UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE FILOSOFIA, CIÊNCIAS E LETRAS DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE FÍSICA

PEDRO HENRIQUE RODRIGUES DA SILVA

**Avaliação funcional cerebral da velocidade de processamento
por teste neuropsicológico adaptado para o ambiente de
ressonância magnética**

Ribeirão Preto – SP

2017

<p>PEDRO HENRIQUE RODRIGUES DA SILVA</p>	<p>Avaliação funcional cerebral da velocidade de processamento por teste neuropsicológico adaptado para o ambiente de ressonância magnética</p>		<p>MESTRADO FFCLRP/USP 2017</p>
---	--	--	--

PEDRO HENRIQUE RODRIGUES DA SILVA

**Avaliação funcional cerebral da velocidade de processamento
por teste neuropsicológico adaptado para o ambiente de
ressonância magnética**

Versão Corrigida

(Versão Original encontra-se na unidade que aloja o Programa de Pós-graduação)

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de Concentração

Física Aplicada à Medicina e Biologia

Orientadora

Prof.^a Dr.^a Renata Ferranti Leoni

Ribeirão Preto – SP

2017

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

FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Pedro Henrique Rodrigues da

Avaliação funcional cerebral da velocidade de processamento por teste neuropsicológico adaptado para o ambiente de ressonância magnética / Pedro Henrique Rodrigues da Silva; orientadora, Renata Ferranti Leoni. Ribeirão Preto – SP, 2017.

157 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) – Programa de Pós-Graduação em Física Aplicada à Medicina e Biologia, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2017.

1. Velocidade de processamento da informação. 2. *Symbol Digit Modalities Test*. 3. Imagem funcional por ressonância magnética. 4. Conectividade funcional. 5. Avaliação cognitiva.

Nome: SILVA, Pedro Henrique Rodrigues da

Título: Avaliação funcional cerebral da velocidade de processamento por teste neuropsicológico adaptado para o ambiente de ressonância magnética

Dissertação apresentada à Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dr. _____ Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Joana e Valdir, todos os agradecimentos hoje e sempre. Não há nada que eu ame mais. Nadinha.

A minha professora fofa e muito fofa, super inteligente e super profissional que me guiou desde os primórdios desse trabalho até a numeração lenta e dengosa dessa dissertação. Ela nem deve saber o quão legal ela é.

Aos meus maravilhosos e maravilhosas Fabiana (a virginiana etérea e uma de minhas sincronias espirituais), Barbara (a sonhadora, uma luz em minha vida e dona dos gatos mais gordos que já vi), Dalai (o cover mais subestimado do Michael Jackson), Lucas de Paula (o canceriano mineiro que versa de Brahms e pop muito naturalmente), Débora (origamis e cachorrineos), Vanessa (a intensa dos vegetais), Flavio (o menino corredor de 40 anos), Jullie (a teacher dos trevosos vestidos com a cor do Canadá), Paula (a potterhead e minha dupla de covers de Sandy e Junior), Murillo Carlos (o doutor blasé), Aline (a enfermeira apaixonada), Beatriz (a rebelde da creche) e meus bebês Beethoven, Madonna, Neguinho e Nega (são cachorros, mas os artistas valem também).

Ao senhor Heinz Jorg Gruber e a senhora Elizabeth Maria Scheichl pelo apoio incondicional há mais de dez anos. Serei eternamente grato!

Aos meus colegas do INBRAIN pela amizade, barracos, bolachas e mais bolachas e aprendizado.

Ao pessoal do HC, Ana Paula e Octavio, pela parceria.

A Ana Claudia Vansetti Braz pela oportunidade única em estudar na sua escola, abrindo as portas para eu chegar até aqui.

A todos os meus professores que contribuíram para a construção do meu conhecimento.

A todos os meus inimigos por me fazerem mais forte. Amo vocês quando penso nisso.

*“If our brains were so simple that we could understand them, we would be so simple
that we could not.”*

Anonymous

RESUMO

Silva, P. H. R. da. **Avaliação funcional cerebral da velocidade de processamento por teste neuropsicológico adaptado para o ambiente de ressonância magnética**. 2017. 166 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2017.

Muitas operações cognitivas requerem velocidade de processamento de informação (VPI) suficiente para serem executadas dentro do prazo permitido, sendo que VPI retardada geralmente está subjacente a déficits atencionais. A desaceleração no tempo de resposta é particularmente evidente em pacientes com traumatismo crânio-encefálico, doença de Parkinson, depressão, demência e esclerose múltipla (EM). A importância de compreender os déficits de VPI e o desenvolvimento de programas efetivos de reabilitação é, portanto, crítico. Devido à sua alta validade preditiva e à sua fácil administração, o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) é um dos testes clínicos mais amplamente utilizados para a avaliação cognitiva de pacientes com menor VPI. No entanto, além de avaliar a presença e gravidade de seus déficits, é interessante determinar as regiões cerebrais responsáveis por essa função e sua integração. Devido à sua não invasividade e ao seu bom nível de confiabilidade, a técnica de Imagem de Ressonância Magnética Funcional Dependente do Nível de Oxigenação no Sangue (BOLD-fMRI) é a ferramenta mais apropriada para esse fim. Logo, o objetivo do presente estudo foi o mapeamento funcional cerebral de VPI durante o desempenho de uma tarefa (SDMT) adaptada para o ambiente da ressonância em um grupo de voluntários saudáveis jovens. 16 controles saudáveis destros foram recrutados e submetidos à avaliação cognitiva com a versão oral do SDMT antes da aquisição de imagens. IRM foi adquirida em um sistema de 3T (Philips Achieva). Imagens funcionais (BOLD) foram adquiridas com uma sequência EPI. O experimento consistiu de seis blocos de 30 s de controle intercalados com cinco blocos de 30 segundos de tarefa (SDMT). Durante os blocos de tarefa, um símbolo foi apresentado a cada 2 segundos e ao participante foi requerido que associasse o número correspondente ao símbolo apresentado baseando-se em uma chave de resposta. Durante os blocos de controle, um número foi apresentado a cada 2 segundos e ao participante foi requerido

que lesse silenciosamente o número em questão. Mapas paramétricos estatísticos foram obtidos para estudo de localização funcional utilizando o Modelo Linear Geral com um regressor *boxcar* convoluído com uma função de resposta hemodinâmica canônica ($p\text{-FDR} < 0,01$). Foi realizada a correlação bivariada entre as séries temporais médias das regiões associadas à tarefa para estudo de integração funcional ($p\text{-FDR} < 0.0001$). As informações de localização e integração funcionais foram inseridas em análise de conectividade efetiva. Ativações foram observadas na rede frontoparietal e no córtex occipital para análises individual e em grupo. Análise de conectividade efetiva para a arquitetura do sistema revelou o declive em posição serial com o giro lingual, o cúneo e duas regiões paralelas (pré-cúneo e lóbulo parietal superior), a partir do qual a informação converge para o giro frontal inferior e se bifurca para os giros frontais médios esquerdo e direito. Um modelo de rede envolvendo áreas relacionadas à VPI foi obtido e pode servir como referência para investigações futuras deste processo cognitivo em grupos clínicos, combinadas com estudos de neuroplasticidade cerebral.

Palavras-chave: Velocidade de processamento da informação. *Symbol Digit Modalities Test*. Imagem por Ressonância Magnética funcional. Conectividade Funcional. Conectividade Efetiva.

ABSTRACT

Silva, P. H. R. da. **Brain functional assessment of the processing speed of information using a neuropsychological test adapted to the magnetic resonance environment.** 2017. 166 f. Dissertação (Mestrado em Ciências na área de Física Aplicada à Medicina e Biologia) – Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto – SP, 2017.

Many cognitive operations require sufficient information processing speed (IPS) to be executed within the allowed time frame, with delayed IPS often underlining attentional deficits. The deceleration in response time is particularly evident in patients with traumatic brain injury, Parkinson's disease, depression, dementia and multiple sclerosis (MS). The importance of understanding IPS deficits and developing effective rehabilitation programs is therefore critical. Because of its high predictive validity and easy administration, the Symbol Digit Modalities Test (SDMT) is one of the most widely used clinical tests for the cognitive assessment of patients with lower IPS. However, in addition to evaluating the presence and severity of its deficits, it is interesting to determine the brain regions responsible for this function and its integration. Because of its non-invasiveness and its good level of reliability, the BOLD-fMRI technique is the most appropriate tool for this purpose. Therefore, the aim of the present study was the functional brain function mapping of IPS during the performance of a task (SDMT) adapted to the resonance environment in a group of healthy young volunteers. 16 healthy right controls were recruited and submitted to cognitive assessment with the oral version of SDMT prior to image acquisition. MRI was acquired in a 3T system (Philips Achieva). Functional images (BOLD) were acquired with an EPI sequence. The experiment consisted of six blocks of 30 s of control intercalated with five blocks of 30 seconds of task (SDMT). During the task blocks, a symbol was displayed every 2 seconds and the participant was required to associate the number corresponding to the displayed symbol based on a response key. During the control blocks, a number was displayed every 2 seconds and the participant was required to silently read the number in question. Statistical parametric maps were obtained for functional localization study using the General Linear Model with a boxcar regressor convolved with a canonical hemodynamic response function (p-FDR <0.01).

The bivariate correlation between the mean time series of the regions associated with the task for functional integration study ($p\text{-FDR} < 0.0001$) was performed. The functional location and integration information was inserted into effective connectivity analysis. Activations were observed in the frontoparietal network and in the occipital cortex for individual and group analyses. Effective connectivity analysis for the system architecture revealed the decline in serial position with the lingual gyrus, the cuneus and two parallel regions (precuneus and superior parietal lobule), from which the information converges to the inferior frontal gyrus and bifurcates to the left and right middle turns. A network model involving areas related to IPS has been obtained and may serve as a reference for future investigations of this cognitive process in clinical groups, combined with studies of cerebral neuroplasticity.

Keywords: Information Processing Speed. Symbol Digit Modalities Test. Functional Magnetic Resonance Imaging. Functional Connectivity. Effective Connectivity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.1: Diagrama do Efeito BOLD presente em neuroimagens funcionais de ressonância magnética	5
Figura 1.2: Diagrama ilustrativo da função da resposta hemodinâmica quando da atividade neural de curta duração.....	6
Figura 1.3: Paradigmas (a) em bloco – estímulos da mesma condição são apresentados sequencialmente, e a resposta BOLD é composta de HRFs individuais de cada estímulo e apresenta maior magnitude; e (b) evento relacionado – a HRF de cada estímulo é detectada e pode ser analisada em detalhes. Adaptada de (AMARO; BARKER, 2006).....	8
Figura 1.4: Convolução da série preditora (em vermelho) pela função hemodinâmica resultando em um modelo de ajuste (em verde) com maior similaridade com a série temporal empírica (em azul).....	13
Figura 1.5: Erros nos testes de hipóteses	15
Figura 1.6: Mapas topográficos suavizados sendo limiarizados (plano em azul) com valores de corte distintos resultando em SPMs com números distintos de gotas (<i>blobs</i>)	16
Figura 1.7: Abordagem em dois passos “ <i>Summary Statistic</i> ”	18
Figura 1.8: Diagrama de segregação e integração funcionais	19
Figura 1.9: Esquema considerando a arquitetura funcional em termos de equações implicadas pela aproximação bilinear. As equações em cada uma das áreas em branco descrevem as mudanças na atividade neuronal $\dot{z}$ em termos de componentes separáveis linearmente que refletem a influência de outras variáveis de estado regionais. Notemos particularmente em como as entradas experimentais contextuais secundárias entram nessas equações. Elas efetivamente aumentam os parâmetros de acoplamento intrínsecos, a_{ij} , em proporção aos parâmetros de acoplamento bilineares, b_{ij}^k . Neste diagrama, a componente hemodinâmica do DCM ilustra como os estados neurais entram em um modelo hemodinâmico de resposta regional específica para produzir	

saídas que são uma função dos estados biofísicos das regiões refletindo conteúdo de deoxihemoglobina e volume venoso. O painel inferior reformula as equações diferenciais do painel superior em uma matriz desenho. Essas equações podem ser sumarizadas mais compactamente em termos das matrizes dos parâmetros de acoplamento A, B^j, C . Adaptada de (**Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images**, 2007).....25

Figura 1.10: Arquitetura do modelo hemodinâmico para uma região. A atividade neuronal induz um sinal vasodilatador, dependente de atividade s , que aumenta o fluxo f . O fluxo causa mudanças no volume e deoxihemoglobina (v e q). Estes dois estados hemodinâmicos entram com saídas não lineares para dar a resposta BOLD observada y . Esta transformação de estados neuronais z para resposta hemodinâmica y é codificada graficamente. Adaptada de (FRISTON, 2007) 27

Figura 3.1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.....39

Figura 3.2: (a) SDMT. (b) SDMT modificado.....47

Figura 3.3: Modelos anatômicos de (a) giro frontal médio esquerdo – BA 6, (b) giro frontal médio direito – BA 6, (c) lóbulo parietal superior direito – BA 7, (d) pré-cúneo esquerdo –BA 7, (e) giro frontal inferior esquerdo – BA 9, (f) cúneo direito – BA 17, (g) giro lingual e (h) declive esquerdo. BA: área de Brodmann.....53

Figura 4.1: Diagrama das etapas do processamento e análise dos dados de IRMf..... 66

Figura 4.2: Matriz do desenho experimental, construída no SPM12, mostrando o modelo estatístico. A função box-car é mostrada de cima para baixo na coluna de tons escuros (linha de base) e tons claros (tarefa de interesse). A função de resposta hemodinâmica foi convoluída com a função box-car, produzindo as listras borradas...67

Figura 4.3: Esquema de construção da rede cerebral e análise das medidas dos grafos. Dados funcionais obtidos do ambiente de ressonância são analisados para gerar a matriz conectividade. O limiar de corte é aplicado para produzir uma matriz binária. A partir delas, várias medidas dos grafos são feitas e análises estatísticas são realizadas para encontrar possíveis neuromarcadores. Adaptada de (VICO FALLANI, DE et al., 2014).....72

Figura 4.4: Janelamento da série temporal. (a) Hipóteses em que a conectividade funcional era maior nos períodos 0-10 s > 11-20 s, 0-10 s > 21-30 s e 11-20 s > 21-30 s. (b) Comparação de cada janela com o bloco de tarefa sem janelamento. (c) Comparação de cada um dos cinco blocos, nomeadamente Bloco 1, Bloco 2, Bloco 3, Bloco 4 e Bloco 5 entre si. (d) Comparação de cada bloco com o bloco de tarefa durante todo o experimento 76

Figura 4.5: Modelo de estruturas de redes, (a) baseado nos resultados da revisão sistemática acerca do SDMT, (b) e (c) obtidos a partir de análises de conectividade funcional dos dados empíricos de IRMF..... 77

Figura 4.6: Regiões de ativação no grupo controle sobrepostas a um *template* de imagem média tridimensional ponderada em T1. ($p < 0,01$ – FDR, cluster mínimo de 50 *voxels*)..... 80

Figura 4.7: Regiões de ativação no grupo controle obtidas com o método semente-a-*voxel* sobrepostos em um *template* de uma imagem média tridimensional ponderada em T1. ($p < 0,01$ – FDR, cluster mínimo de 50 *voxels*)..... 81

Figura 4.8: Histogramas dos valores de beta das correlações entre as séries temporais das oito regiões da meta-análise. Para cada histograma, a respectiva tabela contendo os nomes das regiões, valores de beta, estatística T e p -FDR está no Anexo D 83

Figura 4.9: Diagrama do modelo da estrutura de rede obtida pelo método da semente ($p < 0,0001$ FDR). Regiões da meta-análise representadas nos balões conectadas por conexões *upwards* (flechas azuis), *downwards* (flechas vermelhas) e laterais (flechas pontilhadas) 84

Figura 4.10: Conectomo com as correlações entre os pares de ROIs que sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR). A barra de cores representa os valores da estatística T 85

Figura 4.11: Conectomo tridimensional, vistas esquerda e direita, com as correlações entre os pares de ROIs que sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR) 85

Figura 4.12: Diagrama do modelo da estrutura de rede obtida pelo método *ROI-to-ROI*. ($p < 0,0001$ FDR). Regiões da meta-análise representadas nos balões conectadas por

conexões *upwards* (flechas azuis), *downwards* (flechas vermelhas) e laterais (flechas pontilhadas) 86

Figura 4.13: (a) Valores dos betas médios obtidos com o ajuste das séries temporais médias das redes relacionadas à tarefa ao modelo estatístico. (b) Séries temporais das componentes relacionadas à tarefa..... 87

Figura 4.14: Redes de ativação no grupo controle obtidas com o método de ICA sobrepostas em um *template* de uma imagem média tridimensional ponderada em T1. As barras de cores representam os valores t dos mapas estatísticos. O limiar de corte estatístico foi definido para $p < 0,01$ (FDR), com um cluster mínimo de 50 *voxels*..... 88

Figura 4.15: Regiões de ativação obtidas com ICA sobrepostas em um *template* de uma imagem anatômica tridimensional. A barra de cores representa os valores de significância de t pelo logaritmo na base decimal do valor de p do mapa estatístico multiplicados por -1. O limiar de corte estatístico foi definido para $p < 0,01$ (FDR), com um cluster mínimo de 50 *voxels*. Setas azul e verde indicam regiões anti-correlacionadas à tarefa, DMN e auditiva, respectivamente 90

Figura 4.16: Matriz com valores de significância de t pelo logaritmo na base decimal do valor de p do mapa estatístico, multiplicados por -1, obtidos pela correlação entre as séries temporais das redes relacionadas à tarefa. As componentes correspondem às áreas visuais (13 e 19), DMN (25), cerebelo (26), áreas motoras (27), auditivas (34) e de processamento e raciocínio visuoespacial (35)..... 91

Figura 4.17: Conectomo envolvendo as redes relacionadas à tarefa. A barra de cores representa os valores de significância de t pelo logaritmo na base decimal do valor de p do mapa estatístico, multiplicados por -1, obtidos pela correlação entre as séries temporais das redes relacionadas à tarefa. As componentes correspondem às áreas visuais (13 e 19), DMN (25), cerebelo (26), áreas motoras (27), auditivas (34) e de processamento e raciocínio visuoespacial (35). Quanto mais vermelha a linha mais positivamente correlacionadas estão as redes por ela ligada, e quanto mais azul mais anti-correlacionadas as redes estão..... 92

Figura 4.18: Diagrama de conectividade funcional e tempos de atraso entre as componentes relacionadas à tarefa. A barra de cores representa o atraso temporal entre as componentes em unidades de segundos. As componentes correspondem às áreas

visuais (13 e 19), DMN (25), cerebelo (26), áreas motoras (27), auditivas (34) e de processamento e raciocínio visual-espacial (35). ($p < 0,05$ para correlação; $p < 1$ para atraso; FDR)93

Figura 4.19: Distribuição do (a) grau das *ROIs* e (b) centralidade entre nós. No eixo vertical temos os limiares de corte do valor de r variando de 0,5 até 1. No eixo horizontal as *ROIs* da meta-análise. A escala de cores representa os valores de (a) grau e (b) centralidade 95

Figura 4.20: Eficiência global da rede formada pelas *ROIs* da meta-análise 96

Figura 4.21: Distribuição da eficiência local das *ROIs*. No eixo vertical temos os limiares de corte do valor de r variando de 0,05 até 1. No eixo horizontal as *ROIs* da meta-análise. A escala de cores representa os valores de eficiência local.....96

Figura 4.22: Eficiências (a) global e (b) local da rede formada pelas *ROIs* da meta-análise em função do custo. No eixo horizontal temos os limiares de corte do valor de custo variando de 0 até 0,5. Estão apresentadas as curvas para os dados experimentais (vermelho), uma rede aleatória (verde) e uma rede regular (regular; azul)97

Figura 4.23: Vista superior do conectomo tridimensional com os pares de *ROIs* cujas correlações temporais sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR). A barra de cores representa os valores de correlação de Pearson entre as *ROIs*.....98

Figura 4.24: Histograma da Probabilidade de excedência do modelo após comparação entre os modelos hipotetizados com *Bayesian Model Selection* (BMS) para o grupo, sendo cada sujeito considerado um efeito aleatório.....99

Figura 4.25: Correlações de Spearman entre os valores dos betas da (a) rede visual e (b) rede cerebelar e os *escores* do SDMT escrito. *Correlação significativa para $p < 0,05$ (unicaudal)103

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1: Número de comparações e níveis de confiança conjunto (%)	15
Tabela 1.2: <i>Priors</i> em parâmetros biofísicos (Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 2007).....	26
Tabela 3.1: Estudos de neuroimagem funcional incluídos na revisão sistemática	40
Tabela 3.2: Regiões resultantes da meta análise e respectivas coordenadas no espaço Talairach	53
Tabela 4.1: Parâmetros de rede	74
Tabela 4.2: Estatística descritiva por nível de escolaridade, idade e gênero dos controles participantes deste estudo. Valores reportados como média e desvio padrão	78
Tabela 4.3: Correlações de Pearson entre os escores SDMT e idade e educação. Correlações significativas são indicadas pelos sigmas. Consideramos $p < 0,05$ para correlações significativas	79
Tabela 4.4: Regiões de ativação, com as respectivas áreas de Brodmann (BA) e coordenadas do centro de massa (x,y,z), observadas durante a realização da versão adaptada do SDMT para o ambiente da ressonância para o grupo controle obtidas com o SPM	80
Tabela 4.5: Regiões de ativação, com as respectivas áreas de Brodmann (BA) e coordenadas do centro de massa (x,y,z), observadas durante a realização da versão adaptada do SDMT para o ambiente da ressonância para o grupo controle, obtidas com o método semente-a-voxel.	82
Tabela 4.6: Visão geral dos parâmetros de acoplamento (em Hertz) obtidos do ajuste dos modelos causais dinâmicos aos dados empíricos de IRMf. (Os valores apresentados representam a média $\pm$ desvio padrão). Em negrito temos valores significativos para um teste T para uma amostra com $p < 0.05$ unicaudal	100

Tabela 4.7: Correlação dos desempenhos nos testes neuropsicológicos com as porcentagens de mudanças no sinal BOLD para cada uma das oito regiões da meta-análise	101
--	-----

Tabela 4.8: Correlações de Spearman entre os <i>escores</i> dos testes SDMT oral e escrito, realizados fora do ambiente de ressonância magnética, com os valores significativos de correlações de pares de ROIs.....	102
--	-----

LISTA DE ABREVIATURAS

AIC	<i>Akaike Information Criterion</i>
ALE	<i>Activation Likelihood Estimation</i>
BA	<i>Brodmann Areas</i>
BC	<i>Betweenness Centrality</i>
BF	<i>Bayes Factor</i>
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
BMS	<i>Bayesian Model selection</i>
BOLD	<i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
CBV	<i>Cerebral Blood Volume</i>
CF	Conectividade Funcional
CIS	<i>Clinically Isolated Syndrome</i>
CMRO ₂	<i>Cerebral Metabolic Rate of Oxygen</i>
DCM	<i>Dynamic Causal Modelling</i>
DLPFC	<i>Dorsolateral Prefrontal Cortex</i>
DMN	<i>Default Mode Network</i>
Deoxi-Hb	Deoxi-hemoglobina
DPFC	<i>Dorsal Prefrontal Cortex</i>
EM	Esclerose Múltipla
EPI	<i>Echo Planar Imaging</i>
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuated Inversion Recovery</i>
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FPN	<i>Frontoparietal Network</i>
FWE	<i>Family Wise Error</i>
FWHM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
GCM	<i>Granger Causality Modelling</i>
GCA	<i>Granger Causality Analysis</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>
HRF	<i>Hemodynamic Response Function</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>

IPL	<i>Inferior Parietal Lobule</i>
IRM	Imagens por Ressonância Magnética
IRMf	Imagens por Ressonância Magnética funcionais
LED	<i>Light Emitter Diode</i>
MAP	<i>Maximum a Posteriori</i>
MDL	<i>Minimum Description Length</i>
MIMO	<i>Multiple-input Multiple-output</i>
MNI	<i>Montreal Neurologic Institute</i>
mSDMT	<i>Modified Symbol Digit Modalities Test</i>
OEF	<i>Oxygen Extraction Fraction</i>
Oxi-Hb	Oxi-hemoglobina
PASAT	<i>Paced Auditory Serial Addition Test</i>
PEV	Potencial Evocado Visual
PFC	<i>Prefrontal Cortex</i>
PPMS	<i>Primary Progressive Multiple Sclerosis</i>
PS	<i>Processing Speed</i>
RF	Radiofrequência
RFT	<i>Random Field Theory</i>
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
ROI	<i>Region of Interest</i>
RRMS	<i>Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis</i>
SDMT	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>
SMA	<i>Supplementar Motor Area</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPM	<i>Statistical Parametric Map</i>
SPMS	<i>Secondary Progressive Multiple Sclerosis</i>
TF	Transformada de Fourier
VPFC	<i>Ventral Prefrontal Cortex</i>
VPI	Velocidade de Processamento da Informação

SUMÁRIO

1. Fundamentação Teórica	1
1.1. Velocidade de Processamento da Informação e <i>Symbol Digit Modalities Test</i> (SDMT).....	1
1.2. Imagens Funcionais por Ressonância Magnética	10
1.2.1. Contraste BOLD	11
1.2.2. Paradigmas de aquisição	14
1.2.3. Análise dos dados	15
1.2.3.1. Modelo Linear Geral	18
1.2.3.2. <i>Random Field Theory</i> (RFT)	23
1.2.3.3. Análise de grupo.....	25
1.3. Integração Funcional.....	26
1.4. <i>Dynamic Causal Modelling</i> (DCM)	28
2. Justificativa e Objetivos	42
3. Revisão Sistemática e Meta-análise	44
3.1. Métodos.....	45
3.2. Resultados	47
3.2.1. Participantes e avaliação neuropsicológica	47
3.2.2. Déficits cognitivos em EM	49
3.2.3. Adaptação do SDMT ao ambiente da RM	51
3.2.4. Áreas ativadas	54
3.2.4.1. SDMT	54
3.2.4.2. mSDMT	55
3.2.5. Conclusões: SDMT e imagens funcionais em EM	56
3.2.6. Meta-análise	58
3.2.6.1. Área de Brodmann 6 – córtex pré-motor	60
3.2.6.2. Área de Brodmann 7 – córtex de associação somatossensorial ..	61
3.2.6.3. Área de Brodmann 9 – córtex pré-frontal anterior/dorsolateral ..	62
3.2.6.4. Área de Brodmann 17 – córtex visual primário (V1)	62
3.2.6.5. Cerebelo	63
3.3. Discussão	64
4. Mapeamento Funcional.....	68

4.1. Materiais e Métodos.....	69
4.1.1. Participantes	69
4.1.2. Aspectos éticos	69
4.1.3. Avaliação neuropsicológica	70
4.1.3.1. Anamnese	70
4.1.3.2. Avaliação cognitiva	71
4.1.4. Aquisição das imagens	71
4.1.5. Tarefas para IRMf: SDMT	72
4.1.6. Processamento das imagens e análise dos dados	72
4.1.6.1. Pré-processamento	72
4.1.6.2. Mapa paramétrico estatístico	74
4.1.6.3. Análise de conectividade funcional.....	75
4.1.6.3.1. CF baseada em sementes	76
4.1.6.3.2. Análise de componentes independentes	77
4.1.6.4. Teoria dos grafos	79
4.1.6.5. Janelamento das séries temporais	82
4.1.6.6. Conectividade efetiva: modelos de estrutura de redes	83
4.1.6.7. Correlações com a avaliação neuropsicológica.....	85
4.2. Resultados	85
4.2.1. Variáveis demográficas	85
4.2.2. Localização funcional: mapa paramétrico estatístico	86
4.2.3. Análise baseada em semente	88
4.2.4. Análise por ICA	93
4.2.5. Teoria dos grafos	101
4.2.6. Janelamento das séries temporais	105
4.2.7. DCM	106
4.2.8. Correlações com a avaliação neuropsicológica	108
4.3. Discussão	111
5. Conclusões	123
6. Referências Bibliográficas	125
APÊNDICE A – IRM	144
APÊNDICE B – Integração funcional: bases neurobiológicas	150
ANEXO A – Aprovação do comitê de ética da FFCLRP.....	154
ANEXO B – Aprovação do comitê de ética do HCFMRP	157

ANEXO C – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	160
ANEXO D – Resultados de conectividade funcional com análise baseada em sementes.....	162
ANEXO E – Resultados de conectividade funcional com ICA	165

1. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

1.1. VELOCIDADE DE PROCESSAMENTO DA INFORMAÇÃO E *SYMBOL DIGIT MODALITIES TEST (SDMT)*

O cérebro é o principal órgão do sistema nervoso central (SNC) e o mais complexo do corpo humano. É responsável fisiologicamente por exercer o controle centralizado dos outros órgãos do corpo, biologicamente por gerar comportamentos que promovam o bem-estar do indivíduo, além de servir, filosoficamente falando, como estrutura física subjacente da mente. Apesar de estar protegido pelo crânio e pelas meninges, envolvido em líquido cefalorraquidiano, e isolado da corrente sanguínea pela barreira hemato-encefálica, sua natureza sensível o faz vulnerável a inúmeras doenças e diversos tipos de lesões. A ocorrência de uma lesão cerebral não é certeza de resultar em alguma deficiência ou incapacidade de longo prazo, embora a localização e extensão do dano tenham um efeito significativo no resultado provável (BLAKEMORE, 2008). Em casos sérios de lesão cerebral, o resultado pode ser incapacitante de forma permanente, incluindo déficits neurocognitivos, alucinações, problemas de fala e movimento. Lesões cerebrais graves podem resultar em estado vegetativo, coma ou morte.

