000143)	0,000401	(25)	(19)	31	16
Giro Pós Cíngulo	D	23	2	111	(0,000103)	0,000521	29	(59)	20	14
Giro Pós Cíngulo	E	23	2	167	(0,000426)	0,000144	(14)	(22)	31	16
Giro Pós Cíngulo	E	31	2	164	0,000000	0,003613	(14)	(33)	31	16
Giro Pós Cíngulo	E	31	2	209	(0,000010)	0,001402	(11)	(30)	42	18
Giro Pós Cíngulo	E	31	2	188	(0,000060)	0,000743	(22)	(33)	37	17
Giro Temporal Médio	D	21	3	36	(0,000086)	0,000611	43	(44)	(2)	10
Giro Temporal Médio	E	21	2	78	0,000000	0,002618	(36)	(44)	9	12
Giro Temporal Superior	D	22	8	91	(0,000002)	0,002073	43	(44)	15	13
Giro Temporal Superior	D	22	4	116	(0,000046)	0,000785	43	(52)	20	14
Giro Temporal Superior	D	22	3	95	0,000000	0,005338	32	(37)	15	13
Giro Temporal Superior	E	22	2	92	(0,000043)	0,000797	(40)	(52)	15	13
Hipocampo	D	66	12	48	0,000000	0,005176	40	(44)	4	11
Hipocampo	E	66	4	50	0,000000	0,002684	(40)	(48)	4	11
Hipocampo	E	66	3	54	(0,000003)	0,001941	(40)	(37)	4	11
Insula	D	72	8	82	0,000000	0,004337	29	(15)	9	12
Insula	E	72	4	66	0,025090	0,001743	(36)	19	4	11
Insula	D	72	4	28	(0,000663)	0,000096	36	0	(7)	9
Insula	E	72	3	45	0,031379	0,000509	(40)	15	(2)	10
Insula	D	72	3	56	0,000000	0,005697	36	(22)	4	11
Insula	D	72	3	122	0,000000	0,005859	36	(15)	20	14
Insula	E	72	2	84	0,020210	0,004475	(51)	7	9	12
Insula	D	72	2	69	0,022106	0,003025	32	22	4	11
Lobo Frontal Medial	D	32	23	199	0,075280	0,000006	0	22	37	17
Lobo Frontal Medial	D	32	20	214	0,100112	0,000006	0	11	42	18
Lobo Frontal Medial	E	32	16	179	0,034611	0,000300	(4)	19	31	16
Lobo Frontal Medial	D	32	10	154	0,029725	0,000725	4	33	26	15
Lobo Frontal Médio	E	32	3	182	0,000000	0,004391	(18)	22	31	16
Lobo Parietal Superior	D	5	5	220	(0,000001)	0,002432	11	(30)	48	19
Precuneus(Cortex de Ass.Pariet)	E	7	3	231	(0,000160)	0,000365	(7)	(33)	53	20
Precuneus(Cortex de Ass.Pariet)	D	7	2	202	0,000000	0,002600	11	(56)	42	18
PuTAMen	D	69	12	40	0,000000	0,005080	18	(11)	(2)	10
PuTAMen	D	69	11	60	0,000000	0,002780	22	(7)	4	11
PuTAMen	E	69	9	57	0,000000	0,005751	(22)	(15)	4	11
PuTAMen	D	69	2	63	0,000000	0,005248	14	(7)	4	11
Thalamus	D	67	75	100	0,050127	0,000012	0	(11)	15	13

- continua -

Tabela 11 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição a - letra igual - conclusão -

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Tálamo	D	67	8	55	0,048483	0,000024	0	(26)	4	11
Tálamo	D	67	4	103	(0,000001)	0,002324	25	(15)	15	13
Tálamo	E	67	4	102	0,000000	0,005230	(29)	(19)	15	13
Tálamo	D	67	3	83	(0,000002)	0,002085	18	(7)	9	12
Tálamo	D	67	2	97	0,021647	0,003283	18	(30)	15	13
Tronco Encefálico	E	70	8	38	0,033986	0,000335	(4)	(30)	(2)	10
Tronco Encefálico	E	70	5	12	0,023577	0,002301	(4)	(37)	(18)	7
Tronco Encefálico	D	70	2	19	0,021263	0,003541	0	(37)	(13)	8

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo R

Tabela 12 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição b - letra diferente

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	E	71	13	15	0,037764	0,000096	(4)	(59)	(13)	8
Cerebelo	D	71	13	5	0,041557	0,000060	29	(59)	(29)	5
Cerebelo	E	71	10	17	0,028484	0,000420	(4)	(56)	(7)	9
Cerebelo	D	71	9	8	0,031181	0,000228	29	(52)	(24)	6
Cerebelo	E	71	5	22	0,025256	0,000791	(4)	(63)	(2)	10
Cerebelo	E	71	3	23	0,021413	0,001912	(4)	(48)	(2)	10
Cerebelo	D	71	2	3	0,021300	0,001936	22	(59)	(35)	4
Cerebelo	D	71	2	11	0,021167	0,001996	0	(59)	(18)	7
Núcleo Estriado	E	68	7	73	0,034762	0,000138	(11)	(7)	20	14
Núcleo Estriado	D	68	3	60	0,000000	0,005107	22	4	15	13
Núcleo Estriado	D	68	2	77	(0,000008)	0,002350	29	(4)	20	14
Cortex de Associação Auditiva	D	42	5	70	(0,000002)	0,003051	40	(44)	20	14
Cortex de Associação Auditiva	D	42	4	71	(0,000062)	0,001157	51	(22)	20	14
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	E	46	3	66	0,019676	0,002811	(40)	30	15	13
Cortex Pré-frontal Dorsolateral	D	9	3	90	0,000000	0,004729	11	44	26	15
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	32	85	0,069370	0,000006	(40)	0	26	15
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	22	97	0,067520	0,000006	(43)	4	31	16
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	18	128	0,068381	0,000006	0	7	48	19
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	12	109	0,045654	0,000024	(43)	0	37	17
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	D	6	4	133	0,040163	0,000060	0	4	53	20
Cortex Retrosplen (Pós Cíngulo)	E	29	38	42	0,046093	0,000024	(4)	(26)	9	12
Cortex Retrosplen (Pós Cíngulo)	E	29	4	40	0,021070	0,002038	(18)	(37)	9	12
Cortex Retrosplen (Pós Cíngulo)	E	29	2	41	0,018720	0,003494	(11)	(33)	9	12
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	E	19	21	91	0,039464	0,000060	(29)	(67)	31	16
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	E	19	4	81	0,024370	0,000959	(29)	(67)	26	15
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	E	19	4	69	0,029590	0,000288	(25)	(74)	20	14
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	E	19	3	117	0,031225	0,000222	(36)	(52)	42	18
Giro do Cíngulo Anterior Médio	D	24	2	110	(0,000009)	0,002248	14	(7)	37	17
Giro do Cíngulo Anterior Médio	D	24	2	99	(0,000052)	0,001223	11	4	31	16
Giro Frontal Inferior (Area de Broca)	E	44	8	63	0,036063	0,000108	(47)	7	15	13
Giro Pós Cíngulo	D	31	2	82	(0,000001)	0,003596	7	(56)	26	15
Giro Pós Cíngulo	D	31	2	93	0,000000	0,004729	11	(37)	31	16
Giro Pre Central (M1)	E	4	23	78	0,037436	0,000096	(47)	4	20	14
Giro Supramarginal	E	40	13	105	0,027944	0,000456	(43)	(41)	37	17
Giro Supramarginal	E	40	5	95	0,020923	0,002140	(54)	(22)	31	16
Giro Supramarginal	D	40	3	83	(0,000001)	0,003291	43	(37)	26	15
Giro Temporal Superior	D	22	3	49	(0,000016)	0,001960	43	(37)	15	13
Hipocampo	E	66	7	30	0,024997	0,000845	(22)	(37)	4	11
Hipocampo	D	66	3	20	0,000000	0,004723	29	(11)	(7)	9
Hipocampo	D	66	2	31	0,018739	0,003464	25	(37)	4	11
Insula	D	72	4	53	(0,000001)	0,003440	36	(19)	15	13
Insula	E	72	4	38	0,022767	0,001385	(36)	19	4	11
Insula	D	72	2	72	(0,000176)	0,000659	40	(22)	20	14
Insula	D	72	2	74	0,000000	0,005322	36	(11)	20	14
Insula	D	72	2	58	(0,000117)	0,000803	40	(7)	15	13
Insula	E	72	2	27	0,020636	0,002302	(40)	15	(2)	10
Lobo Frontal Médio	D	32	16	112	0,034519	0,000150	0	15	37	17
Lobo Frontal Médio	D	32	15	122	0,097169	0,000006	0	15	42	18
Lobo Frontal Médio	D	32	4	102	0,000000	0,004094	22	26	31	16
Lobo Frontal Médio	D	32	2	88	0,000000	0,005161	22	30	26	15

- continua -

Tabela 12- Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal falada - condição b - letra diferente - conclusão -

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Lobo Frontal Médio	E	32	2	100	(0,000025)	0,001648	(18)	22	31	16
Lobo Frontal Médio	E	32	2	87	(0,000034)	0,001468	(14)	26	26	15
Lobo Temporal Inferior	E	37	12	14	0,036922	0,000102	(43)	(59)	(13)	8
Lobo Temporal Inferior	E	37	2	12	0,022768	0,001385	(40)	(52)	(18)	7
Tálamo	E	67	17	55	0,030762	0,000240	(7)	(11)	15	13
Tálamo	E	67	13	32	0,040964	0,000060	(4)	(30)	4	11
Tálamo	E	67	6	50	0,026279	0,000653	(11)	(30)	15	13
Tálamo	D	67	2	51	0,021299	0,001942	18	(33)	15	13
Tálamo	D	67	2	54	(0,000005)	0,002625	32	(22)	15	13
Tálamo	D	67	2	64	0,017983	0,004166	4	7	15	13
Tronco Encefálico	E	70	8	24	0,032360	0,000186	(7)	(37)	(2)	10
Tronco Encefálico	E	70	7	18	0,031906	0,000210	(4)	(37)	(7)	9
Tronco Encefálico	D	70	4	19	0,033909	0,000174	4	(30)	(7)	9

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo S

Tabela 13 - Resultado da análise de grupo no paradigma de fluência verbal não falada