O termo “déficit neurológico” é caracterizado, pela neurologia clássica, como prejuízo das funções motoras e sensoriais, cujo mapeamento do dano pode ser facilitado por intermédio do exame das funções cognitivas, uma vez que tais funções estão relacionadas a uma ampla gama de redes neurais (SZTRIHA et al., 2009). Para este fim, a Neuropsicologia cognitiva tem desenvolvido métodos sofisticados de avaliação das funções cognitivas, possibilitando uma compreensão mais detalhada da doença neurológica.

Os testes de avaliação neuropsicológica permitem o diagnóstico de perturbações ou doenças cerebrais, avaliando determinadas funções psicológicas como atenção (HALE; FITZER, 2015), concentração, memória de curto e longo prazo (BANKS; BERAN, 1991), linguagem em termos de capacidade de expressão e compreensão (MORALES GONZALEZ et al.), capacidade de aprendizagem e de resolução de problemas (HENDRIKSEN et al., 2007), raciocínio lógico e abstrato, organização e

coordenação visual e espacial e também capacidades de planejamento, síntese e organização.

Existe uma variedade de casos em que os testes de avaliação neuropsicológica podem ser aplicados: crianças e adolescentes que foram expostos a drogas, álcool ou doenças dentro do útero (ATAD-RAPOPORT et al., 2015); demência ou lesões cerebrais (NITRINI et al., 1994); toxicodependentes ou com exposição a produtos tóxicos e químicos (BALDACCHINO et al., 2015); e portadores de doenças neurológicas, como por exemplo, doenças de Alzheimer e Parkinson, e Esclerose Múltipla (HAYDEN et al., 2014).

Muitas operações cognitivas requerem velocidade de processamento de informação suficiente para ser executada dentro do prazo permitido; velocidade de processamento retardada geralmente está subjacente a déficits atencionais (CHIARAVALLLOTI; STOJANOVIC-RADIC; DELUCA, 2013).

A velocidade de processamento da informação é frequentemente prejudicada em doenças ou lesões cerebrais. A desaceleração no tempo de resposta é particularmente evidente em pacientes com traumatismo crânio-encefálico, doença de Parkinson, depressão, demência e esclerose múltipla (EM). Na última, o comprometimento cognitivo afeta de 43% a 70% dos pacientes (LEZAK et al., 2004). Os déficits de VPI representam a dificuldade cognitiva mais prevalente e têm sido hipotetizado por muitos como o déficit-chave subjacente à disfunção cognitiva na EM. A importância de compreender os déficits de VPI na EM e o desenvolvimento de programas efetivos de reabilitação é, portanto, crítico.

Testes cognitivos podem servir como um meio relativamente simples de medir a velocidade de processamento e compreender a natureza do déficit de atenção associado. Devido à sua alta validade preditiva e à sua fácil administração, o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) é um dos testes clínicos mais amplamente utilizados para a avaliação cognitiva de pacientes com menor VPI. Desenvolvido por Smith (SMITH, 1968), o SDMT é um teste cognitivo consistindo de uma folha de papel com, no topo, uma chave de resposta (nove símbolos e seus números correspondentes de 1 a 9) e uma série de 120 repetições aleatórias desses símbolos. Dentro de um limite de tempo de 90 segundos, o sujeito deve, usando a chave de resposta, se necessário; inserir os números correspondentes a cada símbolo. O teste pode ser administrado em versões escrita e oral.

No entanto, além de avaliar a presença e gravidade de seus déficits, é interessante determinar as regiões cerebrais responsáveis pela VPI e sua integração. Porque VPI é uma função cognitiva subjacente a outras, tais como a memória de trabalho e atenção (RYPMA & PRABHAKARAN, 2009), não podemos estudar VPI simplesmente mapeando as áreas individuais envolvidas, mas sim o padrão de conectividade entre essas áreas (AUDUONG ET AL., 2005; FRISTON, 1994). Uma vez que existem interações entre VPI e quase todas as funções cognitivas, a tarefa utilizada para o seu estudo deve ser simples e minimamente influenciada por outros processos com altas demandas cognitivas. Neste ponto, o SDMT torna-se ideal, uma vez que é uma tarefa direta e robusta e sua execução não permite o uso de estratégias alternativas, como as necessárias em outras tarefas relacionadas à memória de trabalho. É uma vantagem porque além de simplificar a tarefa; facilita a interpretação dos mapas de ativação (CIFELLI & MATTHEWS, 2002, RYPMA & PRABHAKARAN, 2009).

Devido à sua não invasividade e ao seu bom nível de confiabilidade, a técnica de Imagem de Ressonância Magnética Funcional Dependente do Nível de Oxigenação no Sangue (BOLD-fMRI) é a ferramenta mais apropriada para esse fim (CALABRESE, 2006).

1.2. IMAGENS FUNCIONAIS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

A Imagem por Ressonância Magnética (IRM) é um método de diagnóstico estabelecido na prática clínica e em crescente desenvolvimento. Dada à alta capacidade de diferenciar tecidos, o espectro de aplicações se estende a todas as partes do corpo humano e explora aspectos anatômicos e funcionais.

A fisiologia da atividade neural envolve muitos processos complexos. Funções fisiológicas no cérebro respondem regionalmente à atividade cerebral. IRM tem a capacidade de medir parâmetros relacionados a essas funções fisiológicas, incluindo mudanças no metabolismo de fósforo, fluxo sanguíneo, volume sanguíneo e oxigenação sanguínea. A técnica mais comum de Imagem funcional por Ressonância Magnética (IRMf) é baseada no contraste dependente do nível de oxigenação sanguínea (em inglês, BOLD).

1.2.1. CONTRASTE BOLD

A explicação fisiológica para o fenômeno BOLD parte do princípio de que o cérebro necessita de energia para realizar suas funções (transmissão de informação neural via transmissores e potenciais de ação). Tal energia é obtida através do oxigênio que é fornecido por uma proteína, a hemoglobina contida no sangue, e na qual o oxigênio se liga. Logo, uma região cerebral ativa possui nível de oxigenação regional maior que uma área em condição basal. Por outro lado, a demanda por oxigênio se mantém constante ou aumenta muito pouco, fazendo com que a fração de extração de oxigênio (OEF, *Oxygen Extraction Fraction*), descrita como uma medida da diferença arteriovenosa entre a saturação de oxigênio nas hemoglobinas, tenda a diminuir na região durante a ativação. Sendo o sistema circulatório eficaz, a oferta de fluxo cerebral sanguíneo supera a demanda por oxigenação, fazendo com que tal excesso permita a detecção de um sinal. Essa diferença do nível de oxigenação serve como contraste em imagens funcionais por ressonância magnética (BUXTON, 2012, 2013).

A BOLD-IRMf, surgida no início dos anos 1990, baseia-se na susceptibilidade magnética da hemoglobina, que apresenta propriedades magnéticas distintas dependendo do seu estado de oxigenação. Quando uma molécula de oxigênio se liga à hemoglobina, se denomina oxi-hemoglobina (oxi-Hb) e quando não está ligada a nenhuma molécula de oxigênio se chama deoxi-hemoglobina (deoxi-Hb). Sabe-se que a deoxihemoglobina apresenta características paramagnéticas enquanto que a oxihemoglobina é diamagnética. A presença de deoxi-Hb em um vaso sanguíneo gera uma diferença de susceptibilidade entre o vaso e o tecido vizinho. O decréscimo na oxigenação do sangue distorce o campo magnético estático e os spins nesse campo não homogêneo passam a precessionar em frequências diferentes causando defasagem mais rápida entre os spins, e então decaimento do sinal de RM (BELLIVEAU et al., 1991). Em outras palavras, leva a uma diminuição em T2 e também a um decréscimo em T2* (THULBORN et al., 1982). Desse modo, a mudança na proporção oxi/deoxi-Hb durante o aumento de fluxo sanguíneo oxigenado leva a um pequeno aumento do sinal de ressonância no local onde há atividade de neurônios o que pode ser observado em imagens ponderadas em T2*. Logo, o contraste é baseado no nível de oxigenação devido à atividade neuronal (OGAWA et al., 1990).

Em suma, o contraste BOLD é baseado na diferença de susceptibilidade magnética das moléculas de hemoglobina, que depende do seu estado de oxigenação. Quando na presença de um estímulo, ocorre atividade neural, fazendo com que haja demanda de oxigênio para produção de energia, o qual é fornecido pelos vasos sanguíneos através do aumento do fluxo cerebral local. Sendo o aumento maior do que o necessário ocorre diminuição da OEF, ocasionando aumento do sinal de IRM com ponderação em T2* (OGAWA et al., 1990) (Figura 1.1).

Figura 1.1: Diagrama do Efeito BOLD presente em neuroimagens funcionais de ressonância magnética.

A sequência mais utilizada é a EPI (*Eco Planar Imaging*), pois é mais sensível a T2* e mais rápida. Como na IRMf a variação do sinal devido à atividade neuronal é de 3-5%, dependendo da intensidade do campo e do estímulo, há a necessidade de adquirir uma sequência de imagens, modulando o sinal BOLD, para localizar as regiões de ativação. Além disso, considera-se que o tempo de máquina deve ser razoável para evitar o desconforto e movimentação do paciente.

A evolução do sinal BOLD ao longo do tempo em resposta a um estímulo de curta duração é conhecida como Função da Resposta Hemodinâmica (HRF, *Hemodynamic Response Function*) (Figura 1.2). Logo após a apresentação do estímulo, há um aumento do consumo local de oxigênio, levando a um rápido decréscimo da resposta, denominado, em inglês, de *initial dip*. Após a depressão do sinal, a resposta passa a ser positiva, atingindo um pico de máximo após cerca de 7 a 10 s. A duração da resposta nesse platô máximo dependerá da duração da tarefa que está sendo executada. Então, há um decréscimo da resposta, seguido por uma nova depressão do sinal, negativo em relação à linha de base (*undershoot*), devido ao escoamento de sangue pelo sistema venoso. Por fim, o sinal retorna aos valores comparáveis aos da linha de base inicial (BUXTON, 2012, 2013).

Figura 1.2: Diagrama ilustrativo da função da resposta hemodinâmica quando da atividade neural de curta duração.

A resposta hemodinâmica é influenciada por três principais fatores fisiológicos: fluxo cerebral sanguíneo (CBF, do inglês *Cerebral Blood Flow*), volume sanguíneo

cerebral (CBV, do inglês *Cerebral Blood Volume*) e taxa de consumo de oxigênio (CMRO₂, do inglês *Cerebral Metabolic Rate of Oxygen*). A relação entre eles não está completamente elucidada, principalmente nos casos de patologias neurológicas (FEDERSPIEL et al., 2006; CHEN et al., 2015). Como o sinal BOLD reflete o que acontece nos capilares, existe baixa especificidade espacial com relação à atividade neuronal. Por outro lado, por sua sensibilidade e resolução temporal a IRMf é útil em estudos funcionais com ou sem a presença de tarefas (DETRE; WANG, 2002).

Entre as aplicações temos mapeamento auditivo (LANGERS; DIJK, VAN, 2012), de linguagem (GUPTA, 2014) e áreas visuais específicas (DEYOE; RAUT, 2014); mapeamento da vasorreatividade cerebral (CANTIN et al., 2011); localização de funções de linguagem no planejamento cirúrgico de epilepsia; localização de córtex eloqüente antes de cirurgias (ORRINGER et al., 2012); localização de atividade cerebral espontânea (DUYN, 2011); plasticidade cerebral com lesão ou doença (WANDELL; SMIRNAKIS, 2009); marcador de estado patológico para identificação pré-clínica da expressão de doenças (BELFORT-DEAGUIAR et al., 2014); e desenvolvimento de novos tratamentos (PAULUS; STEIN, 2007).

1.2.2. PARADIGMAS DE AQUISIÇÃO

Na BOLD-IRMf, durante o processo de aquisição da imagem, estímulos são apresentados a fim de evocar uma resposta neuronal capaz de produzir mudanças no contraste da imagem. A partir da obtenção de tais contrastes é que são obtidos mapas sinalizando a localização funcional da área de ativação neuronal. Na grande maioria dos exames é solicitada ao participante a realização de alguma tarefa que requer uma resposta comportamental, definindo um paradigma. Os principais paradigmas utilizados em IRMf são os paradigmas em evento-relacionados e em blocos, que foi o utilizado neste trabalho. O paradigma em bloco consiste em períodos relativamente longos de atividade alternados por períodos igualmente longos de repouso (Figura 1.3a). Obtém-se, assim, um estado alternado da atividade neuronal, que estará, em princípio, correlacionado a um aumento de perfusão sanguínea local.

O outro paradigma, o evento relacionado, propõe a repetição de estímulos relativamente curtos, separados por intervalos relativamente longos de repouso (Figura 1.3b); é possível com esse paradigma analisar diversos tipos de estímulos, correlacionar

os dados comportamentais a cada estímulo e analisar a resposta por tipo de estímulo apresentado.

Figura 1.3: Paradigmas (a) em bloco— estímulos da mesma condição são apresentados sequencialmente, e a resposta BOLD é composta de HRFs individuais de cada estímulo e apresenta maior magnitude; e (b) evento relacionado – a HRF de cada estímulo é detectada e pode ser analisada em detalhes. T: tarefa; C: controle. Adaptada de (AMARO; BARKER, 2006).

1.2.3. ANÁLISE DOS DADOS

A primeira etapa de um experimento de IRMf consiste na aquisição de uma imagem estrutural de alta resolução onde serão apresentados os resultados funcionais. Isso é necessário devido à baixa resolução espacial das imagens funcionais, oriundas da necessidade de se obter séries temporais com alta resolução temporal. A segunda etapa consiste na aquisição de imagens rápidas (por exemplo, EPI), durante os períodos de estimulação ou tarefa e de repouso alternativo. Na terceira etapa utilizam-se algoritmos computacionais para a identificação de áreas ativadas usando métodos estatísticos para

determinar a alteração de contraste estatisticamente significativa em resposta ao estímulo apresentado. Esta etapa é chamada de processamento de imagens.

A primeira parte do processamento, nomeadamente pré-processamento, consiste em procedimentos a fim de diminuir as variações que não estão associadas ao estímulo aplicado durante os testes e preparar os dados para o processamento. O pré-processamento inclui as seguintes etapas:

- Reorientação: a comissura anterior de cada participante é considerada como referência.
- Correção temporal entre as fatias: a obtenção dos dados de IRMf utilizando sequências de pulsos permite adquirir uma fatia de cada vez, fazendo com que cada fatia esteja defasada temporalmente em relação à anterior. Podemos colocá-las em fase fazendo interpolação de valores, de modo que possamos comparar todas as fatias do mesmo volume como se tivessem sido obtidas no mesmo instante de tempo.
- Correção de movimento da cabeça: em IRMf adquirimos imagens da localização absoluta e não relativa da posição do cérebro, significando que a movimentação do paciente faz com que em um mesmo *voxel* tenhamos dados de duas partes diferentes do cérebro separadas pela movimentação correspondente do paciente. Isto geraria artefatos como borramento e *ghosting*. As correções de movimento não só buscam eliminar os efeitos de movimentações acidentais dos pacientes como também os involuntários, tais como movimento respiratório. Os movimentos involuntários periódicos podem ser modulados através de funções de correção, em que se toma por referência determinados volumes (do próprio sujeito), como sendo estacionários. Assim, alinha-se a série temporal de imagens funcionais com o volume de referência, por exemplo, o primeiro volume adquirido.
- Suavização: o uso de filtros espaciais permite o aumento da relação sinal-ruído, implicando em melhoria da qualidade de imagem, embora diminua a resolução espacial. Com os filtros espaciais podemos melhorar a análise dos dados de um grupo de participantes.
- Correção: é o alinhamento das imagens utilizando uma previamente selecionada como referência. A imagem escolhida permanece estacionária, e as demais são sobrepostas a ela, por transformações geométricas. O objetivo é alinhar imagens

funcionais, de baixa relação sinal-ruído e resolução espacial, com imagens anatômicas, de alta resolução espacial.

- Segmentação das imagens anatômicas: permite a demarcação de regiões de interesse, de estruturas e também a diferenciação entre substâncias branca e cinzenta.
- Normalização: em análise de dados de um grupo de participantes, colocamos as imagens de todos em um espaço padrão para padronizar as dimensões anatômicas e assim poder compará-los. Como referência, utiliza-se um atlas, como por exemplo, o MNI (*Montreal Neurological Institute*).

Após o pré-processamento das imagens funcionais e anatômicas, realizamos a identificação das áreas de ativação neural, obtendo os mapas funcionais cerebrais que serão utilizados, por exemplo, como ferramentas de diagnóstico clínico de doenças neuropsicológicas.

Estudos de mapeamento funcional são feitos na forma de mapeamento paramétrico. Ele envolve a construção de processos estatísticos contínuos para testar hipóteses sobre efeitos específicos regionais (FRISTON, 2007). Mapeamento paramétrico estatístico (do inglês *Statistical Parametric Mapping*) é uma abordagem baseada no *voxel*, empregando inferência topológica para fazer alguns comentários sobre respostas específicas regionais a fatores experimentais. Mapas paramétricos estatísticos ou SPMs (do inglês *Statistical Parametric Maps*) são imagens com valores que são, sob a hipótese nula, distribuídos de acordo com uma função densidade de probabilidade conhecida, normalmente distribuições t ou F .

Recentemente, o mapeamento paramétrico estatístico tem feito o uso conjunto do Modelo Linear Geral (GLM, do inglês *General Linear Model*) e da Teoria do Campo Aleatório (RFT, do inglês *Random Field Theory*) para analisar e realizar inferências clássicas sobre características topológicas dos SPMs. O GLM é utilizado para estimar parâmetros que explicam dados contínuos da mesma forma que em uma análise convencional de dados discretos. RFT é utilizada para resolver o problema de comparações múltiplas que ocorre quando fazemos inferências sobre o volume de *voxels* analisados.

Abaixo discutiremos sucintamente ambos os métodos; mais detalhes podem ser encontrados em (Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 2007):

1.2.3.1. MODELO LINEAR GERAL

Suponhamos que conduzimos um experimento no qual medimos como resposta variável (tal como fluxo sanguíneo cerebral regional em um voxel particular) Y_j , onde $j=1, \dots, J$ são índices das observações. Y_j é uma variável aleatória, convencionalmente denotada por uma letra maiúscula. Suponha também que para cada observação tenhamos um conjunto L ($L < J$) de variáveis explicativas (cada uma medida sem erro) denotada por X_{jl} , onde $l=1, \dots, L$ indexam as variáveis explanatórias. As variáveis explanatórias podem ser covariantes contínuos, funções de covariantes ou variáveis que indicam os níveis de um fator experimental.

Um GLM explica a resposta variável Y_j em termos de uma combinação linear das variáveis explicativas mais um termo de erro:

$$Y_j = x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \epsilon_j \quad (1.1)$$

Onde β são parâmetros desconhecidos, correspondendo a cada uma das L variáveis explanatórias X_{jl} . Os erros ϵ_j são variáveis aleatórias com distribuição identicamente normal e independentes com média zero e variância σ^2 .

O GLM pode ser expresso utilizando notação matricial. Escrevendo equações para cada observação da variável Y de 1 a J :

$$\begin{aligned} Y_1 &= x_{11}\beta_1 + \dots + x_{1l}\beta_l + \dots + x_{1L}\beta_L + \epsilon_1 \\ &\vdots \\ Y_j &= x_{j1}\beta_1 + \dots + x_{jl}\beta_l + \dots + x_{jL}\beta_L + \epsilon_j \\ &\vdots \\ Y_J &= x_{J1}\beta_1 + \dots + x_{Jl}\beta_l + \dots + x_{JL}\beta_L + \epsilon_J \end{aligned} \quad (1.2)$$

Podemos transformar essas equações simultâneas na forma matricial:

$$\begin{pmatrix} Y_1 \\ \vdots \\ Y_j \\ \vdots \\ Y_J \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} x_{11} & \dots & x_{1l} & \dots & x_{1L} \\ & \ddots & & & \\ x_{j1} & \dots & x_{jl} & \dots & x_{jL} \\ & \ddots & & & \\ x_{J1} & \dots & x_{Jl} & \dots & x_{JL} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_l \\ \vdots \\ \beta_L \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \epsilon_1 \\ \vdots \\ \epsilon_j \\ \vdots \\ \epsilon_J \end{pmatrix} \quad (1.3)$$

Para obter uma única equação:

$$Y = X\beta + \epsilon \quad (1.4)$$

Onde Y é o vetor coluna de observações, ϵ o vetor coluna dos termos do erro e β o vetor coluna de parâmetros. A matriz X de dimensões $J \times L$, com elemento jl -ésimo X_{jl} , é a matriz desenho.

Uma vez que o experimento foi realizado, temos observações das variáveis aleatórias Y_j . Normalmente, as equações implicadas no GLM não podem ser resolvidas, porque o número de parâmetros L é tipicamente menor que o número de observações J . Portanto, algum método de estimativa de parâmetros que “melhor se ajusta” é necessário. Isto é alcançado com o método dos mínimos quadrados.

Denotemos um conjunto de parâmetros estimados por $\tilde{\beta} = [\tilde{\beta}_1, \dots, \tilde{\beta}_L]^T$. Estes parâmetros levam aos valores ajustados $\tilde{Y} = [\tilde{Y}_1, \dots, \tilde{Y}_J]^T = X\tilde{\beta}$, dando os erros residuais $\epsilon = [\epsilon_1, \dots, \epsilon_J]^T = Y - \tilde{Y} = Y - X\tilde{\beta}$. A soma dos quadrados residual S é a soma do quadrado das diferenças entre os valores verdadeiros e os ajustados, e mede o ajuste do modelo arranjado pelas estimativas desses parâmetros.

As estimativas dos mínimos quadrados são os parâmetros que minimizam o resíduo da soma dos quadrados.

$$S = \sum_{j=1}^J (Y_j - x_{j1} - \dots x_{jL}\tilde{\beta}_L)^2 \quad (1.5)$$

Isto é minimizado quando:

$$\frac{\partial S}{\partial \tilde{\beta}_L} = 2 \sum_{j=1}^J (-x_{jL})(Y_j - x_{j1} - \dots x_{jL}\tilde{\beta}_L) = 0 \quad (1.6)$$

Esta equação é a l -ésima linha de $X^T Y = (X^T X) \tilde{\beta}$. Então, as estimativas dos mínimos quadrados, denotadas por $\hat{\beta}$, satisfazem as equações normais:

$$X^T Y = (X^T X) \hat{\beta} \quad (1.7)$$

Para o GLM, as estimativas dos mínimos quadrados são das probabilidades máximas e são as melhores estimativas lineares não tendenciosas. Isto é, de todas as estimativas de parâmetros lineares consistindo de combinações lineares dos dados, cuja expectativa é o verdadeiro valor dos parâmetros, as estimativas dos quadrados mínimos possuem a menor variância.

Se $(X^T X)$ é invertível, o que ocorre se, e somente se, a matriz desenho X é *full rank*, as estimativas dos mínimos quadrados são:

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (1.8)$$

Existem maneiras de melhorar o modelo experimental. Uma das mais amplamente realizadas é através da modelagem hemodinâmica. Sabemos que a resposta hemodinâmica do nosso cérebro não liga quando diante de uma estimulação e automaticamente desliga quando cessado o estímulo. A representação da resposta cerebral é dada, como citada anteriormente, pela função resposta hemodinâmica. Considerando o gráfico da Figura 1.4, temos que quando inserimos um modelo no GLM (linha vermelha), de maneira a ajustá-lo aos dados experimentais (linha azul), vemos uma diferença nítida que pode aumentar o erro dos parâmetros estimados. Para melhorar o modelo de ajuste, remodelamos ou convoluímos tal modelo com a função resposta hemodinâmica canônica, de tal forma que o novo modelo de ajuste (linha verde) diminua o erro estimado, pois possui informações mais próximas do real.

Figura 1.4: Convolução da série preditora (em vermelho) pela função hemodinâmica resultando em um modelo de ajuste (em verde) com maior similaridade com a série temporal empírica (em azul).

Inferências acerca dos parâmetros estimados a fim de encontrar efeitos regionais específicos podem ser feitas a partir da especificação do contraste (hipótese), c , que é uma combinação linear de parâmetros estimados, $c^T \beta$, por:

$$t_{J-p} \sim \frac{(c^T \hat{\beta} - c^T \beta)}{(\sqrt{(\hat{\sigma}^2) c^T (X^T X)^{-1} c})} \quad (1.9)$$

Onde t_{J-p} é uma distribuição t de *Student* com $J-p$ graus de liberdade. Por exemplo, a hipótese $H_1: c^T \beta = d$ pode ser analisada fazendo:

$$T = \frac{c^T \hat{\beta} - d}{(\sqrt{(\hat{\sigma}^2) c^T (X^T X)^{-1} c})} \quad (1.10)$$

E obtendo o valor p através da comparação T com uma distribuição t com $J-p$ graus de liberdade. No SPM, todas as hipóteses nulas estão na forma, $H_0: c^T \beta = 0$, então:

$$T = \frac{c^T \hat{\beta}}{(\sqrt{(\hat{\sigma}^2) c^T (X^T X)^{-1} c})} \quad (1.11)$$

Os testes são sempre unicaudais.

Para um teste t com duas amostras, o modelo leva a uma matriz desenho X com duas colunas de variáveis *dummy* indicando a associação de grupos e o vetor de parâmetros $\beta = [\mu_1, \mu_2]^T$. A hipótese nula $H_0: \mu_1 = \mu_2$ é equivalente a $H_0: c^T \beta = 0$, com $c = [1, -1]^T$. A primeira coluna da matriz design contém n_1 1 e n_2 0, classificando as medidas do grupo um, enquanto a segunda coluna contém n_1 0 e n_2 1 para o grupo dois. Logo, $(X^T X) = \begin{pmatrix} n_1 & 0 \\ 0 & n_2 \end{pmatrix}$, $(X^T X)^{-1} = \begin{pmatrix} 1/n_1 & 0 \\ 0 & 1/n_2 \end{pmatrix}$ e $c^T (X^T X)^{-1} c = 1/n_1 + 1/n_2$, fornecendo a estatística t :

$$T = \frac{\hat{\mu}_1 - \hat{\mu}_2}{(\sqrt{(\hat{\sigma}^2) 1/n_1 + 1/n_2})} \quad (1.12)$$

Esta é a fórmula padrão para uma estatística t para duas amostras, com uma distribuição t de *Student* de $n_1 + n_2 - 2$ graus de liberdade sob a hipótese nula.

Notamos que o valor p é obtido para um par de *voxels*. A situação é complicada em imagens funcionais porque temos muitos *voxels* e então muitos valores estatísticos.

Se não sabemos onde em nosso cérebro nosso efeito irá ocorrer, nossa hipótese refere-se a todo volume de estatísticas no cérebro. Isso leva ao problema de comparações múltiplas.

Consideremos os possíveis erros no teste de hipóteses no seguinte quadro (Figura 1.5):

	Hipótese Nula é Verdadeira	Hipótese Nula é Falsa
Rejeita Hipótese Nula	ERRO TIPO I Probabilidade: α	Decisão Correta Probabilidade: $1 - \beta$ (poder estatístico)
Não Rejeita Hipótese Nula	Decisão Correta Probabilidade: $1 - \alpha$	ERRO TIPO II Probabilidade: β

Figura 1.5: Erros nos testes de hipóteses.

Para dois testes de hipóteses, cada um ao nível de significância α , temos a probabilidade de:

- Nenhum ter Erro Tipo I: $(1 - \alpha)^2$
- Ao menos um Erro Tipo I: $1 - (1 - \alpha)^2$

Agora sejam k médias, com $c = 1/2 k (k - 1)$ testes t ao nível de significância α . A chance de ter ao menos uma diferença incorreta é $\alpha_c = 1 - (1 - \alpha)^c$. Alterando os valores de c , temos os respectivos intervalos de confiança:

Tabela 1.1: Número de comparações c e níveis de confiança conjunto (%).

c	%	c	%	c	%
1	5,00	10	40,12	15	53,67
2	9,75	11	43,12	20	64,15
3	14,26	12	45,96	30	78,53
4	18,55	13	48,67	40	87,14
5	22,62	14	51,23	50	92,30

Notamos que quanto maior o número de comparações c , maior o nível de confiança. Considerando que o número de *voxels* em uma imagem funcional pode chegar a milhares de unidades, percebemos que ao compararmos todos os pares entre si, o nível de confiança, a priori de 5 %, estaria bem próximo de 100%, indicando altíssima chance de *voxels* considerados ativos durante a tarefa não estarem de fato.

A primeira tentativa de contornar o problema de comparações múltiplas é utilizando a Correção de Bonferroni. Nela, a probabilidade de todos os testes serem menores que α é então $(1-\alpha)^\eta$. A taxa de erro *family-wise* (P^{FWE}) é a probabilidade que um ou mais valores serem maiores que α , que é simplesmente:

$$\begin{aligned} P^{FWE} &= 1 - (1-\alpha)^\eta \\ P^{FWE} &\leq \eta\alpha \\ \alpha &= P^{FWE} / \eta \end{aligned} \quad (1.13)$$

Porém, temos que a suavização envolve média sobre *voxels*, que vai por definição aumentar a correlação espacial, tornando a correção de Bonferroni conservativa. Uma solução é utilizar a teoria de campos aleatórios (RTF).

1.2.3.2. *RANDOM FIELD THEORY (RFT)*

A RFT é um recente ramo da matemática definindo resultados teóricos para mapas estatísticos suavizados (Figura 1.6). Pode ser utilizada para encontrar o limiar de corte para um mapa estatístico suavizado que dá a taxa FWE requerida.

Figura 1.6: Mapas topográficos suavizados sendo limiarizados (plano em azul) com valores de corte distintos resultando em SPMs com números distintos de gotas (*blobs*).

A maneira com que a RFT resolve este problema é utilizando resultados que fornecem o esperado *Euler* característico (EC) para um mapa estatístico suavizado no

qual foi aplicado o limiar de corte. O EC esperado leva diretamente ao número esperado de *clusters* acima de um dado limiar (*threshold*), que por sua vez fornece a altura do corte (*thresholding*) que necessitamos. Para calculá-lo, precisamos estimar a suavidade utilizando a correlação espacial observada nas imagens. Ela é expressa em termos da largura à meia altura (FWHM, *Full Width at Half Maximum*), que advém do filtro aplicado durante a suavização. Com a FWHM podemos calcular o número de *resels*, que permite expressar o volume encontrado em termos do número de elementos de resolução do mapa estatístico, que seria similar ao número de observações independentes. Uma *resel* é definida como um volume com o mesmo tamanho da FWHM.

O EC é uma característica da imagem após o limiar de corte ter sido aplicado a ela. No nosso caso, seria o número de gotas que aparecem na imagem após a limiarização. O EC esperado ou médio, escrito como $E[EC]$, corresponde aproximadamente à probabilidade de encontrar uma gota acima do limiar de corte na nossa imagem estatística. Ou seja, a probabilidade de um erro *family-wise* é aproximadamente equivalente ao EC esperado, $P^{FWE} \approx E[EC]$.

Sabendo o número de *resels*, é possível calcular $E[EC]$ em qualquer limiar de corte. Para uma imagem bidimensional, se R for o número de *resels*, Z_t é o *Z-score* de corte, então (WORSLEY et al., 1992):

$$E[EC] = R(4\log_e 2)(2\pi)^{-\frac{3}{2}} Z_t e^{-\frac{1}{2}Z_t^2} \quad (1.14)$$

Deve-se escolher z de tal forma que $P^{FWE} \approx E[EC]$, sendo que $P^{FWE} = 0,05$.

1.2.3.3. ANÁLISE DE GRUPO

Para análise de grupo, os sujeitos podem ser variáveis fixas ou aleatórias. Se os sujeitos forem variáveis fixas em uma matriz desenho (*design*), o termo do erro une as variâncias intra e entre sujeitos. Em IRMF a variância entre *scans* é muito menor que a variância entre sujeitos. Se quisermos fazer uma inferência da amostra de um sujeito em uma população, precisamos tratar sujeitos como variáveis aleatórias, e precisamos de uma mistura apropriada de variâncias intra e entre sujeitos. A maneira como isso é feita

é através de uma abordagem *Two-stage “Summary Statistic”*, que está esquematizada na figura 1.7.

Figura 1.7: Abordagem em dois passos “Summary Statistic”.

Durante a análise individual ou intra-sujeitos, obtemos através do ajuste com o GLM os parâmetros estimados $\hat{\beta}$ de cada sujeito e seu respectivo erro $\hat{\sigma}^2$. As imagens contrastes são então inseridas na análise de grupo ou entre-sujeitos. Através de um teste t para uma amostra obtemos a imagem contraste para a população. A variância considerada é descrita na figura 1.7 como $var(\hat{\beta}_{pop})$.

O mapeamento paramétrico estatístico é utilizado para identificar regionalmente efeitos específicos em dados de neuroimagem e é uma abordagem prevalente para caracterização de anatomia e especialização funcional e mudanças relacionadas a doenças. A perspectiva complementar, nomeadamente integração funcional, requer um conjunto diferente de abordagens que examina a relação entre mudanças em uma região cerebral relativa a mudanças em outras.

1.3. INTEGRAÇÃO FUNCIONAL

O cérebro parece aderir a dois princípios fundamentais de organização funcional: integração funcional e especialização funcional, sendo que a integração dentro e entre

áreas especializadas é mediada pela conectividade efetiva. Localização funcional implica que uma função pode estar localizada em uma área cortical, enquanto especialização sugere que uma área cortical é especializada para o processamento de uma informação, onde tal especialização pode ser segregada anatomicamente dentro do córtex. A infraestrutura cortical apoiando uma única função pode estar envolvendo várias áreas especializadas cuja união é mediada pela integração funcional entre elas. Especialização e integração funcionais não são exclusivas e sim complementares (Figura 1.8).

Segregação Funcional

Integração Funcional

Figura 1.8: Diagrama de segregação e integração funcionais.

Eletrofisiologia e neuroimagem têm estabelecido firmemente a especialização funcional como um princípio de organização do cérebro humano. Já a integração funcional de áreas especializadas tem se mostrado mais difícil de avaliar. A integração funcional se refere a interações entre populações neuronais especializadas e como estas interações dependem do contexto sensorio-motor ou cognitivo. A integração funcional pode ser analisada ao se examinar as correlações entre atividades em diferentes áreas cerebrais.

A conectividade funcional é definida como a correlação entre eventos neurofisiológicos remotos. Porém, correlações podem surgir de diversas maneiras.

Integração dentro de um sistema distribuído é mais bem compreendida em termos de conectividade efetiva, que se refere explicitamente à influência que um sistema neural exerce sobre outro, seja no nível sináptico ou populacional. Tem sido proposto que “a noção de conectividade efetiva deve ser entendida como o diagrama de um circuito mais simples possível, dependente do experimento e do tempo que deve replicar as relações temporais observadas entre os neurônios gravados” (AERTSEN; PREISSEL, 1991). Isto significa que a conectividade efetiva é dinâmica e depende de um modelo de interações.

Em suma, o cérebro pode ser considerado como um conjunto de áreas funcionalmente especializadas que são acopladas de maneira não linear por conexões efetivas. Empiricamente, isto mostra que conexões de áreas mais baixas para as mais altas são predominantemente dirigentes enquanto conexões inversas, que mediam influenciam de cima para baixo, são mais difusas e são capazes de exercer influências modulatórias.

Existem duas abordagens distintas utilizadas para o estudo da conectividade cerebral. A primeira delas, utilizada por alguns estudos citados na revisão sistemática realizada no presente estudo (Capítulo 3), chama-se Modelagem por Causalidade Granger (GCM, do inglês *Granger Causality Modelling*), que utiliza modelos de conectividade funcional, ou seja, correlação entre as séries temporais de regiões distintas do cérebro. A outra se chama Modelagem Causal Dinâmica (DCM, do inglês *Dynamic Causal Modelling*), que modela como a atividade em uma determinada área cerebral é afetada pela atividade de outra área através de modelos de conectividade efetiva (FRISTON et al., 2013).

A diferença fundamental entre os dois modelos é que o DCM emprega um modelo explícito ou generativo sobre como os dados observados são causados. Tais modelos evocam estados biofísicos e neuronais escondidos que geram dados. Já o GCM utiliza o modelo de dependência temporal entre os dados, sem referenciar como tais dependências são causadas. Logo, o DCM é um modelo de conectividade efetiva, enquanto o GCM de conectividade funcional. Tal distinção é crucial para IRMf, pois os sinais analisados são convoluções hemodinâmicas de sinais neuronais ocultos. Em outras palavras, os sinais de IRMf são produtos de uma complicada cadeia de eventos fisiológicos que são iniciados por mudanças na atividade neuronal (FRISTON et al., 2013).

O DCM considera que sinais hemodinâmicos são causados por mudanças na atividade neuronal local, mediados por entradas experimentais e interações neuronais

distribuídas entre regiões cerebrais que se seguem. DCM é baseado em modelo desse processamento distribuído e é parametrizado pela força do acoplamento entre regiões neuronais. Este modelo neuronal é então suplementado com um modelo hemodinâmico que converte atividade neuronal em sinais hemodinâmicos preditos. Ambas as partes, neuronal e hemodinâmica, do DCM são especificadas em termos de equações diferenciais não lineares em tempo contínuo, conseqüentemente, dinâmico. Os parâmetros destas equações codificam a força das interações e como elas mudam com fatores experimentais, são estes parâmetros que o DCM procura estimar. Com o DCM podemos comparar diferentes modelos ou hipóteses acerca das distribuições neurais. Uma vez que um modelo é considerado como o que melhor se ajustou aos dados, podemos fazer afirmações probabilísticas.

Logo, no presente estudo considera-se a análise de conectividade efetiva utilizando o DCM de maneira a ter um estudo mais completo acerca da velocidade processamento da informação no contexto das interações entre as regiões cerebrais ativadas.

1.4. *DYNAMIC CAUSAL MODELLING (DCM)*

Esta seção é sobre a modelagem de interações entre populações neurais, a nível cortical, utilizando séries temporais (hemodinâmicas) obtidas a partir de métodos de neuroimagem. O objetivo dessa modelagem é estimar e fazer inferências sobre o acoplamento entre áreas cerebrais e como tal acoplamento é influenciado por mudanças no contexto experimental. A modelagem causal dinâmica representa um desvio em relação às abordagens existentes de conectividade efetiva porque ela emprega um modelo generativo mais plausível de medida de respostas cerebrais que engloba suas naturezas não linear e dinâmica.

DCM é utilizado para testar hipóteses específicas que motivaram o desenho experimental. Não é uma técnica exploratória; os resultados são específicos das tarefas e estímulos empregados durante o experimento. No DCM, entradas desenhadas podem produzir respostas de duas maneiras: provocar mudanças diretamente nas variáveis de estado (por exemplo, na atividade neuronal), e através de mudanças na conectividade efetiva ou interações. A implicação importante, para o desenho experimental no DCM, é que ele deve ser multifatorial, com pelo menos um fator controlando a perturbação

sensorial e outro fator manipulando o contexto no qual as respostas são evocadas (**Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images**, 2007).

A aproximação bilinear utilizada no DCM reduz os parâmetros em três conjuntos que controlam três fatores diferentes: primeiro, as influências diretas ou extrínsecas de entradas nos estados cerebrais de qualquer área; segundo, o acoplamento regional ou latente de uma área sobre a outra; e finalmente, mudanças nesse acoplamento que são induzidas pelas entradas. Apesar de em alguns casos as forças relativas de acoplamento serem algo interessante, a maioria das análises de DCM foca nas mudanças de acoplamento incorporados nos parâmetros lineares.

Como DCMs não são restritos a sistemas lineares ou instantâneos, eles são necessariamente complicados e potencialmente necessitam de um grande número de parâmetros livres. É por causa disso que eles possuem maior plausibilidade biológica em relação às abordagens alternativas. Entretanto, isto faz com que a inversão do modelo seja mais dependente de restrições (FRISTON, 2003). Uma maneira mais natural de incorporar as restrições necessárias está dentro da estrutura Bayesiana; conseqüentemente, modelos causais dinâmicos são invertidos utilizando esquemas Bayesianos para fornecer estimadores condicionais e inferências sobre as conexões. Em outras palavras, o procedimento de estimação fornece a distribuição de probabilidade de um parâmetro de acoplamento em termos de sua média e desvio padrão. Tendo estabelecido essa densidade posterior, a probabilidade com que a conexão excede um limiar de corte específico é facilmente computada. A densidade posterior é computada utilizando as densidades de probabilidade e informações prévias. A probabilidade dos dados, dados certos parâmetros, é especificada pelo modelo *adiante* ou DCM (FRISTON, 2007).

As densidades das informações prévias sobre os parâmetros de acoplamento oferecem restrições ajustáveis que asseguram estimação robusta e eficiente. Tais informações prévias armam algumas restrições naturais sobre a dinâmica de sistemas acoplados, mas também permitem ao usuário especificar quais conexões estão presentes e quais não estão. Um uso importante de restrições de informações prévias é a restrição de onde entradas podem gerar respostas extrínsecas (FRISTON, 2007).

O DCM é um sistema múltiplas-entradas múltiplas-saídas ou MIMO (do inglês *multiple-input multiple-output*) que envolve m entradas e l saídas, com uma saída por região. As m entradas correspondem às causas desenhadas (funções *boxcar*). As entradas são exatamente aquelas utilizadas para gerar as matrizes desenho na análise

convencional de IRMf. Em princípio, cada entrada deve ter acesso direto a cada região. Entretanto, na prática, os efeitos extrínsecos de entradas estão normalmente restritos a uma única região de entrada. Cada uma das l regiões produz uma saída mensurável que correspondem ao sinal BOLD observado. Tais séries temporais l devem ser tomadas como a média ou primeira auto-variável de regiões chave, selecionadas com base em análises convencionais. Cada região possui cinco variáveis de estado. Quatro delas são de importância secundária e correspondem aos estados variáveis do modelo hemodinâmico primeiramente apresentado em (FRISTON et al., 2000). Tais estados hemodinâmicos compreendem um sinal vasodilatador, fluxo normalizado, volume venoso normalizado e conteúdo de deoxihemoglobina normalizado. Tais estados biofísicos são necessários para computar a resposta BOLD observada e não são influenciados pelos estados de outras regiões.

Central a estimativa de parâmetros de acoplamento é o estado neuronal de cada região. Isto corresponde à atividade neuronal ou sináptica média e é uma função de estados neuronais de outras regiões do cérebro. Primeiro lidaremos com as equações para os estados neuronais e rapidamente reprisaremos as equações diferenciais que constituem o modelo hemodinâmico para cada região.

Restringindo-nos aos estados neuronais $z = [z_1, \dots, z_l]^T$ podemos postular qualquer forma arbitrária ou modelo para a conectividade efetiva:

$$\dot{z} = F(z, u, \Theta) \quad (1.15)$$

Onde F é alguma função não linear descrevendo as influências neurofisiológicas exercidas por entradas $u(t)$ e a atividade em todas as regiões cerebrais na evolução dos estados neuronais. Θ são os parâmetros do modelo cujas densidades posteriores são requeridas para inferência. Não é necessário especificar a forma dessa equação porque sua aproximação bilinear fornece uma reparametrização natural e útil em termos de parâmetros de acoplamento.

$$\begin{aligned} \dot{z} &\approx Az + \sum u_j B^j z + Cu \\ &= (Az + \sum u_j B^j)z + Cu \\ A &= \left. \frac{\partial F}{\partial z} \right|_{u=0} \quad B^j = \left. \frac{\partial^2 F}{\partial z \partial u_j} \right|_{u=0} = \frac{\partial A}{\partial u_j} C = \left. \frac{\partial F}{\partial u} \right|_{z=0} \end{aligned} \quad (1.16)$$

O Jacobiano ou matriz conectividade A representa o acoplamento de primeira ordem entre as regiões na ausência de entradas. Isto pode ser pensado em como seria o acoplamento regional na ausência de perturbações. Note que o estado, que é perturbado, depende do desenho experimental (por exemplo, estado de repouso ou controle) e, portanto o acoplamento regional é específico a cada experimento. As matrizes B^j são efetivamente a mudança no acoplamento regional induzida pela j -ésima entrada. Como B^j são derivativos de segunda ordem, tais termos são referidos como bilineares. Finalmente, a matriz C codifica as influências extrínsecas de entradas na atividade neuronal. Os parâmetros $\Theta^c = \{A, B^j, C\}$ são as matrizes de acoplamento que desejamos identificar e definem a arquitetura funcional e interações entre regiões cerebrais em nível neuronal.

A figura 1.9 mostra um exemplo de arquitetura específica para demonstrar a relação entre a forma de matriz do modelo bilinear e as equações de estado subjacentes para cada região. Note que as unidades de acoplamento estão por unidade de tempo e, portanto correspondem a taxas. Como estamos em uma configuração dinâmica, uma forte conexão significa uma influência que é expressa rapidamente ou com uma constante de tempo pequena. Isto é útil para a interpretação de estimativas e limiares de corte quantitativamente.

Figura 1.9: Esquema considerando a arquitetura funcional em termos de equações implicadas pela aproximação bilinear. As equações em cada uma das áreas em branco descrevem as mudanças na atividade neuronal $\dot{z}$ em termos de componentes separáveis linearmente que refletem a influência de outras variáveis de estado regionais. Notemos particularmente em como as entradas experimentais contextuais secundárias entram nessas equações. Elas efetivamente aumentam os parâmetros de acoplamento intrínsecos, a_{ij} , em proporção aos parâmetros de acoplamento bilineares, b^k_{ij} . Neste diagrama, a componente hemodinâmica do DCM ilustra como os estados neurais entram em um modelo hemodinâmico de resposta regional específica para produzir saídas que são uma função dos estados biofísicos das regiões refletindo conteúdo de deoxihemoglobina e volume venoso. O painel inferior reformula as equações diferenciais do painel superior em uma matriz desenho. Essas equações podem ser sumarizadas mais compactamente em termos das matrizes dos parâmetros de acoplamento A, B^j, C . Adaptada de (Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 2007).

As variáveis de estado remanescentes de cada região são estados biológicos (s, f, v, q) , que formam o sinal BOLD e mediam a translação de atividade neuronal em resposta hemodinâmica. Estados hemodinâmicos são uma função do estado neuronal de cada região. Elas constituem um modelo hemodinâmico que engloba o modelo de Balloon-Windkessel (BUXTON et al., 1998; MANDEVILLE et al., 1999). Em resumo, um sinal vasodilatador dependente de atividade se aumenta fluxo f . Fluxo aumenta o volume e dilui a desoxihemoglobina (v e q). Os últimos dois estados hemodinâmicos inserem uma saída não linear para originar a resposta BOLD observada. Uma lista de parâmetros biofísicos $\Theta^h = \kappa, \gamma, \tau, \alpha, \rho$ está fornecida na tabela a seguir e um esquema do modelo hemodinâmico está mostrado na figura 1.10.

Tabela 1.2: *Priors* em parâmetros biofísicos (Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 2007).

Parâmetro	Descrição	<i>Prior</i> Media	Variância da <i>prior</i>
κ	Taxa de decaimento do sinal	0,65 por segundo	0,015
γ	Taxa de eliminação dependente do fluxo	0,41 por segundo	0,002
τ	Tempo de transito hemodinâmico	0,98 segundos	0,0568
α	Expoente de Grubb	0,32	0,0015
ρ	Fração de extração de oxigênio residual	0,34	0,0024

Figura 1.10: Arquitetura do modelo hemodinâmico para uma região. A atividade neuronal induz um sinal vasodilatador, dependente de atividade s , que aumenta o fluxo f . O fluxo causa mudanças no volume e deoxihemoglobina (v e q). Estes dois estados hemodinâmicos entram com saídas não lineares para dar a resposta BOLD observada y . Esta transformação de estados neurais z para resposta hemodinâmica y é codificada graficamente. Adaptada de (FRISTON, 2007).

Combinando os estados neuronal e hemodinâmico, $x = z, s, f, v, q$ nos fornece um modelo *forward* completo especificado pela equação de estado bilinear neuronal e as equações hemodinâmicas:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= f(x, u, \theta) \\ y &= g(x, \theta)\end{aligned}\quad (1.17)$$

Com parâmetros $\theta = \{\theta^c, \theta^h\}$. Para qualquer conjunto de parâmetros e entradas, a equação de estado pode ser integrada e passada através de saídas não lineares para dar a resposta predita $h(u, \theta)$. Esta integração pode ser feita de maneira bastante conveniente capitalizando a esparsidade das funções de estímulos empregadas em desenhos de IRMf. A integração da equação anterior é equivalente à convolução generalizada das entradas com o sistema de *kernels* de Volterra. Tais *kernels* são facilmente derivados da expansão de Volterra (BENDAT, 1990):

$$h_i(u, \theta) = \sum_k \int_0^t \dots \int_0^t k_i^k(\sigma_1, \dots, \sigma_k) u(t - \sigma_1), \dots, u(t - \sigma_k) d\sigma_1, \dots, d\sigma_k$$

$$k_i^k(\sigma_1, \dots, \sigma_k) = \frac{\partial^k y_i(t)}{\partial u(t - \sigma_1), \dots, \partial u(t - \sigma_k)} \quad (1.18)$$

Seja por diferenciação numérica ou analiticamente através de aproximações bilineares (FRISTON et al., 2003). k_i^k é o *kernel* de k -ésima ordem para a região i . Por simplicidade, a equação acima é para apenas uma entrada. Os *kernels* são simplesmente uma parametrização do modelo. Utilizaremos tais *kernels* para caracterizar as respostas de impulso regionais em níveis neuronal e hemodinâmico posteriormente.