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	D	71	3	3	0.044142	0.002623	32	(56)	(24)	6
Cortex Premot.e Área Suplem.Motora	E	6	20	33	0.100041	0.000097	(4)	0	48	19
Cortex Premot.e Área Suplem.Motora	E	6	12	17	0.053113	0.001566	(40)	7	20	14
Cortex Premot.e Área Suplem.Motora	D	6	10	34	0.079480	0.000383	0	0	53	20
Cortex Premot.e Área Suplem.Motora	E	6	2	30	0.047664	0.002157	(43)	(4)	42	18
Cortex Retrosplenial (do Cíngulo Posterior	D	29	18	15	(0.022815)	0.004067	7	(44)	20	14
Giro Angular	D	39	5	10	(0.024925)	0.003490	47	(52)	15	13
Giro do Cíngulo Anterior	D	24	6	27	0.049187	0.002051	0	11	37	17
Giro Front.Inf (Area de Broca)	E	44	25	22	0.071526	0.000567	(43)	7	26	15
Giro Front.Inf (Area de Broca)	E	44	18	24	0.051452	0.001760	(43)	11	31	16
Giro Front.Inf (Area de Broca)	E	44	3	14	0.041194	0.003078	(43)	7	15	13
Giro Front.Inf (Area de Broca)	E	44	2	8	0.049485	0.002012	(47)	15	9	12
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	27	20	(0.026866)	0.003030	(4)	(44)	26	15
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	26	23	(0.039388)	0.001299	4	(44)	31	16
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	25	25	(0.025770)	0.003292	(7)	(44)	37	17
Giro Pré Central (M1)	E	4	14	26	0.071619	0.000562	(47)	0	37	17
Giro Temporal Médio	D	21	2	7	(0.022941)	0.004029	51	(52)	9	12
Giro Temporal Superior	E	22	5	16	(0.039622)	0.001275	(51)	(56)	20	14
Lobo Frontal Medial	D	32	15	31	0.075150	0.000456	0	11	42	18
Giro Temporal Inferior	D	37	3	4	(0.030195)	0.002346	47	(56)	4	11
Precuneus	D	7	16	28	(0.026093)	0.003209	0	(48)	42	18

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo T

Tabela 14 - Resultado da análise de grupo no paradigma audio-visual condição a – visual

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	D	71	22	14	0,712409	0,000033	7	(78)	(13)	8
Cerebelo	E	71	21	15	0,923745	0,000005	(14)	(81)	(13)	8
Cerebelo	D	71	14	10	0,437149	0,000138	14	(74)	(18)	7
Cerebelo	E	71	8	11	0,235839	0,000873	(22)	(70)	(18)	7
Cerebelo	E	71	8	2	0,346727	0,000308	(22)	(70)	(24)	6
Cortex Retroesplenial	D	35	39	36	(0,007771)	0,002140	14	(33)	(7)	9
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	D	19	12	56	0,286314	0,000527	29	(78)	4	11
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	D	19	9	63	0,263436	0,000640	25	(78)	9	12
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	D	19	5	67	0,133315	0,002078	29	(74)	15	13
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	E	19	3	66	0,121153	0,002410	(25)	(78)	15	13
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	D	19	3	70	0,087782	0,003615	25	(74)	20	14
Cortex Visual(Paraestriado)Primário	D	19	2	73	0,077084	0,004218	25	(74)	26	15
Cortex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3)	E	18	46	35	0,799111	0,000005	(11)	(81)	(7)	9
Cortex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3)	D	18	18	46	0,558981	0,000076	18	(85)	(2)	10
Cortex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3)	E	18	15	48	0,291707	0,000474	(11)	(85)	(2)	10
Cortex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3)	E	18	12	57	0,258223	0,000669	(25)	(81)	4	11
Cortex Visual (Peristriado) Primário (V2,V3)	E	18	9	62	0,194544	0,001243	(25)	(81)	9	12
Giro Occipitotemporal	D	36	3	9	(0,010526)	0,001461	14	(30)	(24)	6
Giro Parahipocampal	D	28	3	13	(0,003731)	0,004649	18	(11)	(18)	7
Giro Pós Cíngulo	D	23	6	71	(0,009088)	0,001755	7	(59)	20	14
Giro Pós Cíngulo	D	31	6	65	(0,005827)	0,003046	0	(67)	9	12
Giro Pós Cíngulo	D	31	3	68	(0,008925)	0,001789	0	(70)	15	13
Giro Pós Cíngulo	D	31	2	79	(0,008970)	0,001779	0	(22)	42	18
Giro Temporal Médio	E	21	3	43	(0,005068)	0,003459	(51)	(11)	(7)	9
Giro Temporal Médio	E	21	3	42	(0,003960)	0,004360	(43)	(7)	(7)	9
Giro Temporal Médio	D	21	2	44	(0,004254)	0,004066	43	(7)	(7)	9
Hipocampo	D	66	4	30	(0,003778)	0,004592	36	(4)	(13)	8
Hipocampo	E	66	4	26	(0,005935)	0,003017	(22)	(11)	(13)	8
Hipocampo	D	66	3	29	(0,005756)	0,003074	22	(11)	(13)	8
Hipocampo	E	66	2	27	(0,006054)	0,002908	(29)	(15)	(13)	8
Precuneus(Cortex de Associação Parietal)	D	7	3	78	(0,007103)	0,002439	0	(48)	42	18
Tronco Encefálico	D	70	92	12	(0,005813)	0,003046	7	(22)	(18)	7
Tronco Encefálico	E	70	66	18	(0,007903)	0,002083	(4)	(26)	(13)	8
Tronco Encefálico	E	70	15	6	(0,010528)	0,001461	(4)	(37)	(24)	6
Tronco Encefálico	E	70	13	8	(0,008125)	0,002026	(14)	(37)	(24)	6

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo U

Tabela 15 - Resultado da análise de grupo no paradigma audio-visual condição b – auditiva

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cortex de Associação Auditiva	E	42	60	53	0,752343	0,000290	(58)	(22)	9	12
Cortex de Associação Auditiva	D	42	39	54	0,596623	0,000470	58	(19)	9	12
Cortex Pré-motor e Área Motora Supl.	E	6	4	65	0,071462	0,003621	(47)	11	20	14
Cortex Retroesplenial	E	29	5	51	(0,029241)	0,002985	(29)	(52)	9	12
Cortex Visual (Paraestriado) Primário	D	19	19	45	(0,023042)	0,003669	32	(63)	9	12
Cortex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	10	43	(0,037057)	0,002430	(29)	(70)	9	12
Cortex Visual (Paraestriado) Primário	D	19	2	12	(0,021288)	0,003892	22	(63)	(2)	10
Giro Frontal Inferior (Area de Broca)	E	44	2	66	0,066480	0,003873	(40)	11	26	15
Giro do Cíngulo Posterior	D	31	11	57	(0,016470)	0,004680	25	(59)	15	13
Giro do Cíngulo Posterior	D	23	3	49	(0,033908)	0,002634	22	(56)	9	12
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	2	48	(0,030574)	0,002876	(29)	(63)	9	12
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	2	59	(0,021667)	0,003863	(25)	(70)	15	13
Giro Temporal Médio	E	21	46	17	0,788945	0,000266	(58)	(26)	(2)	10
Giro Temporal Médio	D	21	42	18	0,861006	0,000218	58	(15)	(2)	10
Giro Temporal Médio	D	21	15	6	0,279787	0,001196	58	(15)	(7)	9
Giro Temporal Médio	E	21	13	5	0,208701	0,001552	(54)	(7)	(7)	9
Giro Temporal Superior	E	22	60	31	1,069595	0,000076	(54)	(11)	4	11
Giro Temporal Superior	D	22	52	32	0,943205	0,000128	54	(11)	4	11
Giro Temporal Superior	E	22	32	61	0,178538	0,001799	(54)	(41)	15	13
Hipocampo	D	66	29	26	(0,033256)	0,002672	25	(48)	4	11
Hipocampo	D	66	8	9	(0,027382)	0,003132	36	(52)	(2)	10
Hipocampo	E	66	7	15	(0,027053)	0,003189	(32)	(37)	(2)	10
Hipocampo	E	66	3	30	(0,025802)	0,003318	(22)	(44)	4	11
Insula	D	72	3	19	(0,030040)	0,002914	32	0	(2)	10
Lobo Temporal Inferior - Posterior	E	37	24	23	(0,033888)	0,002634	(36)	(63)	4	11
Lobo Temporal Inferior - Posterior	E	37	11	8	(0,020406)	0,003996	(43)	(59)	(2)	10
Lobo Temporal Inferior - Posterior	D	37	3	2	(0,025440)	0,003360	43	(63)	(7)	9
Putâmen	D	69	5	40	(0,027649)	0,003104	32	0	4	11
Putâmen	D	69	4	38	(0,017791)	0,004404	14	(15)	4	11

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tam - Tamanho do *cluster* de ativação

Anexo V

Tabela 16 - Resultado da análise de grupo no paradigma de memória

REGIÃO CEREBRAL	LADO	BA	TAM	NUM	MAX(SSQ)	PROBAB	TAL(X)	TAL(Y)	TAL(Z)	FAT
Cerebelo	D	71	30	12	0,099737	0,000148	22	(74)	(18)	7
Cerebelo	E	71	26	10	0,108919	0,000086	(29)	(70)	(18)	7
Cerebelo	E	71	25	14	(0,020816)	0,002494	(14)	(37)	(18)	7
Cerebelo	E	71	14	19	0,100254	0,000139	(25)	(81)	(13)	8
Cerebelo	D	71	10	20	0,084843	0,000205	29	(74)	(13)	8
Cerebelo	E	71	7	5	0,071528	0,000268	(29)	(70)	(24)	6
Cerebelo	D	71	5	4	0,064489	0,000334	25	(70)	(24)	6
Cerebelo	D	71	2	2	(0,015291)	0,004739	18	(44)	(29)	5
Cerebelo	D	71	2	8	0,030646	0,002479	32	(56)	(24)	6
Córtex Prefrontal Dorsolateral	D	9	3	35	0,028142	0,002938	47	26	26	15
Córtex Prefrontal Dorsolateral	D	9	2	45	0,024211	0,003860	43	15	37	17
Córtex Premotor e Área Motora Supl.	D	6	7	49	0,030338	0,002517	4	7	48	19
Córtex Retroesplenial	D	30	4	31	(0,018983)	0,003048	4	(48)	20	14
Córtex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	10	37	0,035698	0,001720	(32)	(63)	31	16
Córtex Visual (Paraestriado) Primário	D	19	9	36	0,039484	0,001357	32	(63)	31	16
Córtex Visual (Paraestriado) Primário	E	19	4	41	0,028917	0,002775	(25)	(70)	37	17
Córtex Visual (Paraestriado) Primário	D	19	2	42	0,036112	0,001667	36	(63)	37	17
Giro Frontal Inferior(Area de Broca)	D	44	8	39	0,028242	0,002923	43	15	31	16
Giro Frontal Inferior(Area de Broca)	E	44	3	40	0,022888	0,004328	(43)	15	31	16
Giro do Cíngulo Posterior	E	31	4	33	(0,015962)	0,004342	(4)	(48)	26	15
Giro Temporal Médio	E	21	2	18	(0,019787)	0,002814	(47)	4	(18)	7
Lobo Frontal Médio	D	32	13	48	0,055503	0,000530	4	15	42	18
Lobo Frontal Médio	D	32	4	46	0,026633	0,003253	4	26	37	17
Córtex Visual Primario Peristriado(V2,V3)	E	18	9	23	0,092660	0,000172	(25)	(81)	(7)	9
Córtex Visual Primario Peristriado(V2,V3)	E	18	4	25	0,075348	0,000244	(25)	(81)	(2)	10
Córtex Visual Primario Peristriado(V2,V3)	D	18	3	24	0,072353	0,000268	25	(78)	(7)	9
Tronco Encefálico	D	70	69	6	(0,021520)	0,002307	4	(30)	(24)	6