O modelo dinâmico pode ser transformado em um modelo de probabilidade com a adição de erros ou efeitos confundidores $X(t)$ para fornecer $y = h(u, \theta) + X\beta + \varepsilon$. Aqui β são os coeficientes desconhecidos para confundidores. Nas equações 1.21 e 1.22, $X(t)$ envolve um conjunto de cossenos discretos de baixa-ordem, modelando *drifts* de baixa frequência e um termo constante. O modelo de probabilidade especifica $p(y|\theta, \beta; u) = N(h(u, \theta) + X\beta, \Sigma(\lambda))$, onde λ são alguns hiperparâmetros controlando a covariância dos erros $\Sigma(\lambda)$.

Para completar a especificação dos modelos generativos $p(y, \theta, \beta, u) = p(y|\theta, \beta; u)p(\theta)p(\beta)$, precisamos de informações prévias ou *priors* $p(\theta)$ e $p(\beta)$. Trataremos tais confundidores como efeitos fixos, o que significa que possuem *flat priors*. As *priors* dos parâmetros de acoplamento e de hemodinâmica

são descritas a seguir.

É evidente que valores de atividade neuronal não podem divergir exponencialmente para valores infinitos. Então, sabemos que na ausência de entradas, a dinâmica deve retornar ao seu modo estável. Utilizamos essa limitação para motivar uma *prior* simples no acoplamento de parâmetros que fazem valores muito altos e auto-excitação impossíveis. Tais *priors* impõem um limite superior probabilístico nos acoplamentos intrínsecos, impostos por *priors* gaussianas que garantem que seu maior expoente de Lyapunov seja impossível de ser maior que zero. A especificação de *priors* nas conexões é facilitada por uma reparametrização das matrizes de acoplamento e A B^j .

$$A \rightarrow e^\sigma A = \begin{bmatrix} -1 & a_{12} & \dots \\ a_{21} & -1 & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{bmatrix} \quad B^j \rightarrow e^\sigma B^j = e^\sigma \begin{bmatrix} b_{11}^j & b_{12}^j & \dots \\ b_{21}^j & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots \end{bmatrix} \quad (1.19)$$

Esta fatorização em um escalar não negativo e uma matriz de acoplamento normalizada torna os acoplamentos normalizados em adimensionais, tais forças de conexões entre regiões são relativas às suas próprias conexões. A partir de agora, lidaremos com parâmetros normalizados. Cada conexão possui uma densidade Gaussiana prévia com expectativa e variância nulas (FRISTON; PENNY, 2003):

$$C_a = \frac{l/(l-1)}{\phi(1-p)} \quad (1.20)$$

Onde ϕ é o inverso da distribuição cumulativa $\chi^2_{l(l-1)}$ e p é uma pequena probabilidade do sistema se tornar instável se todas as conexões forem iguais. Assim que o número de regiões l aumenta, a variância das *priors* diminui.

Priors nos parâmetros de acoplamento bilinear possuem a mesma forma (média e variância nulas) assim como os parâmetros de acoplamento intrínseco. Inversamente, *priors* nas influências de entradas extrínsecas não são escalares e são relativamente desinformativas com média e variância nulas.

Combinando as densidades das *priors* dos acoplamentos e dos parâmetros hemodinâmicos, podemos expressar a probabilidade das *priors* em termos de suas expectativas e covariâncias prévias $p(\Theta) = N(\eta_\Theta, C_\Theta)$. Tendo especificado as *priors*, podemos proceder com a estimação e inferência.

Seguindo abordagem descrita em (Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 2007), notamos:

$$\begin{aligned}
y - h(u, \eta_{\theta|y}) &\approx J\Delta\theta + X\beta + \varepsilon \\
&= [J, X] \begin{bmatrix} \Delta\theta \\ \beta \end{bmatrix} + \varepsilon \\
\Delta\theta &= \theta - \eta_{\theta|y}
\end{aligned} \tag{1.21}$$

Essa aproximação linear local entra em um esquema de expectativa-maximização (**EM**):

Até a convergência{

Passo – **E**

$$\begin{aligned}
J &= \frac{\partial h(\eta_{\theta|y})}{\partial \theta} \\
\bar{y} &= \begin{bmatrix} y - h(\eta_{\theta|y}) \\ \eta_{\theta} - \eta_{\theta|y} \end{bmatrix}, \bar{J} = \begin{bmatrix} J & X \\ 1 & 0 \end{bmatrix}, \bar{C}_{\varepsilon} = \begin{bmatrix} \sum \lambda_i Q_i & 0 \\ 0 & C_{\theta} \end{bmatrix} \\
C_{\theta|y} &= (\bar{J}^T \bar{C}_{\varepsilon}^{-1} \bar{J})^{-1} \\
\begin{bmatrix} \Delta\eta_{\theta|y} \\ \eta_{\beta|y} \end{bmatrix} &= C_{\theta|y} (\bar{J}^T \bar{C}_{\varepsilon}^{-1} \bar{y}) \\
\Delta\eta_{\theta|y} &\leftarrow \Delta\eta_{\theta|y} + \Delta\eta_{\theta|y}
\end{aligned}$$

Passo – **M**(1.22)

$$\begin{aligned}
P &= \bar{C}_{\varepsilon}^{-1} - \bar{C}_{\varepsilon}^{-1} \bar{J} C_{\theta|y} \bar{J}^T \bar{C}_{\varepsilon}^{-1} \\
\frac{\partial F}{\partial \lambda_i} &= -\frac{1}{2} \text{tr}\{P Q_i\} + \frac{1}{2} \bar{y}^T P^T Q_i P \bar{y} \\
\left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda_{ij}^2} \right\rangle &= -\frac{1}{2} \text{tr}\{P Q_i P Q_j\} \\
\lambda &\leftarrow \lambda - \left\langle \frac{\partial^2 F}{\partial \lambda^2} \right\rangle^{-1} \frac{\partial F}{\partial \lambda}
\end{aligned}$$

}

Tal equação nos permite estimar os momentos condicionais dos parâmetros de acoplamento (e parâmetros hemodinâmicos) mais os hiperparâmetros controlando erros, e representa uma análise de densidade de probabilidade sob considerações Gaussianas.

Em resumo, o esquema de estimação fornece a densidade posterior de

parâmetros Gaussianos aproximada $q(\theta) = N(\eta_{\theta|y}, C_{\theta|y})$ em termos de sua expectativa e covariância. Esta expectativa é também conhecida como um estimador máximo posterior ou MAP (do inglês *Maximum a Posteriori*). As probabilidades posteriores máximas são então utilizadas para inferência de qualquer parâmetro ou contraste de parâmetros $c^T \eta_{\theta|y}$, em particular excedendo um limiar de corte especificado γ .

$$p = \text{erf}\left(\frac{c^T \eta_{\theta|y} - \gamma}{\sqrt{c^T C_{\theta|y} c}}\right) \quad (1.23)$$

Erf é a distribuição normal acumulativa. Aqui, estamos concentrados nos parâmetros de acoplamento θ^c e, entre eles, nos termos bilineares. As unidades de tais parâmetros são Hz ou por segundo (ou adimensional se normalizado) e os limiares de corte são especificados como tal. Na modelagem dinâmica, parâmetros de acoplamento exercem o mesmo papel que as constantes de taxas em modelos cinéticos.

Finalmente, para especificar a estrutura de um modelo de sistema neural, são necessários: (i) quais áreas são elementos do sistema; (ii) quais conexões anatômicas existem; e (iii) quais entradas experimentais afetam a dinâmica do sistema, seja por evocar atividade em áreas específicas ou alterar a força de conexões específicas, e por onde estas entradas chegam ao sistema.

Uma questão chave é como testar hipóteses competitivas sobre a organização de um sistema. Dadas as medidas experimentais de um sistema de interesse, uma solução ideal é formalizar cada hipótese em termos de um modelo específico e utilizar um procedimento com modelo de seleção Bayesiano ou BMS (do inglês *Bayesian Model Selection*) que leva em conta tanto o modelo ajustado quanto a complexidade do modelo (PITT; MYUNG, 2002; PENNY et al., 2004; Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, 2007). Em princípio, a seleção de modelo pode se referir a qualquer aspecto do sistema, desde que modelos diferentes sejam comparados utilizando os mesmos dados.

Um problema genérico encontrado em qualquer tipo de modelagem é a questão da seleção do modelo: fornecidos alguns dados observados, qual de diversos modelos alternativos é o otimizado? O problema não é trivial porque a decisão não pode ser feita somente por comparar o ajuste relativo dos modelos competidores. É necessário também levar em conta a complexidade relativa dos modelos sendo expressa, por

exemplo, pelo número de parâmetros livres em cada modelo. É importante considerar a complexidade do modelo porque existe uma troca balanceada (*trade-off*) entre o modelo ajustado e a generalização (o quão bem o modelo explica diferentes conjuntos de dados que foram todos gerados pelos mesmos processos). Assim que o número de parâmetros livres aumenta, o ajuste do modelo aumenta monotonicamente, enquanto perto de certo ponto, a generalização do modelo decai. A razão para isso é o ajuste excessivo (*over-fitting*); um modelo cada vez mais complexo irá, em dado ponto, começar a ajustar ruído que é específico a um conjunto de dados e então se tornar menos generalizável ao longo de realização múltipla do mesmo processo generativo subjacente.

Assim sendo, a questão: “Qual é o modelo otimizado?” pode ser reformulada de maneira mais precisa como: “Qual é o modelo que representa o melhor balanço entre ajuste e complexidade?”. Em um contexto Bayesiano, a última questão pode ser endereçada comparando a evidência, $p(y|m)$, ou modelos diferentes. De acordo com o teorema de Bayes:

$$p(\theta|y, m) = \frac{p(y|\theta, m)p(\theta|m)}{p(y|m)} \quad (1.24)$$

A evidência do modelo pode ser considerada como uma constante de normalização para o produto da probabilidade dos dados e a probabilidade *prior* dos parâmetros, sendo assim:

$$p(y|m) = \int p(y|\theta, m) p(\theta|m) d\theta \quad (1.25)$$

Aqui, o número de parâmetros livres (assim como a forma funcional) é subsumido pela integração. Infelizmente, a integral não pode ser integrada analiticamente, logo, uma aproximação para a evidência do modelo é necessária.

No contexto do DCM, uma solução em potencial poderia ser utilizar a aproximação Laplaciana, ou seja, aproximar a evidência do modelo por uma Gaussiana que é centrada no seu modo. Como mostrado em (PENNY et al., 2004), isto produz a seguinte expressão para o logaritmo natural do modelo de evidência: $\eta_{\theta|y}$ denota a estimativa máxima *a posteriori* (MAP), $C_{\theta|y}$ é a covariância posterior dos parâmetros, C_ϵ é a covariância do erro, η_θ é a média prévia dos parâmetros, C_θ é a

covariância prévia e $h(u, \eta_{\theta|y})$ é a predição pelo modelo dado conhecidas as entradas experimentais u e a estimativa MAP $\eta_{\theta|y}$:

$$\begin{aligned}
\ln p(y|m) &= \text{acurácia}(m) - \text{complexidade}(m) \\
&= \left[-\frac{1}{2} \ln |C_\varepsilon| - \frac{1}{2} \varepsilon_y^T C_\varepsilon^{-1} \varepsilon_y \right] - \left[\frac{1}{2} \ln |C_\theta| - \frac{1}{2} \ln |C_{\theta|y}| + \frac{1}{2} \varepsilon_\theta^T C_\theta^{-1} \varepsilon_\theta \right] \quad (1.26) \\
\varepsilon_y &= y - h(u, \eta_{\theta|y}) \\
\varepsilon_\theta &= \eta_{\theta|y} - \eta_\theta
\end{aligned}$$

Esta expressão reflete o requerimento, como discutido acima, de que o modelo deveria representar o melhor compromisso entre ajuste (acurácia) e complexidade. Este termo de complexidade depende da densidade prévia, por exemplo, da covariância prévia das conexões intrínsecas. Isto é problemático no contexto do DCM para IRMf porque esta covariância prévia é definida em um estilo de modelo específico para garantir que a probabilidade de obter um sistema instável é pequena. Conseqüentemente, a comparação de modelos com diferentes números de conexões é confundida com uma comparação de diferentes *priors*. Aproximações alternativas ao modelo de evidência, que dependem menos das *priors*, são úteis para DCMs desse tipo.

Aproximações adequadas, que não dependem da densidade prévia, são oferecidas pelo critério de informação Bayesiano (BIC, do inglês *Bayesian Information Criterion*) e pelo critério de informação Akaike (AIC, do inglês *Akaike Information Criterion*), respectivamente. Como mostrado em (PENNY et al., 2004), para DCM tais aproximações são dadas por:

$$\begin{aligned}
BIC &= \text{acurácia}(m) - \frac{p_\theta}{2} n \\
AIC &= \text{acurácia}(m) - p_\theta \quad (1.27)
\end{aligned}$$

Onde p_θ é o número de parâmetros e n de pontos de dados (*scans*). Comparando os termos de complexidade de BIC e AIC, BIC paga uma penalidade mais pesada do que AIC uma vez que lida com oito ou mais varreduras ou *scans*:

$$\frac{d_\theta}{2} \ln n > p_\theta \Rightarrow n > e^2 \approx 7.39 \quad (1.28)$$

Sendo assim, BIC estará mais inclinado para modelos mais simples, enquanto AIC estará para modelos mais complexos. Isto pode levar a um desacordo entre as duas aproximações acerca de qual modelo deve ser favorecido. Adotaremos a convenção de que, para qualquer par de modelos m_i e m_j , um modelo é selecionado se, e somente se AIC e BIC concordarem; tal decisão é então baseada na aproximação dada pelo pequeno fator de Bayes (BF):

$$BF_{ij} = \frac{p(y|m_i)}{p(y|m_j)} \quad (1.29)$$

Raftery sugere a interpretação de fatores de Bayes como fornecendo fraca ($BF < 3$), positiva ($3 \leq BF < 20$), forte ($20 \leq BF < 150$) ou muito forte ($BF \geq 150$) evidência por preferir um modelo sobre outro (RAFTERY, 1995).

2. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS

Muitas operações cognitivas requerem velocidade de processamento de informação (VPI) suficiente para ser executada dentro do prazo permitido. A velocidade de processamento da informação é frequentemente prejudicada em doenças ou lesões cerebrais tais como traumatismo crânio encefálico, doença de Parkinson, depressão, demência e esclerose múltipla (EM). A importância de compreender os déficits de VPI e o desenvolvimento de programas efetivos de reabilitação é, portanto, crítico. Testes cognitivos podem servir como um meio relativamente simples de medir a velocidade de processamento e compreender a natureza do déficit de atenção associado. Devido à sua alta validade preditiva e à sua fácil administração, o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) é um dos testes clínicos mais amplamente utilizados para a avaliação cognitiva de pacientes com menor velocidade de processamento da informação. No entanto, além de avaliar a presença e gravidade de seus déficits, é interessante determinar as regiões cerebrais responsáveis pelas funções citadas acima e sua integração. Devido à sua não invasividade e ao seu bom nível de confiabilidade, a técnica de Imagem de Ressonância Magnética Funcional Dependente do Nível de Oxigenação no Sangue (BOLD-fMRI) é a ferramenta mais apropriada para esse fim.

Portanto, o objetivo principal do presente estudo foi o mapeamento funcional cerebral de VPI durante o desempenho de uma tarefa (SDMT) adaptada para o ambiente da ressonância em um grupo de voluntários saudáveis jovens. Assim, os objetivos específicos foram:

- Realizar uma revisão sistemática sobre a adaptação do SDMT ao ambiente de ressonância magnética e uma meta-análise para determinar as regiões mais prováveis de estarem relacionadas a essa tarefa;
- Adaptar o teste neuropsicológico citado acima para ser aplicado durante a aquisição de imagens funcionais por ressonância magnética com o mínimo de alterações em relação ao modelo original;
- Determinar as regiões cerebrais que apresentam resposta hemodinâmica durante a realização da tarefa;
- Estudar e aplicar diferentes métodos de análise dos dados no intuito de desenvolver metodologia adequada para avaliação da integração funcional;

- Avaliar a conectividade efetiva entre as regiões cerebrais obtidas pela realização da tarefa;
- Correlacionar os parâmetros obtidos pela técnica de IRMf com os escores obtidos a partir da avaliação neuropsicológica fora da máquina de ressonância magnética.

3. REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Muitas operações cognitivas requerem velocidade de processamento de informação (VPI) suficiente para ser executada dentro do prazo permitido; velocidade de processamento retardada geralmente está subjacente a déficits atencionais. A velocidade de processamento da informação é frequentemente prejudicada em doenças ou lesões cerebrais. A desaceleração no tempo de resposta é particularmente evidente em pacientes com traumatismo crânio encefálico, doença de Parkinson, depressão, demência e esclerose múltipla (EM).

A importância de compreender os déficits de VPI e o desenvolvimento de programas efetivos de reabilitação é, portanto, crítico. Testes cognitivos podem servir como um meio relativamente simples de medir a velocidade de processamento e compreender a natureza do déficit de atenção associado. Devido à sua alta validade preditiva e à sua fácil administração, o *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT) é um dos testes clínicos mais amplamente utilizados para a avaliação cognitiva de pacientes com menor velocidade de processamento da informação. No entanto, além de avaliar a presença e gravidade de seus déficits, é interessante determinar as regiões cerebrais responsáveis pelas funções citadas acima e sua integração. Devido à sua não invasividade e ao seu bom nível de confiabilidade, a técnica de Imagem de Ressonância Magnética Funcional Dependente do Nível de Oxigenação no Sangue (BOLD-fMRI) é a ferramenta mais apropriada para esse fim.

Logo, nesta revisão, buscamos mostrar os resultados dos estudos envolvendo a adaptação do SDMT no ambiente de ressonância magnética, bem como para obter as áreas cerebrais associadas ao desempenho da tarefa com um estudo de meta-análise com o intuito de utiliza-las em análises de conectividade funcional com dados empíricos de ressonância magnética funcional.

METODOLOGIA

A revisão sistemática foi iniciada com o preenchimento da folha de trabalho PICOS (PICOS *worksheet*) (Centre for reviews and dissemination. Systematic Reviews: CRD's Guidance for Undertaking Reviews in Health Care. York: University of York; 2006) de forma a delinear os parâmetros deste estudo. Os parâmetros descritos incluem

a pergunta principal de nosso estudo, palavras-chave na busca de dados, critérios de inclusão e exclusão e banco de dados a serem utilizados.

A pergunta principal do nosso estudo foi definida como: quais são as regiões cerebrais associadas à realização da tarefa de velocidade de processamento da informação por SDMT adaptado ao ambiente da ressonância magnética. Para respondê-la, uma busca online nos bancos de dados *PubMed*, *Scopus*, *Ovid* e *ISI Web of Knowledge*, *Scientific Eletronic Library on line (Scielo)* foi realizada considerando todas as combinações com pelo menos dois dos seguintes termos: *symbol digit modalities test*, *functional magnetic resonance imaging* e *information processing speed*. Os critérios de inclusão foram estudos publicados entre 1990 a 2017, com grupos de ambos os sexos, idade entre 18-35 (jovens adultos) e 35-55 (adultos maduros) anos, utilização de técnicas de IRMf, adaptação do SDMT, regiões cerebrais associadas à realização do teste, as coordenadas das regiões e o espaço padrão (podendo ser Talairach ou MNI).

Trinta e três artigos foram identificados e submetidos para um comitê composto pelo autor e sua orientadora para que analisassem criticamente o conteúdo de maneira independente, de forma a entrarem em consenso sobre quais artigos fariam parte da análise final (Figura 3.1). Nove artigos foram selecionados, dos quais cinco realizaram uma versão modificada do SDMT (mSDMT), um comparou os resultados da adaptação entre os testes SDMT e PASAT (*Paced Auditory Serial Addition Test*) (AUDOIN et al., 2003; AU DUONG et al., 2005; FORN et al., 2006), e o restante adaptou o SDMT de maneira mais fiel possível ao teste original ao ambiente da ressonância. Embora alterações no teste original tenham apresentado padrões de ativação cerebrais distintos, consideramos as duas formas adaptadas (SDMT e mSDMT) de maneira a avaliar as vantagens e desvantagens de se utilizar um ou outro método, considerando a aplicação clínica e os prováveis resultados provenientes de cada um. A caracterização destes artigos está detalhada na Tabela 3.1.

Figura 3.1: Fluxograma do processo de seleção dos estudos.

Vinte e três artigos foram excluídos da análise: dois por se tratarem de estudos realizados no estado de repouso, ou seja, sem aplicação de tarefas; cinco por não utilizarem técnicas de IRM; cinco por serem artigos de revisão e dez por utilizarem tarefas distintas à do SDMT ou SDMT modificado, embora façam parte da avaliação de pacientes com EM.

A revisão foi dividida em três partes: na primeira apresentamos e discutimos as motivações e a metodologia utilizada para adaptação do SDMT no contexto da RM, analisando os benefícios de se utilizar ou não uma versão modificada; a segunda parte analisa os resultados dos mapas de ativações, considerando o número da amostra, os limiares p de correção para comparações múltiplas, o espaço padrão utilizado e as coordenadas das regiões de interesse; na terceira parte mostramos os resultados da meta análise envolvendo os artigos citados, discutindo as funções das regiões obtidas e refletindo seus papéis na rede principal da velocidade de processamento da informação durante a realização do SDMT.

Tabela 3.1: Estudos de neuroimagem funcional incluídos na revisão sistemática.

Estudo	Revista	Ano de Publicação	Título	Número de controles (idade*)	Tarefa
Forn <i>et al.</i>	<i>Neuroscience Letters</i>	2009	<i>A Symbol Digit Modalities Test version suitable for functional MRI studies</i>	18 destros (33±6)	SDMT
Forn <i>et al.</i>	<i>Experimental Brain</i>	2013	<i>Analysis of “task-positive” and “task-negative” functional networks during the performance of the Symbol Digit Modalities Test in patients at presentation with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis</i>	15 destros (32±7)	SDMT
Forn <i>et al.</i>	<i>Brain and Cognition</i>	2013	<i>Task-load manipulation in the Symbol Digit Modalities Test: An alternative measure of information processing speed</i>	17 destros (32±6)	SDMT
Forn <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology</i>	2011	<i>Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test</i>	17 destros (33±6)	PASAT e SDMT
Genova <i>et al.</i>	<i>Journal of the International Neuropsychological Society</i>	2009	<i>Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging.</i>	17 destros	mSDMT
Leavitt <i>et al.</i>	<i>Multiple Sclerosis Journal</i>	2012	<i>Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis</i>	17 destros (22-55 anos)	mSDMT
Gawryluk <i>et al.</i>	<i>Frontiers in Human</i>	2014	<i>Functional MRI activation in white matter during the Symbol Digit Modalities Test</i>	17 (15 destros e 2 canhotos) (27±3)	mSDMT
Akbar <i>et al.</i>	<i>Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology</i>	2016	<i>Brain activation patterns and cognitive processing speed in patients with pediatric-onset multiple sclerosis</i>	16 (14-24 anos)	mSDMT
Dobryakova <i>et al.</i>	<i>Journal of the International Neuropsychological Society</i>	2016	<i>Altered Effective Connectivity during a Processing Speed Task in Individuals with Multiple Sclerosis</i>	16 (41±11)	mSDMT
Fittipaldi-Marquez <i>et al.</i>	<i>Neurodegenerative Diseases</i>	2017	<i>Exploring Neural Efficiency in Multiple Sclerosis Patients during the Symbol Digit Modalities Test: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study</i>	17 destros (32 ±6)	SDMT

* media ± desvio padrão

3.1. RESULTADOS

3.1.1. PARTICIPANTES E AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Em Forn e colaboradores, 18 voluntários saudáveis destros (10 mulheres) com idade média de 32,5 anos (DP = 6,2) e média de 14,5 anos (DP = 2,3) de escolaridade participaram do estudo (FORN et al., 2009). Participantes reportaram acuidade visual normal ou corrigida para a normalidade e nenhum histórico de deficiências médicas. Em 2013, 18 pacientes destros com CIS sugerindo EM foram recrutados (FORN; ROCCA; et al., 2013). Todos os pacientes foram avaliados neurologicamente, neuropsicologicamente e radiologicamente dentro de 3 meses a partir do primeiro episódio clínico. 15 indivíduos saudáveis pareados em idade e sexo sem histórico de doenças neurológicas ou psiquiátricas participaram como controles saudáveis. No mesmo ano outro estudo incluiu 19 participantes controles saudáveis destros (7 mulheres) com idade média de 31,78 anos (DP = 6,16) e média de 13,47 anos (DP = 2,84) de escolaridade (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013).

Em 2011 o estudo de Forn e colaboradores incluiu 17 participantes controles saudáveis destros (10 mulheres) com idade média de 32,76 anos (DP = 6,35) e média de 14,53 (DP = 2,4) anos de escolaridade (FORN et al., 2011). Em todos os casos, antes da aquisição das IRMf, todos os participantes foram avaliados fora do scanner utilizando uma versão oral do SDMT (SMITH, 1982). Além disso, foram também avaliados com o PASAT.

Outros dois estudos tiveram no total 33 participantes destros em sua pesquisa: 17 participantes considerados controles saudáveis e 16 participantes com EM (GENOVA et al., 2009); (LEAVITT et al., 2012)). Uma bateria de testes neuropsicológicos foi administrada em cada paciente para acessar funções cognitivas comuns conhecidas por serem prejudicadas em indivíduos com EM, tais como velocidade de processamento (avaliada pela versão oral do SDMT), assim como aprendizagem e memória, e inteligência em geral.

Gawryluk e colaboradores recrutaram 17 controles saudáveis (9 mulheres), sendo 15 destros e 2 canhotos, com idade média de 27,23 anos (DP = 3,36) (GAWRYLUK et al., 2014). Em 2016, vinte e três pacientes com EM de início pediátrico (menores de 18 anos no momento do primeiro ataque de EM, todos cumprindo os critérios atuais de diagnóstico de EM) e 19 indivíduos saudáveis pareados em idade e sexo foram recrutados (AKBAR et al., 2016). Três pacientes com EM e três indivíduos saudáveis foram excluídos devido a artefato do scanner ou movimento excessivo (movimento 1,5 mm), resultando em uma amostra final de 20 EM e 16

participantes controles saudáveis. Todos os sujeitos passaram por uma bateria de testes, que incluiu uma versão oral do SDMT (Smith, 1982).

Dobryakova e colaboradores incluíram em seu estudo 18 controles saudáveis e 21 indivíduos com EM (DOBRYAKOVA et al., 2016). No grupo com EM, 16 participantes foram diagnosticados com EM Surto-Remissão (RRMS), três com EM Secundariamente Progressiva (SPMS) e um com EM Primariamente Progressiva (PPMS). Participantes com EM e desempenho no SDMT muito abaixo dos dados normativos registrados (PARMENTER et al., 2010) foram considerados com tendo “danos na velocidade de processamento” ou “*Processing Speed (PS) impairment*”, enquanto o restante foi chamado de grupo com “velocidade de processamento intacta” ou “*PS intact group*”.

A pontuação média dos controles saudáveis para versão clínica do SDMT (realizada fora do scanner) foi maior que a dos pacientes em diversos estudos (GENOVA et al., 2009; FORN et al., 2011; DOBRYAKOVA et al., 2016).

Em todos os casos a assinatura do termo de consentimento por todos os sujeitos participantes foi necessária, assim como aprovação da pesquisa pelo Comitê de ética da instituição participante.

3.1.2. DÉFICITS COGNITIVOS EM EM

Leavitt et al. (2012) descrevem que cerca de 50 a 65% dos indivíduos afetados pela EM apresentam sintomas cognitivos, sendo a velocidade de processamento da informação uma das primordialmente afetadas. Dobryakov et al. (2016) aumentam essa estatística para cerca de 43 a 70% da população com EM, afirmando que déficits na velocidade de processamento, definida como “quantidade de tempo requerida para processar um conjunto de informações ou a quantidade de informação que pode ser processada em uma certa unidade de tempo” (CHIARAVALLLOTI et al., 2013), como predominantes nos pacientes com EM, podendo afetar a memória de trabalho, aprendizagem e memória, e funções cognitivas.

Em subgrupos específicos, Akbar e colaboradores confirmam tais descrições na população jovem afetada pela EM (AKBAR et al., 2016), enquanto Forn e colaboradores indicam que déficits cognitivos em pacientes com CIS sugerem alto risco de evolução para EM definitiva, principalmente em casos de danos nas redes de atenção e memória de trabalho, que envolvem velocidade de processamento (FORN; ROCCA;

et al., 2013). Tais déficits contribuem para uma pior qualidade de vida, incluindo a habilidade para trabalhar, se divertir e manter relações sociais e familiares, como mencionado em (FORN et al., 2009).

Já Gawryluk e colaboradores focam em estudar doenças ou danos na substância branca (GAWRYLUK et al., 2014). Para aplicação clínica, deixam claro dois critérios para a pesquisa: (1) estar relacionada com testes clínicos bem conhecidos e (2) ser demonstrável em nível individual. Em relação ao primeiro critério, testes neuropsicológicos têm mostrado que pacientes com doenças na substância branca, como os de EM, apresentam danos nas medidas de atenção, memória e funções executivas. Por outro lado, o déficit cognitivo mais comum associado com desordens da substância cinzenta ocorre em medidas de velocidade de processamento da informação (HOFFMANN et al., 2007; ROGERS; PANEGYRES, 2007; CHIARAVALLOTI; DELUCA, 2008; SMITH et al., 2011).

Considerando o quanto déficits afetam a vida dos indivíduos, Forn e colaboradores sugerem que a detecção precoce e o monitoramento dos problemas cognitivos podem ser importante na prática clínica para habilitar intervenções terapêuticas ou prevenir o declínio cognitivo (FORN et al., 2011), tendo todos os artigos citado o SDMT como ferramenta de detecção e monitoramento de déficits em velocidade de processamento da informação em pacientes com EM.

Forn e colaboradores relatam que o estudo da velocidade de processamento da informação utilizando técnicas de neuroimagem não é uma tarefa fácil, pois trata-se de uma função cognitiva subjacente a outras funções tais como memória de trabalho e atenção (RYPMA; PRABHAKARAN, 2009). Logo, não podemos estudar a velocidade de processamento da informação simplesmente pela ativação das áreas individuais que a compõem, mas sim o padrão de conectividade entre elas (FRISTON, 1994; AU DUONG et al., 2005). Como existem interações entre a velocidade de processamento e quase toda função cognitiva, a tarefa utilizada para seu estudo deve ser simples e ser minimamente influenciada pelos outros processos cognitivos que exigem altas demandas cognitivas. Neste ponto, o SDMT torna-se ideal, pois é uma tarefa simples e robusta e sua execução não permite a utilização de estratégias alternativas como as requisitadas em outras tarefas relacionadas a memória de trabalho. Trata-se de uma vantagem, pois além de simplificar a tarefa facilita a interpretação dos mapas de ativação provenientes da execução da tarefa. De maneira mais simples, ao contrário de outras tarefas complexas (CIFELLI; MATTHEWS, 2002; RYPMA; PRABHAKARAN,

2009), as diferenças individuais ou entre grupos no padrão de ativação cerebral associadas à execução do SDMT dependerão apenas da velocidade de processamento e não no uso de estratégias alternativas.

3.1.3. ADAPTAÇÃO DO SDMT AO AMBIENTE DA RM

O SDMT é uma tarefa cognitiva desenvolvida por Smith (Smith, 1982), consistindo de uma folha de papel com, no topo, uma sequência de nove símbolos e nove números correspondentes (chave de resposta). A sequência de tarefa consiste de uma série de símbolos, cada um com um espaço em branco entre eles. Dentro de um tempo limite de 90 segundos ao sujeito é requerido que, consultando a chave se necessário, insira números associados com os símbolos. O teste pode ser administrado tanto na versão escrita quanto oral.

Forn e colaboradores desenharam um paradigma em bloco, constituído por 12 blocos de 30 segundos cada, sendo que 6 blocos, em que é apresentada a tarefa referente ao teste, são intercalados por 6 blocos de controle (FORN et al., 2009). A tarefa consistiu em associar números a símbolos a partir da “chave de resposta”, conforme o teste original. Para isso, durante os blocos de tarefa, um símbolo foi apresentado a cada 2 segundos, totalizando 15 símbolos por bloco, e o participante deveria dizer o número correspondente ao símbolo apresentado. Durante os períodos de controle, um número foi apresentado a cada 2 segundos, totalizando 15 números por bloco, e o participante deveria dizer o número apresentado (Figura 3.2a). Para evitar um possível efeito de memorização, a chave contendo a correspondência número-símbolo foi alterada após os seis primeiros blocos. Isto é, uma associação diferente entre os mesmos números e símbolos foi empregada nos últimos seis blocos. Esta estratégia provou ser efetiva em prevenir efeitos de memorização em um estudo prévio similar (DELUCA et al., 2008). Adaptação similar foi realizada por Forn e colaboradores em dois estudos (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013)(FORN et al., 2011), sendo que antes da SDMT-IRMf ser realizada, todos os sujeitos foram treinados em uma sessão prática de 10 minutos, que incluiu estímulos diferentes daqueles apresentados durante a condição experimental.

Forn e colaboradores também variaram a taxa de apresentação do estímulo utilizando três intervalos diferentes entre os estímulos para aumentar a demanda no processamento da informação e, então, analisar padrões de conectividade para ressaltar

interconexões entre regiões cerebrais durante a execução do SDMT para cada intervalo (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013). A hipótese era que intervalos mais curtos deveriam requerer a participação de redes cerebrais mais específicas do que intervalos maiores. Como tarefas que engajam redes de atenção frontoparietal requerem rápida transferência de informação entre estes dois lobos e são de fato mais específicas para avaliar os processos de velocidade de processamento da informação, eles esperavam que diferenças observadas no padrão de conectividade ao realizar o SDMT em diferentes intervalos deveriam ser especialmente notáveis nesses circuitos específicos. Sua versão adaptada do SDMT consistiu de um paradigma em bloco com *duas rodadas* (SDMT A e B), cada uma contendo 12 blocos de 30 segundos (6 para condição controle e 6 para tarefa de ativação), apresentados alternadamente. O SDMT A consistiu de 4 blocos de intervalos de 1,5 s (dois para condição controle e dois para tarefa de ativação), quatro blocos de intervalos de 2 s e quatro blocos de intervalos de 2,5 s. Para o SDMT A, as condições com diferentes intervalos foram apresentadas alternadamente (1,5-2-2,5-1,5-2-2,5 s). O SDMT B teve os blocos apresentados de maneira inversa (2,5-2-1,5-2-2,5 s). As *duas rodadas* (A e B) foram apresentadas alternadamente para os dois participantes. A tarefa foi adaptada de (FORN et al., 2009). Fittipaldi-Marquez e colegas aplicaram a mesma metodologia, correlacionando os resultados com os escores da avaliação neuropsicológica para avaliação da eficiência neural (FITTIPALDI-MÁRQUEZ et al., 2017).

Em 2009 foi utilizada a versão modificada do SDMT (mSDMT) (GENOVA et al., 2009). Nela, o painel visualizado continha a chave similar à do SDMT, diferenciando-se pela presença, abaixo da chave, de um dígito e um símbolo (Figura 3.2b). Ao sujeito era requerido que determinasse se o par apresentado combinava com qualquer um dos pares correspondentes da chave acima e, então, respondesse “*match*” ou “*no match*” pressionando a tecla direita ou esquerda, respectivamente, de um *mouse*. Sujeitos eram instruídos a responderem o mais rápido possível, errando o mínimo possível. Houve um tempo de 6 s para responder a cada estímulo apresentado, que era o tempo em que o estímulo permanecia na tela. Para minimizar efeitos de aprendizagem e carga de memória de trabalho, os nove pares da chave mudavam em cada apresentação, então os mesmos símbolos não apareciam com os mesmos números. Tanto a chave quanto o par do teste apareciam simultaneamente na tela, reduzindo esforços da memória de trabalho. Em adição, a tarefa não exigiu manipulação mental de informações de estímulo, eliminando virtualmente o componente executivo central da

memória de trabalho na conclusão do mSDMT. Foi utilizado um paradigma evento-relacionado para IRMf. Para todos os sujeitos, houve quatro ensaios; cada ensaio durou 7 min 48 s e continha 225 repetições, para um tempo de tarefa total de 31,2 min. Em suma, houve um total de 256 'eventos' em que os indivíduos respondiam a estímulos. Após cada evento, houve um intervalo entre ensaios variável com duração de 0, 4, 8 ou 12 s. O tempo de resposta e a precisão de cada resposta foram registrados. Somente os eventos nos quais as respostas corretas foram dadas foram incluídos nas análises das imagens.

Outros dois estudos, que estavam interessados em examinar quais diferenças no padrão de conectividade neuronal poderiam ser detectadas em indivíduos com EM comparados com controles quando do desempenho do mSDMT, utilizaram metodologia semelhante (LEAVITT et al., 2012); (GAWRYLUK et al., 2014). Dobryakova e colaboradores diminuíram o tempo de resposta de 6 para 3,5 s em comparação aos outros estudos e utilizaram 4 blocos, cada um durando 7 minutos e cada um composto por 55 sessões (DOBRYAKOVA et al., 2016). Já em Akbar e colaboradores foi utilizado o paradigma evento-relacionado pelo qual os estímulos são apresentados por 4 s, seguido por um intervalo interestímulo variável de 0, 4, 8 ou 12 s. Houve um total de 52 ensaios para uma duração de 5 min (AKBAR et al., 2016).

Figura 3.2: (a) SDMT. (b) SDMT modificado.

Antes da conclusão da tarefa no scanner, foi dada a prática de assegurar a familiaridade e a capacidade da tarefa, ou seja, assegurar que os voluntários não tivessem comprometimento visual ou motor significativo para impedir o desempenho.

3.1.4. ÁREAS ATIVADAS

3.1.4.1. SDMT

Forn e colaboradores relataram que a adaptação do SDMT estava associada ao aumento da atividade de diversas porções dos lobos frontal, parietal e occipital (FORN et al., 2009). A maioria dessas áreas demonstrou uma ativação similar em ambos os hemisférios. Mais especificamente, os maiores níveis de atividade foram observados nas áreas posteriores, especificamente no córtex occipital bilateral e no cúneo. Adicionalmente, áreas do parietal inferior e frontais médias e inferiores também foram ativadas. Finalmente, ativações bilaterais também foram observadas no núcleo caudal e no cerebelo.

No estudo de 2013, ambos os grupos apresentaram ativação de diversas regiões dos lobos frontal e parietal, incluindo o giro frontal médio bilateral (FORN; ROCCA; et al., 2013). Ativações associadas positivamente com a tarefa não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos. Já as ativações relacionadas negativamente à tarefa foram observadas bilateralmente no giro frontal medial, giro cingulado anterior e posterior e o pré-cúneo em ambos os grupos. A comparação entre grupos mostrou que pacientes com CIS possuem uma desativação mais significativa no giro cingulado posterior direito.

Em outro estudo de 2013, em todas as condições, as ativações foram observadas na rede frontoparietal (FPN, *Frontoparietal Network*), que foi relatada em estudos anteriores (GENOVA et al., 2009);(RYPMA et al., 2006), e no córtex occipital para todos os diferentes intervalos entre estímulos do SDMT (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013). Como esperado, o intervalo de 1,5 s recrutou mais áreas frontais do que os outros (2 e 2,5 s). Comparado com o intervalo de 2 s, o de 1,5 s mostrou mais ativação no pré-SMA. Comparado com o intervalo de 2,5 s, o de 1,5 s não só recrutou mais do pré-SMA e giro pré-central esquerdo, mas também o pré-cúneo bilateral, giro parietal superior, giro occipital bilateral e cerebelo direito. Finalmente, a condição de 2 s ativou o pré-cúneo bilateral, o giro parietal superior bilateral e o giro occipital esquerdo mais do que a condição de 2,5 s.

Em 2011, Forn e colaboradores mostraram que ambas as tarefas experimentais (SDMT e PASAT) recrutam as áreas frontal, parietal e cerebelar (FORN et al., 2011). A tarefa do PASAT mostrou clusters significativos nas áreas frontais, especificamente no giro frontal médio e inferior, enquanto que o SDMT apresentou ativações robustas no córtex occipital bilateral. As ativações nas áreas anteriores durante o SDMT foram significativas no giro frontal médio. Além disso, ambas as tarefas também ativaram as áreas parietais, o pré-cúneo esquerdo e o lobo parietal superior, enquanto o lobo parietal inferior esquerdo só foi ativado ao executar PASAT.

3.1.4.2. **MSDMT**

Em Genova e colaboradores, embora ambos apresentassem ativação similar envolvendo o giro pré-central e o córtex occipital, o grupo com EM apresentou de maneira significativamente menor atividade cerebral do que os controles saudáveis em regiões frontais e parietais bilaterais. Enquanto no grupo controle a velocidade de

processamento foi mediada pelas regiões frontal e parietal, assim como pelo cerebelo e tálamo; no grupo com EM a velocidade de processamento foi mediada pela ínsula, pelo tálamo e pelo cíngulo anterior (GENOVA et al., 2009).

Em Leavitt e colaboradores foi realizado um estudo de conectividade efetiva através da análise de causalidade de Granger (GCA, *Granger Causality Analysis*) (LEAVITT et al., 2012). Foram utilizadas regiões sementes, escolhidas a partir de regiões de interesse (ROIs, *Regions of Interest*), nas quais foram observadas ativações durante a realização da tarefa considerando os dois hemisférios: córtex pré-frontal dorsal (DPFC; BA 9), Posterior (BA 46) e Ventral (VPFC, BA 44), e córtex parietal (BA 40). Notaram-se conexões no córtex frontal bilateralmente no grupo com EM que não estavam presentes no grupo saudável. Uma área notável foi a BA 46, já que no grupo com EM sete conexões eram originadas nesta região contra apenas duas do grupo saudável. Outra área interessante foi a BA 9, em que o número total de ligações terminadas ou originadas nela, tanto à esquerda quanto à direita, foi de 10 para o grupo clínico e de 6 para o grupo controle.

Em Gawryluk e colaboradores, houve ativação na substância branca em 88% dos participantes, no corpo caloso (anterior e/ou posterior) ou cápsula interna (esquerda/direita). Ativação foi observada em nível individual nas regiões occipital, parietal, temporal e frontal (incluindo regiões associadas com estimulação visual e ativação motora) assim como no cerebelo (GAWRYLUK et al., 2014).

Em Akbar e colaboradores, ambos os grupos demonstraram ativação bilateral no córtex occipital, no giro pré-central e no tálamo. O grupo controle apresentou maior ativação no giro frontal medial direito em comparação ao grupo clínico (AKBAR et al., 2016).

E em Dobryakova e colaboradores, as regiões ativadas durante o desempenho do mSDMT em indivíduos saudáveis incluíram áreas da região frontoparietal. Já para a análise de conectividade efetiva foram observadas no grupo controle cinco conexões direcionadas entre as regiões da rede frontoparietal. Essa análise para o grupo com prejuízos na velocidade de processamento apresentou diferenças na direção das conexões quando comparado com o grupo controle. Já o grupo com velocidade de processamento intacta mostrou algumas conexões em comum tanto com o grupo controle quanto com o grupo com prejuízos na velocidade de processamento (DOBRYAKOVA et al., 2016).

3.1.5. CONCLUSÕES: SDMT E IMAGENS FUNCIONAIS EM EM

Atualmente, o SDMT é utilizado para acessar danos cognitivos em uma ampla gama de desordens neuropsiquiátricas e neurológicas, especialmente EM. Além disso, SDMT tem sido incluído como parte de diferentes baterias neuropsicológicas especialmente designadas para avaliar déficits cognitivos nessa população clínica. Mais ainda, estudos recentes têm observado que escores SDMT estão altamente correlacionados às medições oriundas de IRM de pacientes com EM. Forn e colaboradores indicam que estudos com IRMf têm avaliado tarefas cognitivas que engajam redes de atenção/memória de trabalho a fim de detectar diferenças na extensão e distribuição de ativações cerebrais entre controles saudáveis e pacientes com EM ou CIS (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013). Tais estudos revelaram que pacientes preservados cognitivamente tendem a mostrar o aumento no recrutamento de diversas regiões cerebrais das redes de atenção/memória de trabalho, assim como conectividade mais forte entre essas regiões (AUDOIN et al., 2003, 2005, FORN et al., 2006, 2007, 2012).

Em 2013 eles complementam as informações dizendo que recentemente o SDMT se tornou amplamente popular na avaliação cognitiva de pacientes com EM devido à sua sensibilidade em medir duas funções cognitivas tipicamente afetadas nesta população clínica: atenção seletiva e velocidade de processamento da informação (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013). Ainda, de acordo com os critérios de Gawryluk e colaboradores (GAWRYLUK et al., 2014), o SDMT é um teste amplamente utilizado, pois fornece uma medida robusta e sensível aos danos cognitivos em desordens também da substância branca. Estudos anteriores têm adaptado o SDMT para o ambiente da IRMf, com resultados indicando maior ativação no corpo caloso anterior e na cápsula interna para indivíduos saudáveis controles em comparação com pacientes EM, ambas regiões consistentemente relacionadas às demandas da tarefa.

Akbar e colaboradores relatam que a utilização de uma versão computadorizada do SDMT em IRMf apresentou resultados esperados de acordo com a versão tradicional em papel do teste. Ou seja, adultos com EM testados utilizando SDMT-IRMf apresentaram velocidade de processamento mais lenta do que indivíduos saudáveis. Além disso, a análise de padrões mostrou anormalidades do padrão de ativação regional e o aumento no número de conexões funcionais em relação aos sujeitos saudáveis. Pacientes com EM adultos que tiveram pior desempenho no SDMT-IRMf também

demonstraram maior conectividade frontal, sugerindo funcionamento ineficiente e requerimento de maior uso de reservas cognitivas (AKBAR et al., 2016).

Além da versão original do SDMT, outra versão, modificada (mSDMT) foi adaptada para o uso em estudos com IRMf. Enquanto as versões são diferentes, por exemplo, mSDMT e paradigma evento-relacionado vs. SDMT e paradigma em blocos (FORN et al., 2009; GENOVA et al., 2009), os estudos têm apresentado resultados similares. O mSDMT ativa as regiões occipitais, lóbulo parietal inferior (IPL; BA 40), giro fusiforme (BA 37), giro temporal medial (BA 39), área motora suplementar (SMA; BA 6) e áreas de controle atencional do córtex pré-frontal (PFC; BA9, BA24).

Em 2012, Leavitt utilizaram o mSDMT, também citado como uma tarefa que tem sido mostrada ser altamente sensível a danos na velocidade de processamento em EM e também tem sido identificado como a medida mais sensível de danos cognitivos na bateria de exames em EM conhecida como *Minimal Assessment of Cognitive Function* (LEAVITT et al., 2012). Em estudo anterior, encontraram que pacientes com EM mostrou menor ativação do que controles em áreas incluindo frontal bilateral e regiões parietais quando da realização do teste no scanner, sugerindo que participantes com EM utilizam mecanismos neurais diferentes dos controles saudáveis durante desempenho do mSDMT (GENOVA et al., 2009).

Dobryakova e colaboradores relatam que, como a EM afeta o SNC de maneira difusa, é importante examinar como as regiões dentro das redes neurais interagem entre si ao invés de focar apenas no mapeamento de áreas individuais quando da realização do SDMT/mSDMT dentro do scanner (DOBRYAKOVA et al., 2016). Para examinar interações entre regiões neurais pode se utilizar métodos de conectividade funcional e conectividade efetiva.

Em síntese, o uso de IRMf-SDMT tem sido focado em estudar quais as regiões ativadas durante o desempenho do SDMT dentro do scanner, fornecendo padrões de ativação que difiram grupos saudáveis de pacientes com EM. Também se notou a importância de estudar as interações entre as regiões neurais ativadas através de análises de conectividade efetiva, justificando tal fato pela maneira difusa com a qual a EM afeta o SNC dos pacientes.

3.1.6. META-ANÁLISE

De forma a identificar as regiões que estão relacionadas de maneira robusta com o desempenho do SDMT para exercer a função velocidade de processamento da informação, realizamos uma meta-análise de 6 estudos de neuroimagem funcional publicados entre 1990 e 2016, que estão na Tabela 3.1. Excluimos três estudos pois não reportaram as coordenadas das regiões ativadas (Leavitt et al., 2012; Gawryluk et al., 2014; Akbar et al., 2016).

Utilizamos o algoritmo ALE (*Activation Likelihood Estimation*) ou estimativa de verossimilhança de ativação (TURKELTAUB et al., 2002; LAIRD et al., 2005; EICKHOFF et al., 2009). ALE é um método utilizado em meta-análise de estudos de neuroimagem funcional baseado em coordenadas que busca revelar possível convergência entre focos de ativação reportados em diferentes artigos considerando uma tarefa em comum. A idéia por trás do algoritmo utilizado é tratar os focos não como pontos individuais e sim transformá-los em funções de densidade de probabilidade centradas nas coordenadas descritas nos estudos. Pelo cálculo da união de probabilidades de ativação (representadas pelas distribuições gaussianas modeladas) ao longo de experimentos de IRMf, uma pontuação de verossimilhança de ativação (*activation likelihood score*) é calculada para cada *voxel* da imagem. No entanto, considerando um conjunto suficiente de dados, temos que, virtualmente, cada *voxel* no cérebro possui probabilidade de ativação diferente de zero ou não-nula. Os valores de ALE representativo de um grupo não-aleatório de focos, ou seja, uma convergência verdadeira de coordenadas que foram reportadas, devem ser diferenciados daqueles que representam agrupamento aleatório (ruído). Para delimitar estatisticamente as regiões que estariam robustamente ativadas, os valores ALE obtidos são comparados com uma distribuição nula empírica que refletiria uma associação espacial aleatória considerando os experimentos incluídos na meta-análise. A inferência é então realizada com base nos valores *p* obtidos por métodos não-paramétricos. No estudo atual, o nível de significância foi de $p < 0.05$ corrigido para comparações múltiplas utilizando o procedimento não-paramétrico *voxel-level Family Wise Error (FWE) cluster* (LAIRD et al., 2005).

As áreas obtidas com a meta análise estão apresentadas na Tabela 3.2. Um modelo anatômico para cada área foi construído no WFU Pick Atlas Toolbox (MALDJIAN, 1994) e visualizado no BrainNet Viewer Toolbox (XIA et al., 2013) (Figura 3.3) implementados no Statistical Parametric Software (SPM12, Wellcome

Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK;
www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/).

Tabela 3.2: Regiões resultantes da meta análise e respectivas coordenadas no espaço Talairach.

Região	Hemisfério	BA	x	y	z
Giro Frontal Médio	E	6	-26.1	-0.7	45.4
Declive	E		-3.7	-75	-16.3
Cúneo	D	17	18.7	-81.9	9.5
Giro Frontal Inferior	E	9	-42.7	2.4	29.8
Lóbulo Parietal Superior	E	7	-22	-58.3	54.6
Pré-cúneo	E	7	-20.6	-69.3	33
Giro Lingual	E	17	-15	-84	2
Giro Frontal Médio	D	6	26	-6	50

E: Esquerdo; D: Direito; BA: área de Brodmann

Figura 3.3: Modelos anatômicos de (a) giro frontal médio esquerdo – BA 6, (b) giro frontal médio direito – BA 6, (c) lóbulo parietal superior direito – BA 7, (d) pré-cúneo esquerdo –BA 7, (e) giro frontal inferior esquerdo – BA 9, (f) cúneo direito – BA 17, (g) giro lingual e (h) declive esquerdo. BA: área de Brodmann.

A seguir, descrevemos anatomicamente e funcionalmente cada uma dessas regiões, de forma a inferir quais seriam a função e a posição de cada uma na rede cerebral ativada durante a tarefa de processamento da informação.

3.1.6.1. ÁREA DE BRODMANN 6 – CÓRTEX PRÉ-MOTOR OU ÁREA PRÉ-MOTORA LATERAL (PMA)

O córtex pré-motor é uma área do córtex motor que se encontra dentro do lobo frontal do cérebro e também inclui a área motora suplementar ou SMA (*Supplementary Motor Area*). Embora haja uma ampla gama de funções associadas à área 6, sua função básica envolve seqüenciamento motor (SCHUBOTZ; CRAMON, VON, 2001) e planejamento de movimento (FREUND, 1990). Funções lingüísticas também estão ligadas à área 6: a porção esquerda do córtex pré-motor está relacionada com a programação motora da fala (SHUSTER; LEMIEUX, 2005); a área de Broca, fortemente associada à produção da fala (FLINKER et al., 2015), corresponde a uma subdivisão do córtex pré-motor e algumas funções lingüísticas da PMA são hipotetizadas serem resultado de uma ativação estendida das áreas de linguagem frontais. Pela razão semelhante, ocorre participação da área 6 na memória (RAMA et al., 2001), atenção (LAMM et al., 2001) e funções executivas (BURTON et al., 2001) podem ocorrer devido à ativação de uma rede cerebral estendida, que algumas vezes envolve a área 6. A existência de neurônios espelhos que são ativados quando observam (e imaginam) ações possui um papel importante na compreensão do pensamento e do planejamento (MORIN; GRÈZES, 2008). Lesões afetando o córtex pré-motor afetam o direcionamento sensorial do movimento e controle dos músculos proximais e do tronco do corpo. Danos na área pré-motora lateral resultam em apraxia cinética, resultando em movimentos grosseiros ou não refinados com movimentos que não mais parecem terem sido praticados ao longo do tempo.