BA - área de Brodmann
FAT - fatia do volume onde está a área detectada
Max(SSQ) - SSQ máximo, indicando a correlação do efeito BOLD
Probab - probabilidade de correlação do SSQ máximo
Tal(x) - coordenada x no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(y) - coordenada y no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área
Tal(z) - coordenada z no espaço de acordo com o Atlas de Talairach and Tournoux (1988) do *voxel* significativo da área

Anexo X

Tabela 17 - Dados demográficos da amostra

ID	idade	sexo	anos de estudo	profissão	FLAIR	ABIP.	ABIP.class.	I.L.	DOR	voltaria	tempoexame
nor01	22	F	15	estudante	nl	61	B	1,00	5	n	120
nor02	21	M	15	estudante	nl	68	B	1,00	3	s	90
nor03	34	F	15	estudante	nl	35	C	0,75	-	-	-
nor04	22	M	15	estudante	nl	71	B	0,92	0	s	110
nor05	50	F	4	domestica	nl	25	D	0,83	0	s	160
nor06	64	M	4	pedreiro	pts	20	D	1,00	1	s	180
nor08	28	F	9	dona de casa	nl	21	D	0,75	0	s	100
nor09	34	F	15	administradora	nl	61	B	0,50	2	s	110
nor10	64	F	14	professora	1 pt	43	C	0,83	0	s	-
nor11	39	F	4	diarista	pts	43	C	0,92	3	s	-
nor12	21	M	10	escola motorista	nl	43	C	0,92	4	s	90
nor13	37	F	14	enfermeira	nl	61	B	-0,75	0	s	120
nor14	42	M	11	tecnico informatica	nl	23	D	0,50	0	s	90
nor15	49	F	4	domestica	nl	32	D	1,00	0	s	120
nor16	46	M	11	comprador	assimetria vvll	52	C	0,75	2	s	120
nor17	41	F	11	operadora CPD	pts	39	C	0,83	2	n	90
nor18	26	F	8	dona de casa	nl	45	C	-1,00	0	s	120
nor19	31	M	8	aux administrativo	nl	31	D	1,00	0	s	90
nor21	27	M	9	estudante	nl	47	C	0,83	0	s	120
nor22	49	F	11	tec laboratorio	sinusop.max. E	58	C	0,75	3	s	80
nor23	46	M	12	vendedor	nl	54	C	0,58	0	s	80
nor24	32	F	11	desempregada	nl	47	C	1,00	6	s	110
nor25	37	F	11	servente	1 pt	28	D	0,82	7	s	120
nor26	23	M	11	estudante	nl	27	D	0,47	2	s	105
nor27	38	M	10	consultor	pts+cavo	31	D	0,91	0	s	120
nor28	47	F	14	professora	nl	66	B	1,00	1	s	110
nor29	20	F	13	aux escritorio	nl	41	C	0,58	0	s	80
nor30	36	M	13	policial militar	nl	65	B	0,92	0	s	90
nor31	37	M	15	adm. Empresas	nl	65	B	-0,75	8,5	n	150
nor32	62	M	4	encanador	nl	15	E	1,00	0	s	120
nor33	45	M	15	policial	pts+sinus. max.D	47	C	0,83	4	s	90
nor34	43	M	15	promotor vendas	pt+sinus. max. D	50	C	0,58	5	s	-
nor36	31	F	12	ag organiz.escolar	nl	40	C	0,92	2	s	140
nor37	26	F	11	atendente loja	sinusop.max .D	53	C	0,92	0	s	120
nor38	57	F	15	economista	nl	74	B	0,91	0	s	90
nor39	38	F	13	educadora	nl	66	B	0,92	1	s	90
nor40	45	F	10	dona de casa	1pt	64	B	0,92	0	s	105
nor41	41	F	6	costureira	nl	29	D	0,92	9	s	80
nor42	31	M	11	vendedor	1pt	43	C	0,64	0	s	120
nor43	55	F	8	do lar	pts	48	C	1,00	5,5	s	120
nor44	37	M	15	comerciante	nl	81	B	-0,50	0	s	115
nor46	35	M	16	biomedico	pts+cistopineal	75	B	0,42	6	s	80

- Continua -

Tabela 17 - Dados demográficos da amostra

- Conclusão -

ID	idade	sexo	anos de estudo	profissão	FLAIR	ABIP.	ABIP.class.	I.L.	DOR	voltaria	tempoexame
nor47	41	M	15	comerciante	nl	73	B	0,65	3	s	-
nor48	38	M	11	mecanico	nl	57	C	1,00	0	s	-
nor49	18	F	11	estudante	sinusopatia max D	61	B	-0,42	3	s	100
nor50	47	M	11	comerciante	pts	52	C	0,48	0	s	80
nor51	24	M	13	estudante	nl	21	D	0,58	4	s	100
nor52	43	M	16	advogado	nl	68	B	0,83	5	s	100
nor53	27	F	17	pesquisadora	nl	74	B	0,58	2	s	90
nor54	25	F	18	medica	nl	56	C	0,92	3	s	100
nor55	28	F	14	professora	nl	72	B	0,67	0	s	100
nor56	40	M	15	coorden.segurança	nl	46	C	-0,08	6,5	s	100
nor57	21	M	11	estudante	nl	51	C	0,17	0	s	100
nor58	36	F	15	enfermeira	pts	63	B	0,37	5	s	100
nor59	21	M	15	estudante	mega cisterna magna	80	B	0,67	6	n	120
nor60	49	F	11	auxiliar enfermagem	nl	48	C	0,88	-	-	-
nor61	43	F	10	vendedora	pts	53	C	0,88	1	s	100
nor62	51	F	8	cozinheira	nl	34	D	0,92	2	s	110
nor63	42	F	8	cozinheira	pts	49	C	0,87	0	s	90
nor64	54	F	11	do lar	pts	63	B	1	0	s	100
nor65	24	M	15	biologo	nl	70	B	0,96	0	s	80
nor66	59	F	15	enfermeira	nl	48	C	0,87	0	s	120
nor67	39	F	4	dona de casa	nl	20	D	-0,92	0	s	80
nor68	42	F	14	tec.enfermagem	nl	45	C	0,57	6,5	s	90

ID – identificação
ABIP – Índice sócio-econômico pelo critério ABA-ABIPEME
ABIP Class. – Classificação sócio-econômica pelo critério ABA-ABIPEME
I.L. - Índice de lateralidade

Anexo Y

Tabela 18 – Resultados da avaliação neuropsicológica – parte 1

ID	Beck	IDATET	IDATEE	MEEM	RAVLT								
					I	II	III	IV	V	Interfe-rência	Evocação Tardia	Evocação 30min	Lista de Evocação
nor01	3,0	33	41	30	8	11	11	14	15	7	13	13	15
nor02	5,0	35	36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor03	1,0	27	30	30	7	11	12	14	15	6	14	14	15
nor04	5,0	69	27	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor05	2,1	36	24	28	5	5	7	8	8	4	7	5	12
nor06	4,0	46	33	29	6	9	6	6	9	5	8	7	-
nor08	10,0	38	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor09	3,0	31	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor10	19,0	56	25	30	4	7	9	11	11	6	7	7	11
nor11	11,6	47	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor12	8,0	43	38	26	7	6	7	7	12	5	8	6	14
nor13	9,0	34	31	27	4	8	9	9	12	3	8	8	13
nor14	2,0	28	28	25	8	9	11	11	13	5	9	13	15
nor15	15,0	49	37	23	4	4	3	6	3	5	6	8	12
nor16	0	42	50	28	4	6	8	7	8	2	8	8	10
nor17	20	44	45	30	6	5	9	13	12	6	10	9	15
nor18	15	53	39	28	5	8	10	10	9	6	7	5	12
nor19	9	58	50	25	6	9	9	9	10	3	10	8	14
nor21	9,5	50	46	30	5	12	12	11	12	6	9	11	15
nor22	1,0	27	26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor23	5,0	30	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor24	8,0	39	41	28	8	9	12	14	15	3	10	10	14
nor25	12,0	51	33	24	6	5	13	9	10	4	10	8	13
nor26	3,0	28	32	28	6	6	11	12	12	5	11	11	12
nor27	0,0	36	25	25	3	6	9	5	9	3	7	9	15
nor28	0,0	32	24	28	5	9	11	10	10	5	10	10	14
nor29	2,0	33	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor30	4,0	32	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor31	6,3	26	47	27	10	13	13	13	14	7	11	9	14
nor32	6,0	30	35	27	3	4	4	8	8	3	7	6	10
nor33	6,0	41	32	28	6	10	9	9	10	4	6	7	14
nor34	11,0	50	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor36	10,0	35	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor37	7,0	48	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor38	10,0	38	50	27	7	10	11	13	13	6	13	14	15
nor39	16,0	57	43	29	9	7	13	12	15	9	14	12	14
nor40	13,0	39	34	27	5	7	7	9	10	6	6	4	14
nor41	3,0	42	37	23	5	5	8	9	9	4	7	5	15
nor42	8,0	45	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor43	18,0	39	35	28	5	9	9	10	11	2	11	11	10
nor44	2,0	32	28	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor46	6,0	33	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- Continua -