3.1.6.2. ÁREA DE BRODMANN 7 – CÓRTEX DE ASSOCIAÇÃO SOMATOSSENSORIAL

O córtex de associação somatossensorial é parte do córtex parietal no cérebro humano. Esta região possui papel na coordenação visual-motora (por exemplo, em alcançar um objeto). O lobo parietal superior inclui área 5 e área 7 e é separado do lobo

parietal inferior (área 40 e área 39) pelo sulco intraparietal. O córtex sensorial-motor secundário direito está claramente envolvido no processamento visuoespacial, incluindo a percepção do espaço pessoal (LLOYD et al., 2006) e imagens espaciais (KNAUFF et al., 2002). É entendido que o córtex sensorial-motor secundário participa no processamento de uso de ferramentas gestuais (CHOI et al., 2001), imagens motoras (SOLODKIN et al., 2004), manipulação bimanual (NAITO et al., 2008) e habilidades práxicas similares. Áreas 5/7 também podem participar de um circuito envolvendo imitação de aprendizagem motora (TRAVERS et al., 2015). Está bem estabelecido que atereognosia (ou agnosia tátil: perda da habilidade de reconhecer objetos ao manuseá-los) é encontrada em casos de danos ao córtex sensorial-motor associativo. Estudos funcionais confirmam que o lobo parietal superior participa na localização tátil enquanto que o lobo parietal inferior pode estar envolvido no reconhecimento tátil (REED et al., 2005). O lobo parietal superior também parece participar em outros processos, tais como tarefas de categorização semântica e detecção de rimas (SEGHIER et al., 2004), e reconhecimento do contexto temporal (EYLER ZORRILLA et al., 1996). Lesões no lobo parietal superior esquerdo estão associadas com apraxia ideomotor, ou seja, perda da habilidade de produzir movimentos premeditados e habilidosos como resultado de uma patologia cerebral não causada por fraqueza, paralisia, falta de coordenação ou perda sensorial (GROSS; GROSSMAN, 2008).

3.1.6.3. ÁREA DE BRODMANN 9 – CÓRTEX PRÉ-FRONTAL ANTERIOR / DORSOLATERAL (PARTE DO CÓRTEX PRÉ-FRONTAL – GIRO FRONTAL MEDIAL)

O córtex pré-frontal dorsolateral anterior está localizado na região frontal do córtex cerebral. O córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), de acordo com uma definição mais restritiva, é grosseiramente equivalente às áreas 9 e 46 de Brodmann. De acordo com uma definição mais ampla, DLPFC consiste de porções laterais das áreas de Brodmann 9-12, de áreas 45,46 e da parte superior da área 47. DLPFC atua na codificação de memória (RANGANATH et al., 2003), recuperação de memória (RUGG et al., 1996) e memória de trabalho (RAYE et al., 2002). Também está envolvido no controle executivo do comportamento (KÜBLER et al., 2006), fluência verbal (ABRAHAMS et al., 2003) e raciocínio inferencial (KNAUFF et al., 2002; JOHN SEDDON, 2007). Toda atividade mental complexa requer circuitos corticais e subcorticais adicionais com os

quais o DLPFC está conectado; assim, danos a ele podem resultar na disfunção executiva, que leva a problemas como afeto, julgamento social, memória executiva, pensamento abstrato e intencionalidade (NINIVAGGI, 2012).

3.1.6.4. **ÁREA DE BRODMANN 17 – CÓRTEX VISUAL PRIMÁRIO (V1)**

O córtex visual do cérebro está localizado no lobo occipital, na parte posterior do cérebro e é a parte responsável pelo processamento da informação visual (JACK et al., 2006; WABERSKI et al., 2008). De acordo com estudos funcionais, a área 17 participa claramente na detecção da intensidade de luz (GOODYEAR; MENON, 1998; MORITA et al., 2000), reconhecimento de cor (SCHLUPPECK; ENGEL, 2002; CLAEYS et al., 2004) e detecção de padrões visuais (FOKIN et al., 2007). Também participa no movimento de acompanhamento (DARBY et al., 1996) e atenção visual (CIARAMITARO et al., 2007; SILVER et al., 2007).

Lesões bilaterais completas dos lobos occipitais produzem cegueira cortical, que algumas vezes é associada com desconhecimento ou negação da cegueira (síndrome de Anton) (KWONG YEW et al., 2014; HERVAIS-ADELMAN et al., 2015).

3.1.6.5. **CEREBELO**

O cerebelo ("pequeno cérebro") é uma estrutura que está localizada na parte posterior do cérebro, subjacente aos lobos occipital e temporal do córtex cerebral. Embora o cerebelo represente aproximadamente 10% do volume do cérebro, contém mais de 50% do número total de neurônios. Historicamente, o cerebelo tem sido considerado uma estrutura motora, porque dano cerebelar leva a deficiências no controle motor e postura, e porque a maioria das saídas do cerebelo é para partes do sistema motor (MIDDLETON; STRICK, 2000). Os comandos motores não são iniciados no cerebelo; em vez disso, o cerebelo modifica os comandos motores das vias descendentes para tornar os movimentos mais adaptativos e precisos (KOZIOL et al., 2014). O cerebelo está envolvido nas seguintes funções:

Manutenção de equilíbrio e postura. O cerebelo é importante para fazer ajustes posturais, a fim de manter o equilíbrio. Através de sua entrada de receptores vestibulares e proprioceptores, modula os comandos para neurônios motores para compensar mudanças na posição do corpo ou mudanças na carga sobre os músculos. Os

doentes com lesão cerebelar sofrem de distúrbios do equilíbrio e frequentemente desenvolvem estratégias posturais estereotipadas para compensar este problema (por exemplo, uma posição de base ampla) (KOZIOL et al., 2014).

Coordenação de movimentos voluntários. A maioria dos movimentos é composta por um número de diferentes grupos musculares agindo em conjunto de forma temporariamente coordenada. Uma função principal do cerebelo é coordenar o tempo e a força destes diferentes grupos musculares para produzir movimentos fluidos dos membros ou do corpo (HÜLSMANN et al., 2003).

Aprendizagem motora. O cerebelo desempenha um papel importante na adaptação e aperfeiçoamento de programas motores para fazer movimentos precisos através de um processo de tentativa e erro (KOZIOL et al., 2014).

Funções cognitivas. Embora o cerebelo seja mais compreendido em termos de suas contribuições ao controle motor, também está envolvido em certas funções cognitivas, como a linguagem (KOZIOL et al., 2014). Assim como os gânglios da base, o cerebelo é historicamente considerado como parte do sistema motor, mas suas outras funções ainda não são bem compreendidas.

3.2. **DISCUSSÃO**

Podemos notar que a utilização do SDMT envolveu a obtenção de mapas paramétricos estatísticos com as áreas envolvidas na execução da tarefa dentro da máquina de RM. Por outro lado, os estudos de conectividade entre as áreas ativadas foram realizados com a versão modificada, o mSDMT. Embora sejam recomendáveis modificações mínimas no teste SDMT para que a correlação entre ativação neural e *scores* cognitivos seja feita, podemos notar que o mSDMT simplifica a realização do teste de forma a tornar mais simples a realização dos exames pelos pacientes dentro da máquina. Considerando a presença de déficits cognitivos e motores, é altamente provável que eles se movam ou se sintam cansados durante a realização dos testes, prejudicando os resultados finais. Além disso, com a versão modificada, é mais fácil monitorar as respostas dos indivíduos. Assim, ambos os testes apresentam vantagens e desvantagens; e a escolha vai depender do grupo de pacientes e do objetivo do estudo.

Mais especificamente, podemos notar que a adaptação do SDMT possui

pequenas diferenças metodológicas entre si, sendo que (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013) fez um estudo bastante pertinente quanto à diferença no padrão de ativação para diferentes intervalos entre estímulos. Em termos práticos, em nosso estudo, apresentado no próximo capítulo, implementamos o intervalo de 2 segundos, uma vez que intervalo 1,5 segundos pode ser demasiadamente curto, principalmente considerando pacientes, e de 2,5 segundos pode ser longo, podendo levar a desatenção por parte do executante. Outro ponto pertinente é em relação à inversão da chave após metade do estímulo, de maneira a evitar possíveis efeitos de memorização. Optamos por manter a mesma chave durante todo o experimento, assim como é no teste original fora da máquina.

Obviamente, alguns pontos não poderão ser replicados fielmente dentro da máquina de RM em relação ao teste original, a citar: (1) o período *non-stop* de 90 segundos de tarefa fora do scanner foi encurtado em 30 segundos de tarefa alternado com 30 segundos de repouso, uma necessidade no contexto da IRMf para geração dos mapas de ativação; (2) a execução apenas oral do teste, sem possibilidade de escrita das respostas, uma vez que aumentaria a ocorrência de artefatos de movimento nas imagens; (3) o silêncio da sala de teste, devido à grande presença de ruído sonoro no ambiente de ressonância, que pode ativar regiões associadas à audição; (4) um ambiente confortável, pois permanecer imóvel dentro da máquina de RM pode prejudicar o desempenho dos indivíduos; (5) a anotação dos tempos e dos acertos nas respostas dos indivíduos, considerando que o alto ruído impede ouvir as respostas, mesmo que proferida em alto volume, o que também ocasiona movimentação excessiva do participante.

Outro ponto importante trata do número de blocos de tarefa e repouso a serem implementados. Os protocolos de aquisição de imagens envolvem não só a tarefa em si, mas também imagens anatômicas, para melhor resolução espacial e exclusão de doenças neurológicas, e de angiorressonância para descartar a presença de oclusões arteriais. Assim, o exame completo é longo, podendo cansar facilmente o participante, que pode se mover em uma tentativa de se reconfortar, gerando artefatos de movimento, ou deixar de prestar atenção às tarefas. Se colocarmos a tarefa no início do exame, para evitar possível viés devido ao cansaço, podemos ter forte influência do ruído sonoro, uma vez que ativaria áreas associadas à audição e adicionaria regiões extras nos mapas que não estão associadas à tarefa de velocidade de processamento da informação, e da preocupação do participante nas redes ativadas. Portanto, uma possível solução é alternar aquisições de imagens anatômicas com imagens funcionais, permitindo um breve descanso entre as execuções de tarefas cognitivas para o caso de realizar mais de

uma, como SDMT e mSDMT, no mesmo exame. Outro ponto para reduzir o tempo do exame é diminuir o número de blocos das aquisições funcionais, caso isso não interfira na robustez do método em identificar áreas de ativação.

Em relação ao impedimento de se anotar o tempo e precisão de resposta, o SDMT modificado pode vir a preencher essa lacuna, uma vez que o dispositivo de resposta seria monitorado simultaneamente por computador, anotando os parâmetros desejados por indivíduo. Ainda assim, devemos considerar que a versão modificada não ativa as áreas do teste original, o que implica em menor robustez na correlação entre resposta hemodinâmica do sinal de IRMf e escores cognitivos obtidos fora do scanner. Tal correlação é importante pois estamos mostrando o quanto ou se uma nova vertente diagnóstica (IRMf) correlaciona com um exame padrão ouro utilizado na clínica médica. A alteração do teste adaptado, mesmo que mínima, pode alterar os valores de correlação.

Para a meta-análise, quatro dos dez artigos utilizados na revisão sistemática foram excluídos, pois não reportaram as coordenadas das regiões ativadas exigidas para o cálculo do *score* ALE. Considerando que as áreas ativadas no SDMT e no mSDMT são distintas e, portanto, as coordenadas também, é questionável a viabilidade de se fazer uma meta-análise considerando estudos com as duas versões, afinal, trata-se de experimentos diferentes. Em um primeiro momento, foi feita uma meta-análise apenas com os quatro estudos envolvendo a versão do SDMT mais próxima do original, o que forneceu como resultado apenas uma região que seria consistente com a tarefa. Entretanto, sabe-se que apenas uma região não seria suficiente para realizar a função cognitiva. Isso se deve ao fato de a amostra de estudo ser muito pequena, e de um ponto de vista estatístico, não há regiões de ativação remanescente após a aplicação da correção para múltiplas comparações, inviabilizando nossa meta-análise. Uma alternativa para aumentar o número de estudos foi considerar todos os estudos com adaptações do SDMT no ambiente da ressonância magnética. Apesar de que se trata de experimentos diferentes, eles possuem determinadas similaridades entre si e regiões em comum aparecem nos mapas de ativação. Essas sobrevivem à análise estatística e são funcionalmente e anatomicamente viáveis dentro do que é esperado durante a execução de uma tarefa como o SDMT, ou seja, individualmente, seus papéis funcionais são consistentes com o esperado e conjuntamente, elas formam uma rede hierárquica da velocidade de processamento.

As áreas predominantemente reportadas em ambos os estudos foram regiões da rede atencional frontoparietal e o córtex occipital, além de ativações no cíneo, pré-

cúneo, núcleo caudal e cerebelo. Observando as áreas obtidas na meta-análise, notamos que todas elas foram reportadas, seja pelo nome ou pela coordenada, em estudos descritos na revisão sistemática. Individualmente todas as regiões que sobreviveram ao limiar estatístico são consistentes com o esperado após revisão de estudos prospectivos.

Durante o processamento de imagens, podemos obter mapas estatísticos de áreas ativadas positivamente durante a execução de uma tarefa, que é o mais comum, mas também podemos obter as áreas ativadas negativamente durante o processo cognitivo. Notamos que a grande maioria dos estudos aqui revisitados obteve regiões positivamente relacionadas à tarefa, ou “*task-positive*”, e apenas considerando controles saudáveis. Em alguns deles há menção em relação a diminuição das respostas BOLD dessas regiões no grupo com EM quando comparados com controles saudáveis e na mudança das áreas que mediarão a velocidade de processamento da informação durante a execução da tarefa.

Entretanto, Forn e colaboradores mostraram que pacientes com CIS possuem desativação mais significativa no giro cingulado posterior direito (Forn et al., 2013a). O giro cingulado posterior é parte da rede cerebral conhecida como rede de modo padrão (DMN, *Default Mode Network*) e é ativada quando o indivíduo não está realizando uma tarefa, ou seja, está em repouso, sendo comumente referida com uma rede “*task-negative*” (VEMURI et al., 2012). Ela tem sido considerada importante em diversas desordens como doença de Alzheimer (MOHAN et al., 2016), autismo, esquizofrenia, depressão (BROYD et al., 2009), dor crônica e EM (LOWE et al., 2002), entre outras. Sendo assim, podemos notar que um estudo mais aprofundado das redes relacionadas negativamente com a tarefa pode ser de grande valia para a diferenciação de grupo de pacientes com desordens. Além disso, abre caminho para expandir a análise de conectividade efetiva considerando todas as regiões, de maneira a aprofundar nosso entendimento dessas redes no contexto da execução de tarefas e também aperfeiçoar nossos modelos de estrutura de rede e o entendimento dos processos cognitivos realizados.

4. MAPEAMENTO FUNCIONAL

O mapeamento funcional foi realizado de forma a envolver dois princípios básicos da organização cerebral: a localização funcional e a integração funcional. A localização funcional foi feita através de mapas paramétricos estatísticos obtidos com o ajuste do GLM aos dados empíricos obtidos no ambiente de ressonância. A integração funcional foi estudada através da conectividade funcional e da conectividade efetiva. Para análise de conectividade funcional, dois métodos clássicos foram utilizados: a análise baseada em sementes e a análise baseada em componentes independentes espacialmente (ICA). Com o primeiro método, utilizamos como sementes modelos (*templates*) anatômicos das regiões obtidas na meta-análise e realizamos correlações da série temporal média de cada semente com as séries temporais de cada *voxel* da imagem funcional. Uma perspectiva complementar realizada dentro desse contexto foi a correlação da série temporal média de cada região de interesse com as séries temporais das outras regiões de interesse na análise conhecida como *ROI-to-ROI*. Os padrões de conectividade foram utilizados para estruturar modelos de rede a serem inseridos na análise de conectividade efetiva.

A análise de componentes independentes foi realizada com o intuito de estudar o papel de redes anticorrelacionadas à tarefa, mais especificamente da rede de modo padrão (DMN). Nesse contexto, foram obtidas redes funcionais relacionadas à tarefa, seu padrão de conectividade e tempos de atraso em cada par de conexões entre as redes estatisticamente significativas. Também foram calculadas medidas topológicas da rede relacionada à tarefa pela teoria dos grafos de maneira a quantificar a organização global.

Considerando que o presente trabalho envolveu a adaptação de tarefas cognitivas ao ambiente da ressonância, a avaliação do desenho experimental se torna de grande interesse para fazer considerações acerca da qualidade da adaptação. Para isso, o janelamento dos blocos de tarefa foi realizado de maneira a estudar se o padrão de conectividade se alterava significativamente ao longo da realização da tarefa e assim inferir possíveis remodelagens dos blocos em estudos futuros de maneira a manter o padrão funcional ao longo da tarefa.

Para análise de conectividade efetiva foi aplicada a Modelagem Causal Dinâmica (DCM) nos dados utilizando hipóteses de estruturas de redes feitas com as análises de conectividade funcional. Por fim, parâmetros obtidos tanto da avaliação

neuropsicológica quanto do mapeamento funcional foram correlacionados para futuros fins de aplicação clínica.

4.1. MÉTODOS

4.1.1. PARTICIPANTES

Dezenove voluntários destros, assintomáticos para doenças neurológicas e psiquiátricas, homens e mulheres, com idade mínima de 18 anos, foram recrutados para este estudo. Os critérios de exclusão foram: abuso de álcool ou drogas ilícitas; problemas sensoriais ou motores que pudessem interferir no desempenho do examinado; experiência anterior há 6 meses com os testes cognitivos; idioma diferente do Português; transtornos psiquiátricos; presença de estenose carotídea parcial ou total, unilateral ou bilateral; presença de lesão por acidente vascular cerebral ou tumor cerebral; presença de marca-passo ou prótese incompatíveis com a realização de exame de ressonância magnética; claustrofobia; miopia; gravidez; não assinatura do termo de consentimento.

A amostra final consistiu de 16 participantes (9 homens, 7 mulheres, idade: $29,7 \pm 5,0$ anos), pois um participante foi excluído por consumo excessivo de bebida alcoólica na noite anterior ao exame, e dois pela execução errônea da tarefa cognitiva durante a aquisição da imagem.

4.1.2. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi iniciado após aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP-USP), instituição dos pesquisadores (ANEXO A), e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP-USP), instituição coparticipante (ANEXO B).

Todos os voluntários, ao serem convidados para participar do estudo, foram devidamente esclarecidos sobre seus objetivos e metodologia, a garantia de sigilo de suas informações, e a garantia de não ter qualquer prejuízo, caso se recusassem a participar ou desistissem da participação em qualquer momento. Após os esclarecimentos, se o participante concordasse em participar do estudo, ele deveria ler e

assinar o termo de consentimento livre e esclarecido, submetido para aprovação ao comitê de ética em pesquisa, contendo a assinatura de um dos pesquisadores em duas vias(ANEXO C). Uma das vias ficou em posse do participante e a outra foi arquivada pelo pesquisador.

4.1.3. AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Tendo sido aplicados os critérios de elegibilidade no estudo e após o consentimento formal para a participação, a presente avaliação foi realizada no HCFMRP, pela equipe de neuropsicologia do Departamento de Neurociência e Ciências do Comportamento – FMRP. Constituíram componentes da avaliação a aplicação de um instrumento de anamnese, para caracterização da amostra, bem como a avaliação cognitiva, conforme segue.

4.1.3.1. ANAMNESE

Corresponde a um instrumento de triagem que inclui questões inerentes a dados pessoais e demográficos, tais como: sexo, idade, data de nascimento, escolaridade, dominância manual, naturalidade, raça, ocupação, profissão, entre outros; diagnóstico e condições de saúde que influenciem na avaliação (doenças/comorbidades, limitações, realização de cirurgias, etilismo e uso de substâncias neurotóxicas); e medicação corrente. Para os antecedentes pessoais, foram registrados diagnósticos prévios de doenças e desordens, bem com doenças presentes em história familiar. Dentre os aspectos comportamentais foram pontuados irritabilidade, agressividade, impaciência, inflexibilidade, passividade, isolamento social, ideação suicida, mudança repentina de humor, prejuízo de sono, sonolência excessiva, choro freqüente, fatigabilidade, mudança de apetite, dentre outros. Também foram investigados prejuízos nas seguintes funções: planejamento/organização; atenção sustentada; fala; compreensão; escrita; leitura; raciocínio lógico (cálculo/manuseio de dinheiro); memória; praxias; orientação temporal e espacial.

4.1.3.2. AVALIAÇÃO COGNITIVA

O protocolo de avaliação cognitiva examinou o desempenho em dois domínios cognitivos, a saber: velocidade de processamento da informação e memória operacional. A avaliação de tais domínios foi realizada pelo *Symbol Digit Modalities Test* (SDMT).

O SDMT é uma tarefa desenvolvida por Smith (1982) como uma ferramenta para acessar a condição cognitiva do sujeito. Ela consiste de uma folha de papel com, no topo, uma seqüência de nove símbolos e nove números correspondentes (chave). A seqüência da tarefa consiste de uma série de símbolos e sob cada um existe um espaço em branco. No teste o participante deve substituir oralmente e/ou por escrita um número em apresentações aleatórias de figuras geométricas durante 90 segundos. Ele avalia principalmente a velocidade de processamento da informação, memória de trabalho e memória episódica.

O processo de correção dos instrumentos foi realizado de acordo com seus respectivos manuais de correção por um único pesquisador, que recebeu os protocolos coletados e preencheu o banco de dados para análises futuras.

A versão adaptada do SDMT na forma oral também foi aplicada durante o exame de IRMf, de acordo com o paradigma descrito na seção 4.1.5.

4.1.4. AQUISIÇÃO DAS IMAGENS

As imagens por ressonância magnética foram adquiridas em um sistema de 3 Teslas (Philips Achieva, The Netherlands), utilizando uma bobina de corpo inteiro para transmissão e uma bobina de cabeça de 32 canais dedicada à recepção do sinal, disponíveis no HCFMRP.

Imagens baseadas no contraste BOLD foram adquiridas utilizando uma seqüência 2D do tipo EPI, com os seguintes parâmetros: TR/TE = 2000/30 ms, ângulo de excitação = 90°, matriz = 80x80, FOV = 240x240 mm², número de fatias = 31, espessura das fatias = 4 mm, intervalo entre fatias (*gap*) = 0,5 mm, número de repetições = 165.

Para referência anatômica, imagens foram adquiridas utilizando uma seqüência do tipo gradiente-eco, ponderadas em T1, com os seguintes parâmetros: TR/TE = 7/3 ms, ângulo de excitação = 8°, matriz = 240x240, FOV = 240x240 mm², número de fatias = 160, espessura das fatias = 1 mm.

Para confirmação da ausência de oclusões arteriais, imagens de angioressonância foram obtidas utilizando uma seqüência tridimensional TOF (*Time of Flight*), com os seguintes parâmetros: TR/TE = 20/3,5 ms, ângulo de excitação = 20°, matriz = 512x512, FOV = 220x220 mm², número de fatias = 175, espessura da fatia = 1,1 mm. E para confirmação da ausência de lesões cerebrais, imagens do tipo FLAIR (*Fluid Attenuated Inversion Recovery*) foram adquiridas com parâmetros utilizados no protocolo clínico.

4.1.5. TAREFA PARA IRMf: SDMT

A seqüência de IRMf baseada no contraste BOLD, como descrita na seção anterior, foi realizada juntamente com um paradigma em blocos, constituído por 11 blocos de 30 segundos cada, sendo 5 blocos de realização da tarefa, intercalados por 6 blocos de controle. Os comandos para as tarefas foram desenvolvidos em um programa específico, *PsychoPy* (PEIRCE, 2007), e apresentados em um monitor posicionado na frente da máquina de ressonância magnética. O participante visualizou o monitor por meio de um sistema de espelhos acoplado à bobina de cabeça.

Com a adaptação do teste SDMT, a tarefa consistiu em associar números a símbolos a partir de uma “chave de resposta”, como explicado anteriormente (seção 4.1.3.2). Para isso, durante os blocos de tarefa, um símbolo foi apresentado a cada 2 segundos, totalizando 15 símbolos por bloco, e o participante deveria associar o número correspondente ao símbolo apresentado. Durante os períodos de controle, um número foi apresentado a cada 2 segundos, totalizando 15 números por bloco, e o participante deveria ler silenciosamente o número apresentado. Um exemplo de como o teste era apresentado aos participantes está na Figura 3.1a.

Antes de iniciar a aquisição das imagens, com o participante ainda fora da máquina, o teste era explicado e dúvidas sobre a realização do mesmo eram sanadas. Além disso, já dentro da máquina, antes do início da tarefa, uma cruz era apresentada no monitor para avisar ao participante o início do experimento.

4.1.6. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS E ANÁLISE DOS DADOS

4.1.6.1. PRÉ-PROCESSAMENTO

O pré-processamento das imagens foi realizado utilizando o software *Statistical Parameter Mapping* (SPM12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK; www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/), a fim de diminuir variações não associadas à tarefa desempenhada pelo participante e preparar os dados para o processamento. O procedimento incluiu as seguintes etapas: reorientação das imagens utilizando a comissura anterior como ponto de referência para a origem; correção temporal entre as fatias; realinhamento das imagens funcionais para correção de artefatos devido ao movimento da cabeça; co-registro entre imagens funcionais e anatômicas; segmentação das imagens anatômicas para demarcação de regiões de interesse e diferenciação de substâncias branca e cinzenta; normalização para o espaço padrão MNI; e suavização das imagens funcionais para aumentar a relação sinal-ruído, utilizando filtro gaussiano de 6 mm de largura à meia altura.

Um diagrama das etapas de pré e pós-processamento das imagens está mostrado na figura 4.1.