Tabela 18 – Resultados da avaliação neuropsicológica – parte 1

- Conclusão -

ID	Beck	IDATET	IDATEE	MEEM	RAVLT								
					I	II	III	IV	V	Interfe-rência	Evocação Tardia	Evocação 30min	Lista de Evocação
nor47	5,0	27	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor48	9,0	37	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor49	13,0	42	42	28	10	4	15	11	11	3	13	12	11
nor50	2,0	33	35	25	7	9	8	11	12	5	14	8	15
nor51	2,0	34	45	28	8	10	11	11	13	8	10	14	15
nor52	3,0	32	31	26	8	8	10	12	10	3	13	10	15
nor53	6,0	36	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor54	6,3	48	49	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor55	10,0	47	38	29	7	12	15	15	15	9	12	14	14
nor56	19,0	51	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor57	1,0	22	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor58	5,3	29	35	30	5	6	9	10	10	6	5	5	15
nor59	8,0	50	56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor60	13	34	46	26	10	11	11	11	13	0	11	14	15
nor61	3	25	30	25	6	12	12	13	14	5	11	14	15
nor62	20	39	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor63	14	34	42	25	5	7	12	10	11	3	8	9	3
nor64	20	51	31	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor65	2	31	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor66	13	37	38	27	7	10	10	11	10	9	15	9	15
nor67	4	-	-	25	4	4	6	8	8	4	7	6	13
nor68	12	36	41	30	6	9	12	11	12	3	8	9	13

ID - identificação
Beck - Invetário de depressão de Beck
IDATET - Inventário de ansiedade traço-estado (traço)
IDATEE - Inventário de ansiedade traço-estado (estado)
MEEM - mini-exame do estado mental
RAVLT - teste de memória verbal de Rey

Tabela 18 – Resultados da avaliação neuropsicológica – parte 2

ID	Números		Fluência Verbal animais	*symbol*		Trail Making A		Trail Making B		Stroop					
	OD	OI		Acertos	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros
nor01	9	8	23	63	0	47	0	69	0	15	0	16	0	18	0
nor02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor03	8	5	18	52	0	70	0	100	0	27	0	30	0	40	0
nor04	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor05	5	5	8	14	0	99	0	165	2	30	0	39	0	122	2
nor06	9	5	13	28	1	70	0			40	0	45	0	50	0
nor08	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor09	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor10	8	4	12	18	0	104	0	221	0	18	0	25	0	42	0
nor11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor12	8	4	16	70	1	25	0	40	1	30	0	30	0	50	0
nor13	6	3	18	80	1	45	0	90	0	11	0	15	0	17	0
nor14	7	5	19	32	0	65	0	94	1	11	0	16	0	17	0
nor15	5	2	15	36	1	99	0			26	0	20	0	38	0
nor16	7	4	22	52	0	70	0	221	2	28	0	27	0	33	0
nor17	7	6	20	47	0	74	0	110	0	19	0	23	0	28	0
nor18	7	6	11	50	0	77	0	150	0	15	0	21	0	33	0
nor19	8	6	10	49	0	36	0	74	0	13	0	18	0	24	0
nor21	7	4	16	68	0	40	0	70	0	30	0	40	0	50	0
nor22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor24	8	3	19	54	0	45	0	107	0	18	0	17	0	27	0
nor25	4	2	20	28	8	35	1	50	2	20	0	35	0	40	0
nor26	5	5	21	53	2	50	0	72	0	20	0	21	0	30	0
nor27	4	2	12	30	0	82	0	264	2	34	0	31	0	46	1
nor28	11	5	20	51	0	27	0	50	0	18	0	18	0	36	0
nor29	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor31	6	5	23	70	0	26	0	60	0	16	0	19	0	27	0
nor32	4	3	17	23	0	66	0			50	0	58	1	120	3
nor33	6	6	16	39	0	57	0	0	0	20	0	30	0	35	0
nor34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor37	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor38	10	4	19	35	0	61	0	101	0	16	0	18	0	33	0
nor39	11	9	22	64	0	42	0	49	0	11	0	18	0	19	0
nor40	3	3	14	63	0	50	0	130	0	16	0	16	0	32	0
nor41	7	5	25	58	0	55	0	135	0	12	0	19	0	31	3
nor42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor43	12	9	21	47	0	28	0	52	0	10	9	13	0	28	0
nor44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- Continua –

Tabela 18 – Resultados da avaliação neuropsicológica – parte 2

- Conclusão -

ID	Números		Fluência Verbal animais	*symbol*		Teste de trilhas A		Teste de trilhas B		teste de Stroop					
	OD	OI		Acertos	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros	Tempo	Erros
nor47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor49	8	4	17	65	0	40	0	55	0	18	0	22	0	34	2
nor50	6	4	21	28	0	75	0	168	0	24	0	22	0	57	4
nor51	7	7	20	60	0	39	0	120	0	16	0	25	0	32	0
nor52	8	4	19	40	0	34	0	91	0	10	0	17	0	26	0
nor53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor55	7	6	22	87	0	26	0	40	0	15	0	13	0	20	0
nor56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor58	6	5	24	66	0	31	0	79	0	12	0	14	0	18	0
nor59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor60	7	4	23	36	0	41	0	164	0	14	0	21	0	36	1
nor61	7	3	24	49	0	31	0	95	0	11	0	15	0	33	1
nor62	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor63	8	6	12	35	0	53	0	118	0	11	0	16	0	23	0
nor64	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor65	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor66	9	6	24	28	0	80	0	109	0	19	0	19	0	36	1
nor67	5	4	9	30	0	65	0	300	0	31	2	43	0	60	3
nor68	6	4	23	110	0	48	0	85	0	21	0	26	0	35	0

ID – identificação
Números – teste de dígitos da escala de inteligência para adultos WAIS III
Symbol – teste de símbolos (*Symbol Digities Modalities test*)

Anexo Z

Tabela 19 - Resultados do desempenho dos indivíduos nas tarefas de RMf - Parte 1

ID	Fluência Verbal Falada												
	total palavras	repe-tidas	deriva-tivos	erro de letra	nome proprio	passo	não falou	total	% palavras	erros	% erros	% pal certas	eficiência FVO
nor01	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor02	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor03	64	12	0	0	0	0	20	84	0,76	12	0,19	0,62	0,81
nor04	73	4	0	0	2	0	11	84	0,87	6	0,08	0,80	0,92
nor05	68	5	0	1	21	6	10	84	0,81	27	0,40	0,49	0,60
nor06	75	8	0	5	4	0	9	84	0,89	17	0,23	0,69	0,77
nor08	70	13	1	0	5	2	12	84	0,83	19	0,27	0,61	0,73
nor09	79	3	0	0	11	4	1	84	0,94	14	0,18	0,77	0,82
nor10	79	8	0	2	4	1	4	84	0,94	14	0,18	0,77	0,82
nor11	83	15	3	0	2	0	1	84	0,99	20	0,24	0,75	0,76
nor12	69	11	0	0	6	15	0	84	0,82	17	0,25	0,62	0,75
nor13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor14	62	4	0	0	0	11	11	84	0,74	4	0,06	0,69	0,94
nor15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor16	81	7	0	0	6	0	3	84	0,96	13	0,16	0,81	0,84
nor17	77	6	0	0	0	0	7	84	0,92	6	0,08	0,85	0,92
nor18	79	14	0	0	0	1	4	84	0,94	14	0,18	0,77	0,82
nor19	76	6	0	0	0	8	0	84	0,90	6	0,08	0,83	0,92
nor21	74	9	0	0	0	10	0	84	0,88	9	0,12	0,77	0,88
nor22	80	12	0	0	1	4	0	84	0,95	13	0,16	0,80	0,84
nor23	71	4	0	0	0	13	0	84	0,85	4	0,06	0,80	0,94
nor24	66	2	0	0	0	3	15	84	0,79	2	0,03	0,76	0,97
nor25	83	11	0	3	4	0	1	84	0,99	18	0,22	0,77	0,78
nor26	84	6	0	0	2	0	0	84	1,00	8	0,10	0,90	0,90
nor27	71	5	0	0	5	8	5	84	0,85	10	0,14	0,73	0,86
nor28	52	1	0	1	2	0	32	84	0,62	4	0,08	0,57	0,92
nor29	62	7	0	1	1	10	12	84	0,74	9	0,15	0,63	0,85
nor30	80	1	0	0	7	3	1	84	0,95	8	0,10	0,86	0,90
nor31	69	4	0	0	0	1	14	84	0,82	4	0,06	0,77	0,94
nor32	61	1	0	1	1	8	15	84	0,73	3	0,05	0,69	0,95
nor33	78	6	0	1	5	4	2	84	0,93	12	0,15	0,79	0,85
nor34	73	5	0	0	4	11	0	84	0,87	9	0,12	0,76	0,88
nor36	82	9	0	0	0	2	0	84	0,98	9	0,11	0,87	0,89
nor37	82	8	0	0	10	0	2	84	0,98	18	0,22	0,76	0,78
nor38	64	6	0	0	1	4	16	84	0,76	7	0,11	0,68	0,89
nor39	82	5	2	1	7	1	1	84	0,98	15	0,18	0,80	0,82
nor40	79	5	0	0	3	1	4	84	0,94	8	0,10	0,85	0,90
nor41	75	10	1	0	1	9	0	84	0,89	12	0,16	0,75	0,84
nor42	70	6	0	0	0	11	3	84	0,83	6	0,09	0,76	0,91
nor43	69	7	1	0	0	2	13	84	0,82	8	0,12	0,73	0,88
nor44	83	6	0	0	3	1	0	84	0,99	9	0,11	0,88	0,89
nor46	79	2	1	0	0	1	4	84	0,94	3	0,04	0,90	0,96