Figura 4.1: Diagrama das etapas do processamento e análise dos dados de IRMf.

4.1.6.2. MAPA PARAMÉTRICO ESTATÍSTICO

Como o aumento de sinal devido ao efeito BOLD é da ordem de 2 a 5%, não é possível identificar visualmente as regiões em que houve esse aumento de sinal durante a realização da tarefa proposta. Assim, para identificar essas regiões, o cálculo do mapa paramétrico estatístico foi baseado no método *voxel-a-voxel* usando o GLM, com um regressor *box-car* convoluído com uma função de resposta hemodinâmica canônica.

Para buscarmos um determinado efeito em nosso experimento, foi necessário construir um contraste (Figura 4.2). Na parte inferior da imagem podemos visualizar a matriz do nosso desenho experimental (*design matrix*). Na primeira coluna (coluna 1) estão os seis blocos de repouso (em tons escuros) alternados com os cinco blocos de tarefa (em tons claros). Considerando que no nosso experimento a linha de base (*baseline*) se trata de uma “tarefa-controlre”, optamos por incluir uma segunda coluna na matriz (coluna 2) e inverter o desenho da primeira. Para encontrarmos regiões ativadas durante a tarefa, como podemos notar na porção superior da imagem, temos o contraste (*contrast*) testando em quais *voxels* durante a execução da tarefa cognitiva (coluna 1) existe maior ativação em comparação aos mesmos *voxels* durante a execução da tarefa controle (coluna 2), originando o contraste 1 (para a coluna 1) e -1 (para a coluna 2).

Figura 4.2: Matriz do desenho experimental, construída no SPM12, mostrando o modelo estatístico. A função *box-car* é mostrada de cima para baixo na coluna de tons escuros (linha de base) e tons claros (tarefa de interesse). A função de resposta hemodinâmica foi convoluída com a função *box-car*, produzindo as listras borradas.

Após a definição do contraste, foi definido o limiar de corte T para $p < 0,05$ corrigido para comparações múltiplas pelo método FWE, e o valor do limiar de corte k para o tamanho do cluster igual a zero. O mapa funcional obtido foi então sobreposto a um volume médio de imagens ponderadas em T1 para melhor visualização e localização anatômica. Foi gerada uma imagem tridimensional do mapa estatístico no programa XJVIEW (<http://www.alivelearn.net/xjview>) para $p < 0,01$ (FDR, *False Discovery Rate*) e um *cluster* mínimo de 50 *voxels*. As coordenadas dos clusters de ativação no espaço MNI foram convertidas para o espaço Talairach para comparação com estudos previamente publicados.

Tendo gerado o mapa estatístico de cada indivíduo, utilizamos como máscara inclusiva no contraste o modelo anatômico de cada uma das oito regiões obtidas na meta-análise (Capítulo 3). Com isso, tínhamos oito mapas estatísticos para cada indivíduo, cada um correspondendo a uma região relacionada à execução do SDMT. Para cada um desses mapas, foram obtidos os valores de pico da estatística t e a porcentagem de variação do sinal BOLD, dois parâmetros utilizados para correlação com *escores* da avaliação neuropsicológica.

4.1.6.3. Análise da Conectividade Funcional

Conectividade Funcional (CF) refere-se à sincronia inter-regional de flutuações de baixa frequência no sinal BOLD-IRMf (BISWAL et al., 1995). A utilidade da CF é de grande valia, considerando sua base biológica e sua descrição em termos de organização do cérebro em redes funcionais. Uma rede funcional pode ser amplamente definida com um conjunto de regiões cerebrais que são consistentemente síncronas. Conectividade funcional entre duas ou mais regiões pode ser devido à conectividade dentro ou entre redes. No contexto de neuroimagem, a estrutura da conectividade funcional fornece aos pesquisadores oportunidades para formular e testar hipóteses acerca das redes funcionais. CF entre regiões cerebrais pode ser estimada utilizando métodos como, correlação baseada em sementes ou análise de componentes independentes espacialmente (VEN, VAN DE et al., 2004) que é tipicamente implementada utilizando ICA para grupo por concatenamento temporal.

4.1.6.3.1. CF baseada em sementes

O método das sementes tem como base o cálculo da correlação temporal ou de análises de covariância de uma região ou *voxel* de interesse, escolhido previamente de acordo com interesses do estudo, com demais regiões ou *voxels* do cérebro (BISWAL et al., 1995). Nas análises por *voxel*, as oscilações temporais dele são diretamente comparadas com as dos demais; enquanto que com o uso de regiões, é necessário fazer a média dos sinais de cada *voxel* a fim de se encontrar a flutuação média da região, e essa então poder ser comparada com as oscilações de demais *voxels* ou regiões. A região previamente escolhida para a comparação, chamada de “semente”, pode ser selecionada com a utilização de modelos de redes funcionais ou de regiões anatômicas.

No presente estudo a ferramenta computacional CONN Functional Connectivity toolbox v1.2 (<http://www.nitrc.org/projects/conn> citado WHITFIELD-GABRIELI et al., 2011) foi utilizada para criar mapas de conectividade semente-ao-*voxel*. As ROIs sementes consistiram de modelos de imagens anatômicas das regiões reportadas na meta-análise (Capítulo 3). As séries temporais médias de cada semente foram utilizadas como um preditor em um GLM de regressão múltipla em cada *voxel*. Regressores correspondiam aos seis parâmetros de correção de movimento e seus primeiros derivativos temporais; sinais de substância cinzenta global, substância branca, fluido cérebro-espinhal (do inglês *cerebrospinal fluid* ou CSF) também foram incluídos para remover variâncias relacionadas ao movimento.

Análises de segundo nível, para efeitos aleatórios, foram utilizadas para criar mapas paramétricos estatísticos dentro do grupo e examinar a conectividade entre as sementes. Para as análises de grupo, foram aplicados nos mapas gerados um limiar de corte $p < 0,01$ (FDR) e um cluster mínimo de 50 *voxels*.

Para determinar o padrão de conectividade entre as regiões relacionadas à execução da tarefa, as séries temporais médias de cada região foram correlacionadas entre si pela correlação bivariada para criar a matriz de correlação. Esta matriz foi utilizada para análise de teoria dos grafos. Limiar de corte p de 0,0001 (FDR) foi utilizado para obter os valores de correlação estatisticamente significativos. Os valores de conectividade individuais para todos os pares de ROIs que apresentaram correlação significativa foram correlacionados com *scores* da avaliação neuropsicológica.

4.1.6.3.2. Análise de componentes independentes

A ICA espacial para o grupo implementada no software Group ICA IRMF Toolbox (GIFT) (<http://icatb.sourceforge.net/>) foi utilizada para extrair as diferentes redes funcionais presentes durante a realização do SDMT. O número de componentes independentes a extrair foi calculado pelo critério MDL (*Minimum Description Length*). A ICA para o grupo foi utilizada para analisar os dados funcionais de cada participante; esse método foi utilizado para redução de ruído das redes individuais obtidas (CALHOUN et al., 2001). O passo inicial de normalização da intensidade foi seguido pela concatenação dos dados e redução das dimensões temporais usando a análise de componente principal. Finalmente, o conjunto de dados foi analisado com o algoritmo Infomax (BELL; SEJNOWSKI, 1995) para extração das componentes independentes. As séries temporais e os mapas espaciais de cada sujeito foram computados através da reconstrução reversa (*back-reconstruction*). Para cada componente extraída, um teste t de uma amostra tratando a rede de cada participante como um efeito aleatório (CALHOUN et al., 2001) foi calculado usando os mapas espaciais individuais de todos os participantes. Todas as redes são mostradas para $p < 0,01$ (FDR) e um cluster mínimo de 50 *voxels*.

Os valores de correlação entre as séries temporais das componentes independentes foram calculados para todos os sujeitos, assim como a média do grupo, em que os valores de correlação representaram a dependência de duas das redes obtidas, uma sobre a outra. Utilizando o teste-t de *Student*, combinações de correlações significantes estatisticamente de todas as combinações possíveis foram extraídas para o grupo ($p < 0,01$), resultando em um diagrama de conectividade de redes funcionais. A identificação das redes foi realizada a partir da correlação espacial de componentes com modelos de redes funcionais.

Para identificar quais das redes recuperadas estavam relacionadas ao SDMT realizou-se uma análise posterior utilizando o GIFT. Por meio de regressões múltiplas, as séries temporais das componentes de cada participante foram ajustadas ao modelo estatístico. Este modelo foi definido usando o SPM12 pela convolução da resposta hemodinâmica com o tempo dos blocos ativos e de repouso da condição de interesse. Realizou-se um teste t de uma amostra em todos os valores beta obtidos para o regressor de tarefas ativo para cada rede. Uma rede foi considerada positivamente relacionada à tarefa se sobreviveu ao ajuste após a correção FDR ($p < 0,01$) (CALHOUN et al., 2008).

Finalmente, os valores betas de cada rede foram correlacionados com escores da avaliação neuropsicológica usando a correlação linear de Pearson.

Além disso, examinamos o tempo de atraso entre as séries temporais das redes com conexões estatisticamente significativas pelo cálculo da correlação retardada máxima condicionada (*constrained maximal lagged correlation*). Utilizando essa abordagem, computamos a correlação e o valor de atraso para cada sujeito. As séries temporais de sete componentes para todos os sujeitos foram interpoladas para permitir detecção de atrasos hemodinâmicos. A correlação retardada máxima foi então examinada entre todas as combinações emparelhadas. Em outras palavras, fazamos ρ representar correlações entre duas séries temporais $\bar{X}$ e $\bar{Y}$ de dimensões $T \times 1$ unidades, onde T representa o número de pontos na série temporal. Seja i_o representativo da referência da origem entre duas séries temporais originais e Δi sendo a mudança não inteira no tempo (segundos). Assumindo $\bar{X}$ no ponto de referência inicial i_o ($\bar{X}_{i_o}$), e $\bar{Y}$ circularmente deslocado Δi unidades do ponto de referência de i_o ($\bar{Y}_{i_o+\Delta i}$); então, $\rho_{i_o+\Delta i}$ nesta configuração de duas séries temporais pode ser calculado como se segue:

$$\rho_{i_o+\Delta i} = \frac{(\bar{X}_{i_o}^T)(\bar{Y}_{i_o+\Delta i})}{\sqrt{\bar{X}_{i_o}^T \bar{X}_{i_o}} \sqrt{(\bar{Y}_{i_o+\Delta i}^T)(\bar{Y}_{i_o+\Delta i})}} \quad (4.1)$$

O atraso entre as séries temporais $\bar{X}_{i_o}$ e $\bar{Y}_{i_o+\Delta i}$ é Δi (comumente denotado por δ , em segundos). Portanto, os vetores $\bar{\rho}$ podem ser calculados entre os cursos de tempos $\bar{X}$ e $\bar{Y}$, em cada instância quando $\bar{Y}$ é deslocado circularmente Δi unidades de -5 a $+5$ segundos. O valor de correlação máximo de $\bar{\rho}$ e correspondente atraso, $\delta_{\bar{\rho}_{\max}}$, foram salvos para as séries temporais $\bar{X}$ e $\bar{Y}$.

Os valores de correlação e atraso foram calculados para todos os sujeitos, assim como a média do grupo, onde os valores de correlação representaram a dependência de duas redes uma sobre a outra. Valores de atraso correspondentes a combinações de correlações significativas foram extraídos para o grupo ($p < 0,05$, FDR), resultando em um diagrama de conectividade de redes funcionais. Tais valores de atraso representam a quantidade de atraso entre as séries temporais de duas componentes correlacionadas para o grupo.

4.1.6.4. Teoria dos grafos

A organização topológica das redes cerebrais tem sido recentemente estudada com a teoria dos grafos. Elas se organizam topologicamente de uma maneira não trivial (arquitetura de mundo pequeno e estrutura modular) que apoiam o processamento eficiente da informação no cérebro. Abordagens baseadas na teoria dos grafos modelam o cérebro como uma rede complexa representada graficamente por uma coleção de nós (regiões anatômicas cujas séries temporais podem ser obtidas por IRMf) e conexões (a correlação temporal entre as séries das *ROIs* representadas pelos nós). No gráfico virtual, os nós indicam elementos anatômicos (por exemplo, regiões cerebrais) e conexões representam a relação entre nós (por exemplo, conectividade). Após o procedimento de modelagem da rede, várias medidas teóricas dos grafos podem ser utilizadas para investigar o mecanismo organizacional por trás das redes relevantes. Pela análise estatística das medidas de propriedades da rede podemos encontrar possíveis neuromarcadores de doenças cerebrais (Figura 4.3).

Figura 4.3: Esquema de construção da rede cerebral e análise das medidas dos grafos. Dados funcionais obtidos do ambiente de ressonância são analisados para gerar a matriz conectividade. O limiar de corte é aplicado para produzir uma matriz binária. A partir delas, várias medidas dos grafos são feitas e análises estatísticas são realizadas para encontrar possíveis neuromarcadores. Adaptada de (VICO FALLANI, DE et al., 2014).

Formalmente, uma rede complexa pode ser representada como um gráfico por G (N , K), com N indicando o número de nós e K o número de conexões no gráfico G . Os grafos neste estudo são não direcionados (sem o sentido da direção da informação) e não ponderados (binários). Para um grafo não direcionado e não ponderado G (N , K), o padrão de conectividade pode ser completamente descrito por uma matriz quadrada simétrica $N \times N$, denominada matriz de adjacência A , cuja entrada a_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) é 1 se houver uma conexão entre o nó i e j , ou 0 se não existir.

A partir disso, algumas métricas importantes são freqüentemente usadas no campo da neurociência (Tabela 4.1). Por exemplo, em um grafo G (N , K), o grau do nó i é o número de arestas ligadas a ele. Grau é uma medida simples para a conectividade de um nó com o resto dos nós em uma rede. Já eficiência é a medida mais relevante biologicamente para descrever redes cerebrais da perspectiva do fluxo de informação. Eficiências globais e locais medem a habilidade de uma rede transmitir informações em níveis globais e locais, respectivamente.

O custo é definido como a proporção de conexões de cada nó para todos os outros nós da rede. Mede o quão caro é para construir uma rede. Utilizando essas medidas, redes com alta eficiência, tanto local quanto global, e baixo custo são ditas serem redes de mundo pequeno econômicas.

Outro parâmetro importante a ser considerado é a centralidade entre nós, que mede a fração de todos os caminhos mais curtos em uma rede que contém um dado nó, com números mais altos indicando participação em um grande número de caminhos mais curtos. Um nó com alta centralidade é considerado um hub na rede (SPORNS et al., 2007; BUCKNER et al., 2009; HE et al., 2009). Especificamente, nós são identificados como hubs na rede se os valores de centralidade forem 2 desvios padrões maiores que a média da centralidade entre os nós da rede. Em outras palavras, a centralidade nodal quantifica o quão importante um nó é dentro da rede.

Tabela 4.1: Parâmetros de rede.

Parâmetro	Equação	Definição
<i>Grau do nó</i>	$k_i = \sum_{j \in G} a(i, j)$	G representa o conjunto completo da rede. $a(i, j)$ é o elemento da matriz adjacente, binária. $a(i, j) = 1$ quando existe conexão, e zero do contrário.
<i>Grau da Distribuição</i>	$P(k) = \frac{n_k}{N}$	n_k é o número total de nós com grau k. N é o número total de nós.
<i>Centralidade do nó v</i>	$g(v) = \sum_{s \neq v \neq t} \frac{\sigma_{st}(v)}{\sigma_{st}}$	σ_{st} é o número total de caminhos mais curtos do nó s para o nó t e $\sigma_{st}(v)$ é o número de tais caminhos que passam por v.
<i>Eficiência Local</i>	$E_{local}(i) = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i} - 1)} \sum_{(j, k) \in G_i} \frac{1}{d(j, k)}$	G_i é o conjunto de vizinhos de i.
<i>Eficiência Global</i>	$E_{global} = \frac{1}{N(N - 1)} \sum_{i \neq j \in G} \frac{1}{d(i, j)}$	E_{global} reflete a eficiência de comunicação da rede como um todo.

Tabela adaptada de (ONIAS et al., 2014).

Mundo pequeno é um modelo importante para caracterizar os princípios organizacionais que governam uma considerável variedade de redes complexas sociais, econômicas e biológicas. Uma rede de mundo pequeno pode ser descrita por alta aglomeração local e baixo comprimento de caminho mínimo entre quaisquer pares de nós. Uma menor distância significa eficiência de roteamento maior porque a informação é trocada via passos menores. Também pode ser calculada considerando a medida de mundo pequeno.

A partir de uma perspectiva topológica, o número de conexões existentes influencia a maioria das medidas que podem ser extraídas de uma rede. Então, um procedimento comum é escolher uma sequência de limiares de corte crescentes dentro de um intervalo de densidades admissíveis com respeito a redes aleatórias. A comparação entre grupos/condições é então realizada explorando toda a coleção de

limiares de corte predeterminados. Uma abordagem consiste em comparar o perfil das propriedades dos grafos cerebrais ao longo do intervalo de limiares de corte e, a partir dos valores de corte da curva que apresentarem diferenças significativas entre os grupos, as medidas topografias são comparadas.

No presente estudo, medidas topológicas ao longo de limiares de corte de 0,05 até 1,00 foram realizadas. Um teste t para uma mostra foi realizado para obter valores significativos para o grupo ($p < 0,01$ FDR).

4.1.6.5. Janelamento das séries temporais

A conectividade funcional dinâmica refere-se ao fenômeno em que a conectividade funcional se altera em um curto período de tempo. Até recentemente a maioria dos estudos de IRMf assumiram que a conectividade funcional é estacionária ao longo de todo o período da aquisição (ou pelo menos estática durante uma dada tarefa ou condição como o repouso). Essa abordagem considerando o estado estacionário é provavelmente uma simplificação desde que é possível que indivíduos estejam engajados em tarefas mentais ligeiramente diferentes em diferentes pontos no tempo. Além disso, trabalhos prévios mostraram evidência de flutuações na conectividade funcional que são consistentes com a ideia de que mudanças dinâmicas ocorrem durante o curso do experimento (AMOS ARIELI, 1996; MAKEIG et al., 2004; ONTON; MAKEIG, 2006). Estudos recentes mostraram que a dinâmica da conectividade pode capturar padrões descontrolados, mas recorrentes de interações entre redes intrínsecas durante uma tarefa ou no repouso. Tais estudos proveram resultados que não podem ser detectados com a análise estática usual da conectividade funcional (SAKOĞLU et al., 2010; HUTCHISON et al., 2013; ALLEN et al., 2014; CALHOUN et al., 2014). Uma abordagem para o estudo de conectividade funcional dinâmica é a técnica de correlação por janelamento.

No presente estudo computamos correlações entre as regiões da meta-análise utilizando janelamento temporal dos blocos de tarefa, tendo cada bloco de tarefa três janelas de 10 segundos cada, com passos de cinco TRs para capturar a variabilidade na conectividade durante a execução da tarefa. Testamos as hipóteses em que a conectividade funcional era maior nos períodos 0-10 s > 11-20 s, 0-10 s > 21-30 s e 11-20 s > 21-30 s (Figura 4.4.a). Também comparamos cada janela com o bloco de tarefa sem janelamento (Figura 4.4.b). Além disso, comparamos cada um dos cinco blocos,

nomeadamente Bloco 1, Bloco 2, Bloco 3, Bloco 4 e Bloco 5 entre si (Figura 4.4.c) e cada um com o bloco de tarefa durante todo o experimento (Figura 4.4.d). Todas as hipóteses foram testadas para $p < 0,01$ (FDR).

FIGURA 4.4: Janelamento da série temporal. (a) hipóteses em que a conectividade funcional era maior nos períodos 0-10 s > 11-20 s, 0-10 s > 21-30 s e 11-20 s > 21-30 s. (b) comparação de cada janela com o bloco de tarefa sem janelamento. (c) comparação de cada um dos cinco blocos, nomeadamente bloco 1, bloco 2, bloco 3, bloco 4 e bloco 5 entre si. (d) comparação de cada bloco com o bloco de tarefa durante todo o experimento.

4.1.6.6. CONECTIVIDADE EFETIVA: MODELOS DE ESTRUTURA DE REDES

As regiões reportadas na meta-análise (Tabela 3.2) foram inseridas como nós nos modelos de conectividade efetiva. Foram gerados modelos anatômicos para cada região reportada que foram sobrepostos aos mapas estatísticos individuais obtidos com o contraste tarefa versus linha de base para $p < 0,05$ (FWE). As séries temporais para cada modelo sobreposto foram extraídas como a primeira componente principal centrada nas coordenadas de pico individuais para cada máximo. Três modelos de conectividade efetiva foram analisados (Figura 4.5). O primeiro modelo foi baseado nos resultados da revisão sistemática acerca do SDMT (Figura 4.5.a). O segundo (Figura

4.5.b) e terceiro (Figura 4.5.c) modelos foram obtidos a partir de análises de conectividade funcional dos dados empíricos de IRMf.

Figura 4.5: Modelo de estruturas de redes, (a) baseado nos resultados da revisão sistemática acerca do SDMT, (b) e (c) obtidos a partir de análises de conectividade funcional dos dados empíricos de IRMf. GFM E = Giro Frontal Médio E – BA 6, GFM D = Giro Frontal Médio D – BA 6, LPS = Lóbulo Parietal Superior D- BA 7, Pre = Pre-cuneo E –BA 7, GFI = Giro Frontal Inferior E – BA 9, Cun = Cuneo D – BA 17, Ling = Giro Lingual e Dec = Declive E. E: Esquerdo; D: Direito; BA: área de Brodmann. Em azul conexões *forward*, em vermelho conexões *backwards* e em azul pontilhado conexões laterais.

Foram consideradas conexões intrínsecas dentro de cada região e entre as regiões. As entradas experimentais foram inseridas em todas as regiões. Em todos os modelos, cada uma das conexões definidas foram moduladas pela condição do SDMT versus linha de base. Para a comparação dos modelos hipotetizados na execução do SDMT, utilizamos a seleção do modelo Bayesiano (BMS) (PENNY et al., 2004). Depois de determinar o modelo mais apropriado utilizando BMS, as estimativas posteriores dos parâmetros desse modelo (entradas dirigentes, conexões intrínsecas e modulações) foram submetidas a análise de grupo com teste t para uma amostra ($p < 0,05$).

4.1.6.7. CORRELAÇÕES COM A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

As variáveis independentes, como idade e escolaridade, foram apresentadas como média e desvio padrão. Além disso, foi realizada a análise de correlação entre as variáveis dependentes, ou seja, os escores dos testes neuropsicológicos obtidos fora da máquina, com os resultados obtidos pelos mapas funcionais, como amplitude da resposta hemodinâmica e medidas de conectividade funcional.

4.2. RESULTADOS

4.2.1. VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS

Gênero, idade e escolaridade foram obtidos a partir de um questionário demográfico. Para simplicidade de apresentação, idade e escolaridade foram codificadas em categorias discretas. Idade foi discretizada em dois grupos: 20–29 e 30–39 anos. Escolaridade foi dividida entre equivalente à educação do ensino médio (≤ 12 anos) e superior à educação do ensino médio (≥ 13 anos).

A Tabela 4.2 mostra as variáveis demográficas juntamente com os *escores* do teste SDMT, versões escrita e oral, realizado fora do ambiente de ressonância magnética. Esses *escores* não apresentaram correlações significativas com idade e escolaridade (Tabela 4.3).

Tabela 4.2: Estatística descritiva por nível de escolaridade, idade e gênero dos controles participantes deste estudo. Valores reportados como média (desvio padrão).

Idade	N	Masculino		N	Feminino	
		SDMT escrito	SDMT oral		SDMT escrito	SDMT oral
≤12 anos de escolaridade						
20-29	0	-	-	2	56,0 (5,6)	67,5 (5,0)
30-39	0	-	-	2	55,5 (12,0)	53,5 (20,5)
≥13 anos de escolaridade						
20-29	4	59,5 (6,6)	57,2 (7,0)	1	53,0 (-)	51,0 (-)
30-39	5	56,0 (12,5)	54,4 (12,8)	2	56,5 (0,7)	67,5 (10,6)

Tabela 4.3: Correlações de Pearson entre os escores SDMT e idade e educação. Correlações significativas são indicadas pelos sigmas. Consideramos $p < 0,05$ para correlações significativas.

		<i>Oral</i>	<i>Escrito</i>
Idade	Correlação de Pearson	-0,322	-0,244
	Sigma (bicaudal)	0,224	0,363
Idade Homens	Correlação de Pearson	-0,363	-0,215
	Sigma (bicaudal)	0,337	-0,579
Idade Mulheres	Correlação de Pearson	-0,367	-0,305
	Sigma (bicaudal)	0,417	0,506
Escolaridade	Correlação de Pearson	-0,16	0,161
	Sigma (bicaudal)	0,555	0,552
Escolaridade (>12 anos)	Correlação de Pearson	-0,160	0,326
	Sigma (bicaudal)	0,840	0,674
Escolaridade (<12 anos)	Correlação de Pearson	-0,084	0,137
	Sigma (bicaudal)	0,795	0,671
Escolaridade Homens (>12 anos)	Correlação de Pearson	0,049	0,138
	Sigma (bicaudal)	0,916	0,768
Escolaridade Mulheres (<12 anos)	Correlação de Pearson	-0,160	0,326
	Sigma (bicaudal)	0,840	0,674
Escolaridade Mulheres (>12 anos)	Correlação de Pearson	0,929	0,277
	Sigma (bicaudal)	0,242	0,821

4.2.2. LOCALIZAÇÃO FUNCIONAL: MAPA PARAMÉTRICO ESTATÍSTICO

A localização espacial das áreas relacionadas à execução do SDMT utilizando o GLM na análise de grupo apresentou ativações principalmente nas regiões frontais. Mais especificamente, foram notados clusters de ativação bilaterais nos giros frontais médio e inferior, assim como clusters unilaterais nos giros fusiforme esquerdo, temporal e occipital inferiores esquerdos, pré-central direito e na ínsula direita (Figura 4.6). Essas regiões estão de acordo com aquelas obtidas pela meta-análise. Na Tabela 4.4 apresentamos as regiões de ativação, com as respectivas áreas de Brodmann (BA) e coordenadas do centro de massa (x,y,z) no espaço Talairach.

Figura 4.6: Regiões de ativação no grupo controle sobrepostas a um *template* de imagem média tridimensional ponderada em T1. ($p < 0,01$ – FDR, cluster mínimo de 50 *voxels*).