- Continua -

Tabela 19 - Resultados do desempenho dos indivíduos nas tarefas de RMf - Parte 1

- Conclusão -

ID	Fluência Verbal Falada												
	total palavras	repe-tidas	deriva-tivos	erro de letra	nome proprio	passo	não falou	total	% palavras	erros	% erros	% palcertas	eficiência
nor47	79	12	0	1	0	3	2	84	0,94	13	0,16	0,79	0,84
nor48	72	7	0	1	0	11	1	84	0,86	8	0,11	0,76	0,89
nor49	51	2	0	0	0	23	10	84	0,61	2	0,04	0,58	0,96
nor50	76	2	1	0	0	0	8	84	0,90	3	0,04	0,87	0,96
nor51	61	7	0	0	1	1	22	84	0,73	8	0,13	0,63	0,87
nor52	78	3	0	0	0	6	0	84	0,93	3	0,04	0,89	0,96
nor53	72	1	0	0	0	7	5	84	0,86	1	0,01	0,85	0,99
nor54	73	2	1	1	1	9	2	84	0,87	5	0,07	0,81	0,93
nor55	81	0	0	0	1	3	0	84	0,96	1	0,01	0,95	0,99
nor56	81	7	2	0	1	0	3	84	0,96	10	0,12	0,85	0,88
nor57	82	2	0	1	0	0	2	84	0,98	3	0,04	0,94	0,96
nor58	77	10	2	0	0	7	0	84	0,92	12	0,16	0,77	0,84
nor59	60	0	0	0	0	24	0	84	0,71	0	0,00	0,71	1,00
nor60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor61	78	5	0	0	3	2	4	84	0,93	8	0,10	0,83	0,90
nor62	42	3	0	0	4	4	38	84	0,50	7	0,17	0,42	0,83
nor63	78	11	0	0	0	4	2	84	0,93	11	0,14	0,80	0,86
nor64	68	10	1	1	0	13	3	84	0,81	12	0,18	0,67	0,82
nor65	58	1	0	0	0	23	3	84	0,69	1	0,02	0,68	0,98
nor66	79	2	0	0	3	0	5	84	0,94	5	0,06	0,88	0,94
nor67	66	14	0	1	1	5	13	84	0,79	16	0,24	0,60	0,76
nor68	76	16	1	0	0	0	8	84	0,90	17	0,22	0,70	0,78

Tabela 19 - Resultados do desempenho dos indivíduos nas tarefas de RMf - Parte 2

ID	Motor																Memória
	md	me	me	md	md	me	me	md	me	md	tipo	quali-dade	med md	med me	med geral	frequên-cia	% acerto
nor01	44	46	52	42	45	52	52	48	56	52	ida-volta	bom	46	52	48,9	2,445	60
nor02	48	49	49	46	43	46	49	47	47	49	ida-volta	ótimo	47	48	47,3	2,365	63
nor03	29	31	31	31	28	31	32	32	26	26	ida-volta	ótimo	29	30	29,7	1,485	80
nor04	71	63	72	70	68	66	69	56	54	55	ida-volta	bom	64	65	64,4	3,22	-
nor05	22	28	18	24	26	24	32	24	32	28	ida-volta	regular	25	27	25,8	1,29	-
nor06	30	29	28	30	31	28	30	26	31	30	ida	bom	29	29	29,3	1,465	50
nor08	39	39	33	37	36	36	37	32	32	39	ida	medio	37	35	36	1,8	-
nor09	84	72	76	92	84	80	68	76	88	80	ida	ótimo	83	77	80	4	-
nor10	43	35	34	40	37	37	45	31	39	29	ida-volta	bom	36	38	37	1,85	40
nor11	25	27	25	25	27	24	23	25	34	29	ida	medio	26	27	26,4	1,32	33
nor12	44	37	46	43	40	43	50	41	48	43	ida-volta	bom	42	45	43,5	2,175	76
nor13	45	42	42	40	43	43	47	33	37	30	ida	bom	38	42	40,2	2,01	70
nor14	30	54	50	54	54	50	50	46	52	53	ida	bom	47	51	49,3	2,465	67
nor15	28	25	25	28	28	28	28	23	29	26	ida	bom	27	27	26,8	1,34	43
nor16	48	42	47	45	45	44	45	45	43	47	ida-volta	ótimo	46	44	45,1	2,255	47
nor17	26	27	31	34	35	32	24	26	23	25	ida-volta	bom	29	27	28,3	1,415	80
nor18	47	48	48	46	46	52	48	40	48	52	ida-volta	bom	46	49	47,5	2,375	63
nor19	44	41	44	42	45	41	42	41	45	46	ida	medio	44	43	43,1	2,155	53
nor21	50	56	55	57	59	60	64	46	69	54	ida	bom	53	61	57	2,85	50
nor22	56	48	49	49	42	45	40	40	48	47	ida	bom	47	46	46,4	2,32	70
nor23	40	29	43	45	39	35	32	32	36	46	ida-volta	bom	40	35	37,7	1,885	60
nor24	44	52	52	49	59	39	56	48	50	56	ida-volta	bom	51	50	50,5	2,525	53
nor25	40	33	40	36	32	27	35	24	30	27	ida-volta	bom	32	33	32,4	1,62	-
nor26	65	62	56	66	60	56	52	46	62	48	ida-volta	bom	57	58	57,3	2,865	67
nor27	35	37	40	31	35	35	40	32	41	36	ida-volta	bom	34	39	36,2	1,81	50
nor28	57	48	55	56	46	53	50	44	44	44	misto	ótimo	49	50	49,7	2,485	-
nor29	60	60	70	67	60	60	67	62	64	58	ida-volta	ótimo	61	64	62,8	3,14	27
nor30	76	75	65	59	67	64	50	50	50	53	ida-volta	ótimo	61	61	60,9	3,045	-
nor31	84	76	66	74	74	75	56	61	84	79	misto	bom	74	71	72,9	3,645	57
nor32	16	17	18	16	16	16	16	15	15	16	ida-volta	medio	16	16	16,1	0,805	30
nor33	54	60	59	59	50	52	56	48	49	54	misto	bom	53	55	54,1	2,705	60
nor34	71	70	50	51	51	53	53	47	50	51	misto	ótimo	54	55	54,7	2,735	40
nor36	44	42	52	48	54	50	50	50	62	60	ida-volta	ótimo	51	51	51,2	2,56	93
nor37	30	31	29	29	39	39	38	41	39	39	ida-volta	bom	36	35	35,4	1,77	47
nor38	47	47	45	46	48	39	48	44	43	50	ida	bom	47	44	45,7	2,285	47
nor39	36	39	42	44	42	42	40	39	44	45	ida	ótimo	41	41	41,3	2,065	70
nor40	45	44	45	48	48	49	45	41	47	46	ida	ótimo	46	46	45,8	2,29	-
nor41	36	33	34	36	36	33	36	32	29	29	ida	ótimo	34	33	33,4	1,67	-
nor42	36	31	30	32	31	28	28	26	33	34	ida-volta	bom	32	30	30,9	1,545	63
nor43	33	26	28	26	24	23	15	14	20	20	ida-volta	bom	23	22	22,9	1,145	-
nor44	21	18	24	18	18	15	16	14	15	15	ida-volta	ótimo	17	18	17,4	0,87	67
nor46	71	63	66	65	58	54	64	51	62	58	ida	bom	61	62	61,2	3,06	80

- Continua –

Tabela 19 - Resultados do desempenho dos indivíduos nas tarefas de RMf - Parte 2

- Conclusão -

ID	Motor																Memória
	md	**me**	**me**	**md**	**md**	**me**	**me**	**md**	**me**	**md**	**tipo**	**quali-dade**	**med md**	**med me**	**med geral**	**frequê n- cia**	**% acerto**
nor47	64	55	52	56	53	48	55	44	52	48	ida	bom	53	52	52,7	2,635	-
nor48	61	54	58	58	58	52	56	52	57	57	ida	bom	57	55	56,3	2,815	70
nor49	51	49	49	51	53	51	51	48	58	47	misto	bom	50	52	50,8	2,54	67
nor50	64	57	54	61	61	54	49	50	51	54	ida-volta	medio	58	53	55,5	2,775	50
nor51	46	44	41	42	46	48	38	34	40	40	ida-volta	bom	42	42	41,9	2,095	80
nor52	70	68	61	59	68	59	47	52	53	53	ida-volta	medio	60	58	59	2,95	70
nor53	57	60	53	55	61	53	48	52	59	61	ida-volta	otimo	57	55	55,9	2,795	63
nor54	56	52	56	56	57	50	48	46	50	53	ida	otimo	54	51	52,4	2,62	73
nor55	33	32	33	35	31	31	33	33	32	32	ida-volta	bom	33	32	32,5	1,625	87
nor56	30	28	32	32	30	30	35	30	32	32	ida-volta	bom	31	31	31,1	1,555	57
nor57	57	60	59	58	51	56	64	50	60	64	ida	bom	56	60	57,9	2,895	63
nor58	50	46	42	42	44	41	43	39	45	40	ida-volta	bom	43	43	43,2	2,16	87
nor59	41	42	46	50	46	48	47	45	58	59	ida-volta	bom	48	48	48,2	2,41	90
nor60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
nor61	64	64	66	67	68	62	53	53	54	58	ida-volta	bom	62	60	60,9	3,045	-
nor62	36	25	38	42	40	40	36	36	55	55	ida	regular	42	39	40,3	2,015	-
nor63	39	35	36	36	36	32	28	31	34	30	misto	otimo	34	33	33,7	1,685	37
nor64	50	56	57	50	57	53	58	42	44	45	ida	bom	49	54	51,2	2,56	43
nor65	61	57	61	64	65	57	64	64	62	66	ida	otimo	64	60	62,1	3,105	83
nor66	32	31	36	37	39	34	36	35	35	38	ida-volta	regular	36	34	35,3	1,765	70
nor67	66	59	60	64	62	56	60	66	64	60	ida	regular	64	60	61,7	3,085	47
nor68	40	39	41	40	42	36	40	33	38	37	ida	bom	38	39	38,6	1,93	83

md – número de aposições dos dedos ao polegar da mão direita na determinada época
me - número de aposições dos dedos ao polegar da mão esquerda na determinada época
tipo – tipo de movimento de aposição dos dedos ao polegar
qualidade – qualidade do movimento de aposição dos dedos ao polegar
med md – média de movimentos por época de aposição dos dedos ao polegar da mão direita
med me - média de movimentos por época de aposição dos dedos ao polegar da mão esquerda
med geral - média de movimentos por época de aposição dos dedos ao polegar de qualquer mão
frequência – frequência geral de movimentos de aposição dos dedos ao polegar por época
% acerto – porcentagem de respostas certas nos períodos de visualização de figuras no paradigma de memória operacional visual

9 Referências

A debate over fMRI data sharing. *Nat Neurosci* 2000;3(9):845-6.

Abrahams S, Goldstein LH, Simmons A, Brammer MJ, Williams SC, Giampietro VP, et al. Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. *Hum Brain Mapp* 2003;20(1):29-40.

Aguirre GK, Zarahn E e D'Esposito M. The variability of human, BOLD hemodynamic responses. *Neuroimage* 1998;8(4):360-9.

Al-Asmi A, Benar CG, Gross DW, Khani YA, Andermann F, Pike B, et al. fMRI activation in continuous and spike-triggered EEG-fMRI studies of epileptic spikes. *Epilepsia* 2003;44(10):1328-39.

Amaro E, Jr., Williams SC, Shergill SS, Fu CH, MacSweeney M, Picchioni MM, et al. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging* 2002;16(5):497-510.

Amaro E, Jr. e Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn* 2006;60(3):220-32.

Amunts K, Weiss PH, Mohlberg H, Pieperhoff P, Eickhoff S, Gurd JM, et al. Analysis of neural mechanisms underlying verbal fluency in cytoarchitectonically defined stereotaxic space--the roles of Brodmann areas 44 and 45. *Neuroimage* 2004;22(1):42-56.

Amunts K, Kedo O, Kindler M, Pieperhoff P, Mohlberg H, Shah NJ, et al. Cytoarchitectonic mapping of the human amygdala, hippocampal region and entorhinal cortex: intersubject variability and probability maps. *Anat Embryol (Berl)* 2005;210(5-6):343-52.

Andrade L. GC, Vieira Filho A. H., Tung T.C., Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2001;34:367-74.

Argall BD, Saad ZS e Beauchamp MS. Simplified intersubject averaging on the cortical surface using SUMA. *Hum Brain Mapp* 2006;27(1):14-27.

Arienzo D, Babiloni C, Ferretti A, Caulo M, Del Gratta C, Tartaro A, et al. Somatotopy of anterior cingulate cortex (ACC) and supplementary motor area (SMA) for electric stimulation of the median and tibial nerves: An fMRI study. *Neuroimage* 2006.

Ashtari M, Perrine K, Elbaz R, Syed U, Thaden E, McIlree C, et al. Mapping the functional anatomy of sentence comprehension and application to presurgical evaluation of patients with brain tumor. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(6):1461-8.

Babiloni C, Carducci F, Del Gratta C, Demartin M, Romani GL, Babiloni F, et al. Hemispherical asymmetry in human SMA during voluntary simple unilateral movements. An fMRI study. *Cortex* 2003;39(2):293-305.

Bandettini P. Functional MRI today. *Int J Psychophysiol* 2006.

Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC e Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993;30(2):161-73.

Bartsch AJ, Homola G, Biller A, Solymosi L e Bendszus M. Diagnostic functional MRI: illustrated clinical applications and decision-making. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):921-32.

Basile LF, Brunetti EP, Pereira JF, Jr., Ballester G, Amaro E, Jr., Anghinah R, et al. Complex slow potential generators in a simplified attention paradigm. *Int J Psychophysiol* 2006;61(2):149-57.

Bellec P, Perlbarg V, Jbabdi S, Pelegrini-Issac M, Anton JL, Doyon J, et al. Identification of large-scale networks in the brain using fMRI. *Neuroimage* 2006;29(4):1231-43.

Bello L, Acerbi F, Giussani C, Baratta P, Taccone P, Songa V, et al. Intraoperative language localization in multilingual patients with gliomas. *Neurosurgery* 2006;59(1):115-25; discussion 115-25.

Biaggio AMB e Natalício L. Manual para o Inventário de Ansiedade Traço-Estado (IDATE). Rio de Janeiro; 1979.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Bellgowan PS, Springer JA, Kaufman JN, et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb Cortex* 2000;10(5):512-28.

Binkofski F e Buccino G. Motor functions of the Broca's region. *Brain Lang* 2004;89(2):362-9.

Birn RM, Cox RW e Bandettini PA. Detection versus estimation in event-related fMRI: choosing the optimal stimulus timing. *Neuroimage* 2002;15(1):252-64.

Biswal BB, Van Kylen J e Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed* 1997;10(4-5):165-70.

Bittar RG, Olivier A, Sadikot AF, Andermann F e Reutens DC. Cortical motor and somatosensory representation: effect of cerebral lesions. *J Neurosurg* 2000;92(2):242-8.

Bodurka J e Bandettini PA. Toward direct mapping of neuronal activity: MRI detection of ultraweak, transient magnetic field changes. *Magn Reson Med* 2002;47(6):1052-8.

Bookheimer S. Functional MRI of language: new approaches to understanding the cortical organization of semantic processing. *Annu Rev Neurosci* 2002;25:151-88.

Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC, et al. Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2000;343(7):450-6.

Boor S, Vucurevic G, Pfleiderer C, Stoeter P, Kutschke G e Boor R. EEG-related functional MRI in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2003;44(5):688-92.

Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A, Williams SCR, Grasby PM, Howard RJ, et al. Generic brain activation mapping in fMRI: a nonparametric approach. *Magnetic Resonance Imaging* 1997;15:763-770.

Brucki SM, Malheiros SM, Okamoto IH e Bertolucci PH. Normative data on the verbal fluency test in the animal category in our milieu. *Arq Neuropsiquiatr* 1997;55(1):56-61.

Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH e Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr* 2003;61(3B):777-81.

Brucki SM e Rocha MS. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res* 2004;37(12):1771-7.

Bullmore ET, Brammer MJ, Rabe-Hesketh S, Curtis V, Morris RG, Williams SCR, et al. Methods for diagnosis and treatment of stimulus-correlated motion in generic brain activation studies using fMRI. *Human Brain Mapping* 1999a;7:38-48.

Bullmore ET, Suckling J, Overmayer S, Rabe-Hesketh S, Taylor E 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. *IEEE Trans. Med. Imaging.* 1999b;18:32-42.

Bullmore ET, Long C, Suckling J, Fadili J, Calvert GA, Zelaya F, et al. Coloured noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: Resampling methods in time and wavelet domains. *Human Brain Mapping* 2001;12:61-78.

Burggren AC e Bookheimer SY. Structural and functional neuroimaging in Alzheimer's disease: an update. *Curr Top Med Chem* 2002;2(4):385-93.

Buxton RB, Wong EC e Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magnetic Resonance in Medicine* 1998a;39:855-864.

Buxton RB, Wong EC e Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998b;39(6):855-64.

Buxton RB. The elusive initial dip. *Neuroimage* 2001;13(6 Pt 1):953-8.

Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ e Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S220-33.

Cabeza R, Daselaar SM, Dolcos F, Prince SE, Budde M e Nyberg L. Task-independent and task-specific age effects on brain activity during working memory, visual attention and episodic retrieval. *Cereb Cortex* 2004;14(4):364-75.

Chen EE e Small SL. Test-retest reliability in fMRI of language: Group and task effects. *Brain Lang* 2006.

Christmann C, Ruf M, Braus DF e Flor H. Simultaneous electroencephalography and functional magnetic resonance imaging of primary and secondary somatosensory cortex in humans after electrical stimulation. *Neurosci Lett* 2002;333(1):69-73.

Cruz VT, Nunes B, Reis AM e Pereira JR. Cortical remapping in amputees and dysmelic patients: a functional MRI study. *NeuroRehabilitation* 2003;18(4):299-305.

Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(37):13848-53.

Deblaere K, Boon PA, Vandemaele P, Tieleman A, Vonck K, Vingerhoets G, et al. MRI language dominance assessment in epilepsy patients at 1.0 T: region of interest analysis and comparison with intracarotid amytal testing. *Neuroradiology* 2004.

Del Gratta C, Della Penna S, Ferretti A, Franciotti R, Pizzella V, Tartaro A, et al. Topographic organization of the human primary and secondary somatosensory cortices: comparison of fMRI and MEG findings. *Neuroimage* 2002;17(3):1373-83.

Demonet JF, Thierry G e Cardebat D. Renewal of the neurophysiology of language: functional neuroimaging. *Physiol Rev* 2005;85(1):49-95.

Desmond JE e Annabel Chen SH. Ethical issues in the clinical application of fMRI: factors affecting the validity and interpretation of activations. *Brain Cogn* 2002;50(3):482-97.

Detre JA. Clinical applicability of functional MRI. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):808-15.

Diehl B, Salek-haddadi A, Fish DR e Lemieux L. Mapping of spikes, slow waves, and motor tasks in a patient with malformation of cortical development using simultaneous EEG and fMRI. *Magn Reson Imaging* 2003;21(10):1167-73.

Disbrow E, Buonocore M, Antognini J, Carstens E e Rowley HA. Somatosensory cortex: a comparison of the response to noxious thermal, mechanical, and electrical stimuli using functional magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp* 1998;6(3):150-9.

Dubowitz DJ, Chen DY, Atkinson DJ, Scadeng M, Martinez A, Andersen MB, et al. Direct comparison of visual cortex activation in human and non-human primates using functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci Methods* 2001;107(1-2):71-80.

Dymarkowski S, Sunaert S, Van Oostende S, Van Hecke P, Wilms G, Demaerel P, et al. Functional MRI of the brain: localisation of eloquent cortex in focal brain lesion therapy. *Eur Radiol* 1998;8(9):1573-80.

Esposito F, Bertolino A, Scarabino T, Latorre V, Blasi G, Popolizio T, et al. Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. *Brain Res Bull* 2006;70(4-6):263-269.

Fera F, Yongbi MN, van Gelderen P, Frank JA, Mattay VS e Duyn JH. EPI-BOLD fMRI of human motor cortex at 1.5 T and 3.0 T: sensitivity dependence on echo time and acquisition bandwidth. *J Magn Reson Imaging* 2004;19(1):19-26.

Fernandez G, de Greiff A, von Oertzen J, Reuber M, Lun S, Klaver P, et al. Language mapping in less than 15 minutes: real-time functional MRI during routine clinical investigation. *Neuroimage* 2001;14(3):585-94.

Fridriksson J, Morrow KL, Moser D e Baylis GC. Age-related variability in cortical activity during language processing. *J Speech Lang Hear Res* 2006;49(4):690-7.

Friedman L e Glover GH. Report on a multicenter fMRI quality assurance protocol. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):827-39.

Friedman L, Glover GH, Krenz D e Magnotta V. Reducing inter-scanner variability of activation in a multicenter fMRI study: Role of smoothness equalization. *Neuroimage* 2006a;32(4):1656-68.

Friedman L, Glover GH e The Fbirn C. Reducing interscanner variability of activation in a multicenter fMRI study: Controlling for signal-to-fluctuation-noise-ratio (SFNR) differences. *Neuroimage* 2006b.

Friman O, Borga P, Lundberg P e Knutsson H. Adaptive analysis of fMRI data. *Neuroimage* 2003;19:837-845.

Friston KJ, Zarahn E, Josephs O, Henson RN e Dale AM. Stochastic designs in event-related fMRI. *Neuroimage* 1999;10(5):607-19.

Gaillard WD, Balsamo L, Xu B, Grandin CB, Braniecki SH, Papero PH, et al. Language dominance in partial epilepsy patients identified with an fMRI reading task. *Neurology* 2002;59(2):256-65.

Giesel FL, Hempel A, Schonknecht P, Wustenberg T, Weber MA, Schroder J, et al. [Functional magnetic resonance imaging and dementia]. *Radiologe* 2003;43(7):558-61.

Goncalves SI, de Munck JC, Pouwels PJ, Schoonhoven R, Kuijer JP, Maurits NM, et al. Correlating the alpha rhythm to BOLD using simultaneous EEG/fMRI: inter-subject variability. *Neuroimage* 2006;30(1):203-13.

Gorenstein C, Pompéia S e Andrade L. Scores of Brazilian university students on the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory. *Psychol. Rep.* 1995;77: 635-41

Gorenstein C e Andrade L. Validation of a Portuguese version of the Beck Depression Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory in Brazilian subjects. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1996;29:453-7.

Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH, Tung TC e Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol* 1999;55(5):553-62.

Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL e Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(1):253-8.

Griffiths TD, Green GG, Rees A e Rees G. Human brain areas involved in the analysis of auditory movement. *Hum Brain Mapp* 2000;9(2):72-80.

Grossman M, Cooke A, DeVita C, Alsop D, Detre J, Chen W, et al. Age-related changes in working memory during sentence comprehension: an fMRI study. *Neuroimage* 2002;15(2):302-17.

Habas C e Cabanis EA. Cortical areas functionally linked with the cerebellar second homunculus during out-of-phase bimanual movements. *Neuroradiology* 2006;48(4):273-9.

Hardyck C e Petrinovich LF. Left-handedness. *Psychological Bulletin* 1977;84:385-404.

Heilbrun MP, Lee JN e Alvord L. Practical application of fMRI for surgical planning. *Stereotact Funct Neurosurg* 2001;76(3-4):168-74.

Heiser M, Iacoboni M, Maeda F, Marcus J e Mazziotta JC. The essential role of Broca's area in imitation. *Eur J Neurosci* 2003;17(5):1123-8.

Hesselmann V, Zaro Weber O, Wedekind C, Krings T, Schulte O, Kugel H, et al. Age related signal decrease in functional magnetic resonance imaging during motor stimulation in humans. *Neurosci Lett* 2001;308(3):141-4.

Hesselmann V, Sorger B, Girnus R, Lasek K, Maarouf M, Wedekind C, et al. Intraoperative functional MRI as a new approach to monitor deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Eur Radiol* 2004;14(4):686-90.

Hutchinson S, Kobayashi M, Horkan CM, Pascual-Leone A, Alexander MP e Schlaug G. Age-related differences in movement representation. *Neuroimage* 2002;17(4):1720-8.

Hwang JH, Wu CW, Chou PH, Liu TC e Chen JH. Hemispheric difference in activation patterns of human auditory-associated cortex: an FMRI study. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2005;67(4):242-6.

Iacoboni M e Zaidel E. Interhemispheric visuo-motor integration in humans: the role of the superior parietal cortex. *Neuropsychologia* 2004;42(4):419-25.

IBGE. Educação no Brasil. 2002. Disponível em: http://www.ibge.gov.br/ibgeteen/pesquisas/educacao.html.

Illes J, Kirschen MP, Karetsky K, Kelly M, Saha A, Desmond JE, et al. Discovery and disclosure of incidental findings in neuroimaging research. *J Magn Reson Imaging* 2004;20(5):743-7.

Illes J, Kirschen MP, Edwards E, Stanford LR, Bandettini P, Cho MK, et al. Ethics. Incidental findings in brain imaging research. *Science* 2006;311(5762):783-4.

INCA. Tabagismo no Brasil. Disponível em: http://www.inca.gov.br/tabagismo/dadosnum/Brasil.htm.

Irwin W, Anderle MJ, Abercrombie HC, Schaefer SM, Kalin NH e Davidson RJ. Amygdalar interhemispheric functional connectivity differs between the non-depressed and depressed human brain. *Neuroimage* 2004;21(2):674-86.

Jezzard P e Buxton RB. The clinical potential of functional magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):787-93.

Kalin NH, Davidson RJ, Irwin W, Warner G, Orendi JL, Sutton SK, et al. Functional magnetic resonance imaging studies of emotional processing in normal and depressed patients: effects of venlafaxine. *J Clin Psychiatry* 1997;58 Suppl 16:32-9.

Kandel ER, Schwartz JH e Jessell TM. Principles of Neural Science. 4a. edição ed: McGraw-Hill; 2000.

Kendall P, Hollon S, Beck A, Hammen C e Ingram R. Issues and recommendations regarding use of the Beck Depression Inventory. *Cognitive Therapy and Research* 1987;11:289-299.

Killgore WD, Glosser G, Casasanto DJ, French JA, Alsop DC e Detre JA. Functional MRI and the Wada test provide complementary information for predicting post-operative seizure control. *Seizure* 1999;8(8):450-5.

Kim YH, You SH, Kwon YH, Hallett M, Kim JH e Jang SH. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology* 2006;67(2):330-3.

Kirschen MP, Jaworska A e Illes J. Subjects' expectations in neuroimaging research. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(2):205-9.

Kloppel S e Buchel C. Alternatives to the Wada test: a critical view of functional magnetic resonance imaging in preoperative use. *Curr Opin Neurol* 2005;18(4):418-23.

Kocak M, Ulmer JL, Biswal BB, Aralasmak A, Daniels DL e Mark LP. The influence of gender on auditory and language cortical activation patterns: preliminary data. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(9):2248-55.

Kochunov P, Lancaster J, Thompson P, Toga AW, Brewer P, Hardies J, et al. An optimized individual target brain in the Talairach coordinate system. *Neuroimage* 2002;17(2):922-7.

Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, Foltys H, Spetzger U, Sabri O, et al. Metabolic and electrophysiological validation of functional MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71(6):762-71.

Lazeyras F, Zimine I, Blanke O, Perrig SH e Seeck M. Functional MRI with simultaneous EEG recording: feasibility and application to motor and visual activation. *J Magn Reson Imaging* 2001;13(6):943-8.

Liegeois F, Connelly A, Cross JH, Boyd SG, Gadian DG, Vargha-Khadem F, et al. Language reorganization in children with early-onset lesions of the left hemisphere: an fMRI study. *Brain* 2004;127(Pt 6):1229-36.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T e Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412(6843):150-7.

Logothetis NK. The neural basis of the blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2002;357(1424):1003-37.

Logothetis NK e Pfeuffer J. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging* 2004;22(10):1517-31.

Logothetis NK e Wandell BA. Interpreting the BOLD signal. *Annu Rev Physiol* 2004;66:735-69.

Lu H, Golay X, Pekar JJ e Van Zijl PC. Functional magnetic resonance imaging based on changes in vascular space occupancy. *Magn Reson Med* 2003;50(2):263-74.

Lu H, Golay X, Pekar JJ e Van Zijl PC. Sustained poststimulus elevation in cerebral oxygen utilization after vascular recovery. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24(7):764-70.

Madden DJ, Whiting WL, Provenzale JM e Huettel SA. Age-related changes in neural activity during visual target detection measured by fMRI. *Cereb Cortex* 2004;14(2):143-55.

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA e Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003;19(3):1233-9.

Malhi GS, Lagopoulos J, Ward PB, Kumari V, Mitchell PB, Parker GB, et al. Cognitive generation of affect in bipolar depression: an fMRI study. *Eur J Neurosci* 2004;19(3):741-54.

Masamoto K, Kim T, Fukuda M, Wang P e Kim SG. Relationship between Neural, Vascular, and BOLD Signals in Isoflurane-Anesthetized Rat Somatosensory Cortex. *Cereb Cortex* 2006.

Mattar FN. Análise crítica dos estudos de estratificação sócio-econômica de ABA-ABIPEME. *Revista de Administração* 1995;30(1):57-74.

Matthews PM, Honey GD e Bullmore ET. Applications of fMRI in translational medicine and clinical practice. *Nat Rev Neurosci* 2006;7(9):732-44.

Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001a;356(1412):1293-322.

Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc* 2001b;8(5):401-30.

McGonigle DJ, Howseman AM, Athwal BS, Friston KJ, Frackowiak RS e Holmes AP. Variability in fMRI: an examination of intersession differences. *Neuroimage* 2000;11(6 Pt 1):708-34.

Miki A, Haselgrove JC e Liu GT. Functional magnetic resonance imaging and its clinical utility in patients with visual disturbances. *Surv Ophthalmol* 2002;47(6):562-79.

Miller KL, Hargreaves BA, Lee J, Ress D, deCharms RC e Pauly JM. Functional brain imaging with BOSS FMRI. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2004;7:5234-7.

Moore BC. Coding of sounds in the auditory system and its relevance to signal processing and coding in cochlear implants. *Otol Neurotol* 2003;24(2):243-54.

Naganawa S, Nihashi T, Fukatsu H, Ishigaki T e Aoki I. Pre-surgical mapping of primary motor cortex by functional MRI at 3 T: effects of intravenous administration of Gd-DTPA. *Eur Radiol* 2004;14(1):112-4.

Nahas Z, George MS, Horner MD, Markowitz JS, Li X, Lorberbaum JP, et al. Augmenting atypical antipsychotics with a cognitive enhancer (donepezil) improves

regional brain activity in schizophrenia patients: a pilot double-blind placebo controlled BOLD fMRI study. *Neurocase* 2003;9(3):274-82.

Naidich TP, Hof PR, Gannon PJ, Yousry TA e Yousry I. Anatomic substrates of language: emphasizing speech. *Neuroimaging Clin N Am* 2001a;11(2):305-41, ix.

Naidich TP, Hof PR, Yousry TA e Yousry I. The motor cortex: anatomic substrates of function. *Neuroimaging Clin N Am* 2001b;11(2):171-93, vii-viii.

Nascimento E. Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. In: David Wechsler. *WAIS-III: Manual para administração e avaliação*. 1a. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2004. p. 161-192.

Noesselt T, Shah NJ e Jancke L. Top-down and bottom-up modulation of language related areas - An fMRI Study. *BMC Neurosci* 2003;4(1):13.

Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):794-807.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR e Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87(24):9868-72.

Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: The Edinburg Inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.

Ozus B, Liu HL, Chen L, Iyer MB, Fox PT e Gao JH. Rate dependence of human visual cortical response due to brief stimulation: an event-related fMRI study. *Magn Reson Imaging* 2001;19(1):21-5.

Petridou N, Plenz D, Silva AC, Loew M, Bodurka J e Bandettini PA. Direct magnetic resonance detection of neuronal electrical activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(43):16015-20.

Petrovich N, Holodny AI, Tabar V, Correa DD, Hirsch J, Gutin PH, et al. Discordance between functional magnetic resonance imaging during silent speech tasks and intraoperative speech arrest. *J Neurosurg* 2005;103(2):267-74.

Polonara G, Fabri M, Manzoni T e Salvolini U. Localization of the first and second somatosensory areas in the human cerebral cortex with functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999;20(2):199-205.

Price CJ, Gorno-Tempini ML, Graham KS, Biggio N, Mechelli A, Patterson K, et al. Normal and pathological reading: converging data from lesion and imaging studies. *Neuroimage* 2003;20 Suppl 1:S30-41.

Ramsey NF, Sommer IE, Rutten GJ e Kahn RS. Combined analysis of language tasks in fMRI improves assessment of hemispheric dominance for language functions in individual subjects. *Neuroimage* 2001;13(4):719-33.

Rao SM, Binder JR, Bandettini PA, Hammeke TA, Yetkin FZ, Jesmanowicz A, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993;43(11):2311-8.

Richardson MP. Epilepsy and surgical mapping. *Br Med Bull* 2003;65:179-92.

Richter W e Richter M. The shape of the fMRI BOLD response in children and adults changes systematically with age. *Neuroimage* 2003;20(2):1122-31.

Riecker A, Wildgruber D, Mathiak K, Grodd W e Ackermann H. Parametric analysis of rate-dependent hemodynamic response functions of cortical and subcortical brain structures during auditorily cued finger tapping: a fMRI study. *Neuroimage* 2003;18(3):731-9.

Rijntjes M e Weiller C. Recovery of motor and language abilities after stroke: the contribution of functional imaging. *Prog Neurobiol* 2002;66(2):109-22.

Rombouts SA, Scheltens P, Machielson WC, Barkhof F, Hoogenraad FG, Veltman DJ, et al. Parametric fMRI analysis of visual encoding in the human medial temporal lobe. *Hippocampus* 1999;9(6):637-43.

Rombouts SA, Barkhof F, Van Meel CS e Scheltens P. Alterations in brain activation during cholinergic enhancement with rivastigmine in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):665-71.

Rombouts SA, van Swieten JC, Pijnenburg YA, Goekoop R, Barkhof F e Scheltens P. Loss of frontal fMRI activation in early frontotemporal dementia compared to early AD. *Neurology* 2003;60(12):1904-8.

Sabbah P, Chassoux F, Leveque C, Landre E, Baudoin-Chial S, Devaux B, et al. Functional MR imaging in assessment of language dominance in epileptic patients. *Neuroimage* 2003;18(2):460-7.

Salek-Haddadi A, Merschhemke M, Lemieux L e Fish DR. Simultaneous EEG-Correlated Ictal fMRI. *Neuroimage* 2002;16(1):32-40.

Salek-Haddadi A, Friston KJ, Lemieux L e Fish DR. Studying spontaneous EEG activity with fMRI. *Brain Res Brain Res Rev* 2003a;43(1):110-33.

Salek-Haddadi A, Lemieux L, Merschhemke M, Diehl B, Allen PJ e Fish DR. EEG quality during simultaneous functional MRI of interictal epileptiform discharges. *Magn Reson Imaging* 2003b;21(10):1159-66.

Saykin AJ, Flashman LA, Frutiger SA, Johnson SC, Mamourian AC, Moritz CH, et al. Neuroanatomic substrates of semantic memory impairment in Alzheimer's disease: patterns of functional MRI activation. *J Int Neuropsychol Soc* 1999;5(5):377-92.

Schlosser RG, Wagner G e Sauer H. Assessing the working memory network: studies with functional magnetic resonance imaging and structural equation modeling. *Neuroscience* 2006;139(1):91-103.

Seeck M, Michel CM, Spinelli L e Lazeyras F. EEG mapping and functional MRI in presurgical epilepsy evaluation. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(8-9 Pt 1):747-51.

Seghier ML, Lazeyras F, Pegna AJ, Annoni JM, Zimine I, Mayer E, et al. Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. *Hum Brain Mapp* 2004;23(3):140-55.

Senhorini MC, Amaro Junior E, de Mello Ayres A, de Simone A e Busatto GF. Phonemic fluency in Portuguese-speaking subjects in Brazil: ranking of letters. *J Clin Exp Neuropsychol* 2006;28(7):1191-200.

Servos P, Zacks J, Rumelhart DE e Glover GH. Somatotopy of the human arm using fMRI. *Neuroreport* 1998;9(4):605-9.

Shellock FG. Your information resource for MRI safety, bioeffects and patient management. In: Shellock R & D Services I, Frank G. Shellock PD, editors.; 2001.

Shepherd GM. Supporting databases for neuroscience research. *J Neurosci* 2002;22(5):1497.

Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Bullmore E, Amaro E, Jr., Murray RM, et al. Modulation of activity in temporal cortex during generation of inner speech. *Hum Brain Mapp* 2002;16(4):219-27.

Silva AC, Lee SP, Yang G, Iadecola C e Kim SG. Simultaneous blood oxygenation level-dependent and cerebral blood flow functional magnetic resonance imaging during forepaw stimulation in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19(8):871-9.

Simmons A, Moore E e Williams SC. Quality control for functional magnetic resonance imaging using automated data analysis and Shewhart charting. *Magn Reson Med* 1999;41(6):1274-8.

Smith SM, Beckmann CF, Ramnani N, Woolrich MW, Bannister PR, Jenkinson M, et al. Variability in fMRI: a re-examination of inter-session differences. *Hum Brain Mapp* 2005;24(3):248-57.

Smits M, Visch-Brink E, Schraa-Tam CK, Koudstaal PJ e van der Lugt A. Functional MR imaging of language processing: an overview of easy-to-implement paradigms for patient care and clinical research. *Radiographics* 2006;26 Suppl 1:S145-58.

Sommer IE, Ramsey NF e Kahn RS. Language lateralization in schizophrenia, an fMRI study. *Schizophr Res* 2001;52(1-2):57-67.

Sorensen AG. Future prospects for fMRI in the clinic. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):941-4.

Spielberger CD, Gorsuch RL e Lushene RE. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Paolo Alto, California: Consulting Psychologists Press; 1970.

Stippich C, Mohammed J, Kress B, Hahnel S, Gunther J, Konrad F, et al. Robust localization and lateralization of human language function: an optimized clinical functional magnetic resonance imaging protocol. *Neurosci Lett* 2003;346(1-2):109-13.

Sugiura M, Friston KJ, Willmes K, Shah NJ, Zilles K e Fink GR. Analysis of intersubject variability in activation: An application to the incidental episodic retrieval during recognition test. *Hum Brain Mapp* 2006.

Sunaert S. Presurgical planning for tumor resectioning. *J Magn Reson Imaging* 2006;23(6):887-905.

Talairach J e Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. New York: Thieme; 1988.

Thiel CM e Fink GR. Visual and auditory alertness: modality-specific and supramodal neural mechanisms and their modulation by nicotine. *J Neurophysiol* 2007;97(4):2758-68.

Thirion B, Pinel P e Poline JB. Finding landmarks in the functional brain: detection and use for group characterization. *Med Image Comput Comput Assist Interv Int Conf Med Image Comput Comput Assist Interv* 2005;8(Pt 2):476-83.

Tomczak RJ, Wunderlich AP, Wang Y, Braun V, Antoniadis G, Gorich J, et al. fMRI for preoperative neurosurgical mapping of motor cortex and language in a clinical setting. *J Comput Assist Tomogr* 2000;24(6):927-34.

van der Meij W, Huiskamp GJ, Rutten GJ, Wieneke GH, van Huffelen AC e van Nieuwenhuizen O. The existence of two sources in rolandic epilepsy: confirmation with high resolution EEG, MEG and fMRI. *Brain Topogr* 2001;13(4):275-82.

Van Essen DC. A Population-Average, Landmark- and Surface-based (PALS) atlas of human cerebral cortex. *Neuroimage* 2005;28(3):635-62.

Vazquez AL, Cohen ER, Gulani V, Hernandez-Garcia L, Zheng Y, Lee GR, et al. Vascular dynamics and BOLD fMRI: CBF level effects and analysis considerations. *Neuroimage* 2006;32(4):1642-55.

Vlieger EJ, Lavini C, Majoie CB e den Heeten GJ. Reproducibility of functional MR imaging results using two different MR systems. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24(4):652-7.

Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, Van De Moortele PF, Adriany G, Ugurbil K, et al. Investigation of the initial dip in fMRI at 7 Tesla. *NMR Biomed* 2001;14(7-8):408-12.

Yang CI, Yang ML, Huang JC, Wan YL, Jui-Fang Tsai R, Wai YY, et al. Functional MRI of amblyopia before and after levodopa. *Neurosci Lett* 2003;339(1):49-52.

Zaharchuk G, Mandeville JB, Bogdanov AA, Jr., Weissleder R, Rosen BR e Marota JJ. Cerebrovascular dynamics of autoregulation and hypoperfusion. An MRI study of CBF and changes in total and microvascular cerebral blood volume during hemorrhagic hypotension. *Stroke* 1999;30(10):2197-204; discussion 2204-5.

Zilles K, Kawashima R, Dabringhaus A, Fukuda H e Schormann T. Hemispheric shape of European and Japanese brains: 3-D MRI analysis of intersubject variability, ethnical, and gender differences. *Neuroimage* 2001;13(2):262-71.

Zou KH, Greve DN, Wang M, Pieper SD, Warfield SK, White NS, et al. Reproducibility of functional MR imaging: preliminary results of prospective multi-institutional study performed by Biomedical Informatics Research Network. *Radiology* 2005a;237(3):781-9.

Zou P, Hutchins SB, Dutkiewicz RM, Li CS e Ogg RJ. Effects of EPI readout bandwidth on measured activation map and BOLD response in fMRI experiments. *Neuroimage* 2005b;27(1):15-25.

Zuardi A e Karniol I. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiq* 1981;31:403-406.