Tabela 4.4: Regiões de ativação, com as respectivas áreas de Brodmann (BA) e coordenadas do centro de massa (x,y,z), observadas durante a realização da versão adaptada do SDMT para o ambiente da ressonância para o grupo controle obtidas com o SPM.

	Região	Hemisfério	BA	x*	y	z
Lobo Occipital	Giro Fusiforme	E	19	-34	-70	-12
Lobo Temporal	Giro Temporal Inferior	E	19	-48	-64	-4
Lobo Occipital	Giro Occipital Inferior	E	17	-14	-92	-10
Lobo Frontal	Giro Pré-Central	D	9	42	6	32
Lobo Frontal	Giro Frontal Médio	D	9	52	8	36
Lobo Frontal	Giro Frontal Inferior	D	47	28	34	0
Lobo Frontal	Giro Frontal Inferior	D	45	34	26	4
Sub-lobar	Ínsula	D	47	26	22	-4
Lobo Frontal	Giro Frontal Inferior	E	47	-36	26	-8
Lobo Frontal	Giro Frontal Inferior	E	47	-42	20	-10
Lobo Frontal	Giro Frontal Médio	E	9	-44	26	28
Lobo Frontal	Giro Frontal Médio	E	9	-32	34	28

Lobo Frontal	Giro Frontal Superior	D	9	34	50	28
Lobo Frontal	Giro Frontal Superior	D	9	36	38	30
Lobo Frontal	Giro Frontal Médio	D	10	34	44	18
Lobo Frontal	Giro Frontal Médio	E	6	-52	4	40
Lobo Frontal	Giro Frontal Inferior	E	6	-42	2	26

* Coordenadas no espaço Talairach.

Limiar de corte estatístico: $p < 0,01$ (FDR), cluster mínimo de 50 *voxels*.

E: esquerdo; D: direito

4.2.3. ANÁLISE BASEADA EM SEMENTE

A inspeção visual do mapa estatístico obtido pela análise de sementes (Figura 4.7) indicou consistência com o mapa obtido através do modelo GLM (Figura 4.6). Regiões reportadas na análise baseada em semente apresentaram ativações, sobretudo nas regiões frontais. Mais especificamente, foram notados clusters de ativação no pré-cúneo, declive, tálamo, giro paracingulado e giro frontal medial (Tabela 4.5).

Figura 4.7: Regiões de ativação no grupo controle obtidas com o método semente-a-*voxel* sobrepostos em um *template* de uma imagem média tridimensional ponderada em T1. ($p < 0,01$ – FDR, cluster mínimo de 50 *voxels*).

Tabela 4.5: Regiões de ativação, com as respectivas áreas de Brodmann (BA) e coordenadas do centro de massa (x,y,z), observadas durante a realização da versão adaptada do SDMT para o ambiente da ressonância para o grupo controle, obtidas com o método semente-a-*voxel*.

	Região	Hemisfério	BA	x*	y	z
Lobo Parietal	Pré-Cúneo	E	7	-9	-73	46
Lobo Parietal	Pré-Cúneo	E	7	-20	-67	28
Lobo Posterior	Declive	E		-6	-70	-22
Lobo Frontal	Giro Pré-Central	E	6	-49	1	38
Lobo Frontal	Giro Pré-Central	E	6	-27	-14	49
Lobo Frontal	Giro Pré-Central	E	6	-31	-10	55
Sub-lobar	Tálamo	D		21	-30	0
Sub-lobar	Tálamo	D		6	-29	-2
Lobo Límbico	Giro Parahipocampal	E	27	-19	-27	-4
Lobo Frontal	Giro Frontal Médio	E	10	-17	54	-7
Lobo Frontal	Giro Frontal Superior	E	10	-24	48	-6
Lobo Límbico	Giro Cingulado	E	24	-1	-2	31
Sub-lobar	Tálamo	D		6	-18	14
Sub-lobar	Caudado	D		17	-11	21
Sub-lobar	Núcleo Lentiforme	D		10	-5	-1
Sub-lobar	Caudate	D		12	1	8
Lobo Límbico	Giro Cingulado	E	31	12	-32	33

* Coordenadas no espaço Talairach; E: esquerdo; D: direito

Limiar de corte estatístico: $p < 0,01$ (FDR), cluster mínimo de 50 *voxels*.

Além do mapa estatístico, analisamos a conectividade funcional entre as sementes oriundas das regiões da meta-análise utilizando os valores de correlação ou beta entre as séries temporais (Figura 4.8 e Anexo D). As oito regiões da meta-análise usadas como sementes são: giros frontais médios esquerdo (GFMe, BA 6) e direito (GFMd, BA 6), lóbulo parietal superior esquerdo (LPS, BA 7), pré-cúneo esquerdo (PreCun, BA 7), giro frontal inferior esquerdo (GFI, BA 9), giro lingual esquerdo (GL, BA 9), cúneo direito (Cun, BA 17), declive esquerdo (Dec). O padrão de conectividade considerando os valores de betas com $p < 0,0001$ (FDR) pode ser visualizado no diagrama da Figura 4.9.

Figura 4.8: Histogramas dos valores de beta das correlações entre as séries temporais das oito regiões da meta-análise. Para cada histograma, a respectiva tabela contendo os nomes das regiões, valores de beta, estatística T e p -FDR está no Anexo D.

Figura 4.9: Diagrama do modelo da estrutura de rede obtida pelo método da semente ($p < 0,0001$ FDR). Regiões da meta-análise representadas nos balões conectadas por conexões *upwards* (flechas azuis), *downwards* (flechas vermelhas) e laterais (flechas pontilhadas).

Também analisamos o padrão de conectividade funcional entre as regiões de interesse através da análise *ROI-to-ROI*. As *ROIs* também foram originadas a partir de *templates* anatômicos das regiões reportadas na meta-análise do Capítulo 3. Nesta análise, as regiões foram subdivididas em: giros frontais médios esquerdo (GFMe, BA 6) e direito (GFMd, BA 6), lóbulo parietal superior esquerdo (LPS, BA 7), pré-cúneo esquerdo *Cluster I* e II (PreCun *Cluster I* e/ou II, BA 7), giro frontal inferior esquerdo *Cluster I* e II (GFI *Cluster I* e/ou II, BA 9), giro lingual esquerdo *Cluster I* e II (GL *Cluster I* e/ou II, BA 9), cúneo direito *Cluster I* e II (Cun *Cluster I* e/ou II, BA 17) e declive esquerdo (Dec). O padrão de conectividade considerando os valores de betas com $p < 0,0001$ (FDR) pode ser visualizado no diagrama da Figura 4.10.

Figura 4.10: Conectomo com as correlações entre os pares de ROIs que sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR). A barra de cores representa os valores da estatística T.

A figura 4.11 mostra a mesma informação da figura 4.10, porém em um mapa tridimensional para uma visualização alternativa dos resultados.

Figura 4.11: Conectomo tridimensional, vistas esquerda e direita, com as correlações entre os pares de ROIs que sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR).

Os pares de ROIs com correlação significativa indicaram o seguinte modelo de arquitetura de rede durante a execução do SDMT no ambiente da ressonância (Figura 4.12), considerando $p < 0,0001$ (FDR).

Figura 4.12: Diagrama do modelo da estrutura de rede obtida pelo método *ROI-to-ROI*. ($p < 0,0001$ FDR). Regiões da meta-análise representadas nos balões conectadas por conexões *upwards* (flechas azuis), *downwards* (flechas vermelhas) e laterais (flechas pontilhadas).

4.2.4. ANÁLISE POR ICA

Sete das 37 componentes obtidas pelo método de ICA foram significativamente correlacionadas com a realização da tarefa cognitiva no ambiente da ressonância. A identificação das redes relacionadas à tarefa foi feita através do cálculo dos valores dos betas médios, obtidos por regressões múltiplas das séries temporais de cada rede com o

modelo estatístico previamente utilizado no SPM. Uma componente foi considerada relacionada ao SDMT se o valor de beta sobreviveu a um limiar de corte estatístico ($p < 0,01$ para redes correlacionadas e $p < 0,01$ para redes anticorrelacionadas).

A figura 4.13a mostra os valores médios de beta obtidos com o ajuste das séries temporais médias das redes relacionadas à tarefa ao modelo estatístico. Notamos que a amplitude dos betas médios das componentes selecionadas indica que todas estão similarmente engajadas à tarefa desenhada no modelo. As séries temporais de cada componente relacionada à tarefa estão apresentadas na Figura 4.13b.

Figura 4.13: (a) Valores dos betas médios obtidos com o ajuste das séries temporais médias das redes relacionadas à tarefa ao modelo estatístico. (b) Séries temporais das componentes relacionadas à tarefa.

Os mapas estatísticos das redes relacionadas à tarefa estão exibidos na Figura 4.14 com limiar de corte $p < 0,01$ (FDR) e *cluster* mínimo de 50 *voxels*. As regiões de ativação de cada componente, juntamente com as áreas de Brodmann e valores estatísticos p e T do ajuste da série temporal com o modelo estatístico (betas) estão sumarizados no Anexo E.

Figura 4.14: Redes de ativação no grupo controle obtidas com o método de ICA sobrepostas em um *template* de uma imagem média tridimensional ponderada em T1. As barras de cores representam os valores t dos mapas estatísticos. O limiar de corte estatístico foi definido para $p < 0,01$ (FDR), com um *cluster* mínimo de 50 *voxels*.

A identificação das redes através de correlação de seus mapas espaciais com *templates* anatômicos revelou descrições anatômicas e funcionais destas redes.

- Componente 13 – giros temporais médio e inferior, inclui a área de associação visual temporal média (V5; BA 37/39) na junção temporo-occipital. Ela está relacionada com a observação de estímulos complexos, muitas vezes emocionais (faces e filmes), bem como observação de ações, nomeação de imagem aberta e rastreamento visual de objetos em movimento, particularmente formações de pontos aleatórias.
- Componente 19 – córtex lateral e medial do córtex occipital posterior, inclui os córtices visuais primários, secundários e terciários (V1, V2, V3; BA 17/18/19).
- Componente 25 – áreas pré-frontal e posterior do cíngulo/pré-cúneo, é a componente conhecida como rede de modo padrão (DMN), fortemente relacionada à teoria da mente e às tarefas de cognição social.
- Componente 26 – cerebelo, comumente associado à ação e à somestesia, e que demonstra uma gama distribuída de funções sensório-motora, autonômica e cognitiva.
- Componente 27 – giros frontais superior e médio, inclui os córtices pré-motores e motores suplementares (SMA, BA 6; e FEFs, BA 8/9) e está relacionada ao controle cognitivo do tempo visuomotor e à preparação dos movimentos executados. Os tipos de estímulos mais comuns associados a essa rede tendem para alvos visuais, pontos de fixação e diodo emissor de luz (do inglês *light emitter diode* ou LEDs), aos quais os sujeitos foram frequentemente instruídos a fixar, imaginar e rastrear.
- Componente 34 – giro transversal temporal, inclui o córtex auditivo primário (A1, BA41/42), estando relacionada à audição (incluindo discriminação tonal e *pitch*), música e fala. Outros processos incluem discriminação fonológica e discriminação estranha.
- Componente 35 – giro médio frontal e lóbulos parietais superiores, inclui o córtex pré-frontal dorsolateral (BA 46) e córtices parietais posteriores (BA 7), estando envolvida no processamento visuoespacial e raciocínio.

O mapa de ativação para o grupo controle considerando todas as componentes relacionadas à tarefa (Figura 4.15) apresenta similaridades com os obtidos nos métodos anteriores realizados neste estudo, com regiões adicionais correspondentes a DMN e audição.

Figura 4.15: Regiões de ativação obtidas com ICA sobrepostas em um *template* de uma imagem anatômica tridimensional. A barra de cores representa os valores de significância de t pelo logaritmo na base decimal do valor de p do mapa estatístico multiplicados por -1 . O limiar de corte estatístico foi definido para $p < 0,01$ (FDR), com um cluster mínimo de 50 *voxels*. Setas azul e verde indicam regiões anti-correlacionadas à tarefa, DMN e auditiva, respectivamente.

Os valores de conectividade funcional considerando as componentes relacionadas à tarefa foram analisados com um teste t de uma amostra com nível de significância $p < 0,01$. A figura 4.16 mostra a matriz de conectividade para as sete componentes descritas acima. Outra maneira de mostrar essa conectividade é pelo conectomo apresentado na figura 4.17. Notamos que a DMN apresentou correlação

significativa com todas as redes associadas à tarefa, exceto o cerebelo, mostrando seu importante papel na integração funcional envolvendo velocidade de processamento da informação.

Figura 4.16: Matriz com valores de significância de t pelo logaritmo na base decimal do valor de p do mapa estatístico, multiplicados por -1, obtidos pela correlação entre as séries temporais das redes relacionadas à tarefa. As componentes correspondem às áreas visuais (13 e 19), DMN (25), cerebelo (26), áreas motoras (27), auditivas (34) e de processamento e raciocínio visuoespacial (35).

Figura 4.17: Conectomo envolvendo as redes relacionadas à tarefa. A barra de cores representa os valores de significância de t pelo logaritmo na base decimal do valor de p do mapa estatístico, multiplicados por -1 , obtidos pela correlação entre as séries temporais das redes relacionadas à tarefa. As componentes correspondem às áreas visuais (13 e 19), DMN (25), cerebelo (26), áreas motoras (27), auditivas (34) e de processamento e raciocínio visuoespacial (35). Quanto mais vermelha a linha mais positivamente correlacionadas estão as redes por ela ligada, e quanto mais azul mais anti-correlacionadas as redes estão.

O atraso temporal entre as componentes correlacionadas significativamente podem indicar um sequenciamento temporal durante a execução da tarefa. No diagrama de conectividade funcional, o tempo de atraso é representado pela direção da flecha conectando as componentes, com o valor de atraso expresso em uma escala de cores. Por exemplo, na Figura 4.18, uma flecha conecta as componentes 13 e 25, mostrando que há um atraso temporal, dado em segundos, entre as séries temporais dessas

componentes. No presente experimento, observamos que há um atraso entre a rede auditiva, DMN, visual, e de processamento e raciocínio visuoespacial, nessa sequência. Já a DMN, a rede visual e a rede motora apresentam sincronia temporal. A expectativa é que, caso o padrão funcional se mantenha nos pacientes, os tempos de atraso possa indicar diferenças entre os grupos, principalmente no que se refere à DMN.

Figura 4.18: Diagrama de conectividade funcional e tempos de atraso entre as componentes relacionadas à tarefa. A barra de cores representa o atraso temporal entre as componentes em unidades de segundos. As componentes correspondem às áreas visuais (13 e 19), DMN (25), cerebelo (26), áreas motoras (27), auditivas (34) e de processamento e raciocínio visual-espacial (35). ($p < 0,05$ para correlação; $p < 1$ para atraso; FDR).

4.2.5. TEORIA DOS GRAFOS

Primeiramente computamos o grau, que é uma medida do número de conexões incidentes sobre um nó específico (ROI). A distribuição do grau mostra quantos nós existem na rede com cada valor de grau (Figura 4.19a). Notamos que todas as ROIs da meta-análise apresentaram distribuição de grau semelhante durante a execução do SDMT, mostrando igualdade na importância para o fluxo da informação dentro da rede relacionada à tarefa.

Também computamos a centralidade entre nós ou *betweenness centrality* (BC) (Figura 4.19b), que considera a fração dos caminhos mais curtos conectando cada par de ROIs que contenha uma dada ROI. Um nó com alta centralidade é considerado um *hub* na rede. Para $p < 0,01$ (FDR) temos como *hubs* da rede o giro frontal médio esquerdo (BA 6) no intervalo de r de 0,07-0,08; o lóbulo parietal superior esquerdo (BA 7) nos intervalos de r de 0,06-0,11 e 0,13-0,15; e o pre-cúneo esquerdo (BA 7 –*Cluster I*) nos intervalos de r de 0,07-0,12 e 0,17-0,19.

A eficiência é a medida mais relevante biologicamente para descrever redes cerebrais da perspectiva do fluxo de informação. A eficiência global, que é a média do inverso do menor comprimento de caminho para todos os pares de ROIs na rede, fornece uma medida da conectividade da rede como um todo (Figura 4.20). Uma rede com comprimento de caminho característico curto é caracterizada por curtas distâncias entre quaisquer pares de nós e deve então possuir alta eficiência global. A eficiência local, definida como a média do inverso do menor comprimento do caminho entre ROIs na vizinhança imediatamente conectada de uma ROI, mostra que o espalhamento da informação na vizinhança imediata de uma dada ROI é regular entre todas as ROIs estudadas (Figura 4.21).

Figura 4.19: Distribuição do (a) grau das *ROIs* e (b) centralidade entre nós. No eixo vertical temos os limiares de corte do valor de r variando de 0,5 até 1. No eixo horizontal as *ROIs* da meta-análise. A escala de cores representa os valores de (a) grau e (b) centralidade.

Figura 4.20: Eficiência global da rede formada pelas *ROIs* da meta-análise.

Figura 4.21: Distribuição da eficiência local das *ROIs*. No eixo vertical temos os limiares de corte do valor de r variando de 0,05 até 1. No eixo horizontal as *ROIs* da meta-análise. A escala de cores representa os valores de eficiência local.

Levando em consideração as medidas da teoria dos grafos descritas acima, se a rede tem características de mundo pequeno (*small-worldness*) (Figura 4.22). Uma rede é definida como sendo de pequeno mundo quando tem uma eficiência global maior do

que uma rede regular com o mesmo número de vértices, mas menor que uma rede aleatória; e uma eficiência local maior do que uma rede aleatória, mas menor que uma rede regular na faixa de custo de conexão de $0,34 < K < 0,5$ (ALAERTS et al., 2015). Assim, uma rede de mundo pequeno tem eficiências locais e globais elevadas. Isso reflete redes altamente aglomeradas com um comprimento de caminho característico pequeno, permitindo uma comunicação rápida entre qualquer duas ROIs na rede.

Podemos observar que no intervalo entre $0,34 < K < 0,5$ a rede dos dados experimentais apresenta uma eficiência global maior do que uma rede regular com o mesmo número de vértices, mas menor que uma rede aleatória. Além disso, ela apresenta uma eficiência local menor do que uma rede regular com o mesmo número de vértices, mas maior que uma rede aleatória.

Figura 4.22: Eficiências (a) global e (b) local da rede formada pelas ROIs da meta-análise em função do custo. No eixo horizontal temos os limiares de corte do valor de custo variando de 0 até 0,5. Estão apresentadas as curvas para os dados experimentais (vermelho), uma rede aleatória (verde) e uma rede regular (regular; azul).

Dentro do escopo de teoria dos grafos, também apresentamos o conectomo com os pares de *ROIs* cujas correlações temporais sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR) (Figura 4.23). Esta rede teve sua estrutura topológica mensurada e a partir dos resultados obtidos temos uma rede de mundo pequeno (*small-world*), com alta eficiência global e local e baixo custo de conexão, podendo ser considerado uma rede de indivíduos saudáveis (ALAERTS et al., 2015). Podemos utilizar a teoria de grafos como ferramenta complementar em estudos futuros para quantificar a organização topológica entre grupos saudáveis e clínicos tanto no repouso quanto realizando tarefas.

Figura 4.23: Vista superior do conectomo tridimensional com os pares de *ROIs* cujas correlações temporais sobreviveram ao limiar de corte de $p < 0,0001$ (FDR). A barra de cores representa os valores de correlação de Pearson entre as *ROIs*.

4.2.6. JANELAMENTO DAS SÉRIES TEMPORAIS

Para todos os casos de janelamento propostos na metodologia do presente estudo não foram reportadas diferenças significativas no padrão de conectividade para $p < 0,01$ (FDR). Podemos inferir que a conectividade da estrutura de rede relacionada à execução do SDMT se mantém sem maiores alterações ao longo de toda a aquisição tanto dentro do período de cada bloco quanto entre blocos, indicando que os tempos de cada bloco

(30 s) e o tempo total de aquisição (5 min e 30s) estão otimizados para adaptação da tarefa no ambiente da ressonância, evitando cansaço dos indivíduos participantes.

4.2.7. DCM

Empregamos *Bayesian Model Selection* (BMS) nos três modelos de rede propostos representando diferentes hipóteses acerca da arquitetura funcional da rede envolvida com velocidade de processamento da informação para identificar a arquitetura mais provável. O modelo 2, referente a hipótese obtida com a análise de sementes dos dados empíricos de ressonância magnética funcional mostrou ser a arquitetura de rede mais provável considerando os dados mensurados (Figura 4.24). Este modelo reflete a informação se propagando serialmente do cúneo, passando pelo giro lingual e declive, a partir do qual se bifurca para o lóbulo parietal superior e pré-cúneo, dos quais se alinha como giro frontal inferior e se bifurca novamente com os giros frontais médios. Conexões adicionais incluem o cúneo e o pré-cúneo e o lóbulo parietal superior com os giros frontais médios.

Figura 4.24: Histograma da Probabilidade de excedência do modelo após comparação entre os modelos hipotetizados com *Bayesian Model Selection* (BMS) para o grupo, sendo cada sujeito considerado um efeito aleatório.

Após determinarmos o modelo mais apropriado utilizando BMS, as estimativas posteriores dos parâmetros desse modelo (entradas dirigentes, conexões intrínsecas e

modulações) de cada sujeito foram analisadas quantitativamente usando estatísticas clássicas e *Bayesian Model Averaging* (BMA; (STEPHAN et al., 2010)), para ver se alguns deles são estáveis em um grupo de assuntos. Uma amostra de testes t foi realizada para examinar se esses parâmetros têm valores significativamente diferentes de zero (Tabela 4.6).

Tabela 4.6: Visão geral dos parâmetros de acoplamento (em Hertz) obtidos do ajuste dos modelos causais dinâmicos aos dados empíricos de IRMf. (Os valores apresentados representam a média $\pm$ desvio padrão). Em negrito temos os valores significativos para um teste T para uma amostra com $p < 0,05$ unicaudal.

Conexões Endógenas Específicas de								
para	Cun	GL	Dec	LPS	PreCun	GFI	GFMme	GFMd
Cun	0,038 $\pm$ 0,037	0,125$\pm$0,030			0,046$\pm$0,024			
GL	0,049 $\pm$ 0,034	-0,125$\pm$0,037	-0,094 $\pm$ 0,023					
Dec		0,042 $\pm$ 0,027	-0,131$\pm$0,035	0,153$\pm$0,025	0,091$\pm$0,027			
LPS			-0,024$\pm$0,025	-0,093$\pm$0,036	0,039 $\pm$ 0,028	0,047 $\pm$ 0,034	0,161$\pm$0,031	-0,010 $\pm$ 0,031
PreCun	-0,031 $\pm$ 0,031		-0,016$\pm$0,025	0,162$\pm$0,026	0,038$\pm$0,036	0,121$\pm$0,035		
GFI				-0,029 $\pm$ 0,029	0,120$\pm$0,030	-0,085$\pm$0,037	0,029 $\pm$ 0,031	-0,026 $\pm$ 0,030
GFMme				0,092$\pm$0,023		-0,021 $\pm$ 0,031	-0,028$\pm$0,037	-0,082 $\pm$ 0,030
GFMd				0,092$\pm$0,023		0,067 $\pm$ 0,030	0,051$\pm$0,030	-0,065$\pm$0,036
Efeitos Modulatórios do SDMT de								
para	Cun	GL	Dec	LPS	PreCun	GFI'	GFMme	GFMd
Cun	0,124$\pm$0,228	0,146$\pm$0,186			0,023 $\pm$ 0,111			
GL	-0,288 $\pm$ 0,220	-0,192 $\pm$ 0,254	-0,184 $\pm$ 0,098					
Dec		-0,082 $\pm$ 0,178	-0,161$\pm$0,237	0,172 $\pm$ 0,162	-0,206 $\pm$ 0,178			
LPS			-0,020 $\pm$ 0,168	-0,241$\pm$0,242	-0,109 $\pm$ 0,187	-0,058 $\pm$ 0,225	0,010 $\pm$ 0,207	-0,139 $\pm$ 0,210
PreCun	-0,092$\pm$0,189		-0,087 $\pm$ 0,164	0,182$\pm$0,169	0,025$\pm$0,248	0,211 $\pm$ 0,220		
GFI'				-0,100 $\pm$ 0,179	0,047 $\pm$ 0,192	-0,077$\pm$0,267	0,024 $\pm$ 0,189	0,011 $\pm$ 0,200
GFMme				0,154 $\pm$ 0,132		-0,090 $\pm$ 0,203	0,082$\pm$0,262	-0,089 $\pm$ 0,192
GFMd				0,081 $\pm$ 0,130		-0,042 $\pm$ 0,202	-0,037 $\pm$ 0,181	0,041$\pm$0,258
		Conduzindo a entrada						
para	Cun	0,010 $\pm$ 0,019						
	GL	0,202$\pm$0,024						
	Dec	-0,012 $\pm$ 0,020						
	LPS	0,071 $\pm$ 0,024						
	PreCun	0,065 $\pm$ 0,026						
	GFI	0,067 $\pm$ 0,017						
	GFMme	0,023 $\pm$ 0,016						
	GFMd'	-0,016 $\pm$ 0,014						

4.2.8. CORRELAÇÕES COM A AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA

Em análises individuais, a correlação dos desempenhos nos testes neuropsicológicos com as porcentagens de mudanças no sinal BOLD para cada uma das oito regiões da meta-análise produziu correlação significativa quando considerado idade, escolaridade e SDMT escrito (Tabela 4.7). Já a correlação dos desempenhos nos testes com os valores da estatística *t* de pico para cada uma das oito regiões da meta-análise não apresentou correlação significativa com as variáveis demográficas e neuropsicológicas

Tabela 4.7: Correlação dos desempenhos nos testes neuropsicológicos com as porcentagens de mudanças no sinal BOLD para cada uma das oito regiões da meta-análise.

		% Variação do Sinal BOLD							
		<i>GfMe</i>	<i>GfMd</i>	<i>LPSe</i>	<i>Pre-Cun</i>	<i>GfIe</i>	<i>GLe</i>	<i>Cund</i>	<i>Dec</i>
Idade	<i>Coef. de Spearman</i>	0,027	-	0,205	0,246	0,194	0,183	0,341	0,140
	<i>Sigma (Uni)</i>	0,462	0,043	0,223	0,179	0,245	0,257	0,098	0,302
	<i>N</i>	15	12	16	16	15	15	16	16
Escolaridade	<i>Coef. de Spearman</i>	0,595**	0,035	0,420	0,529*	0,228	0,468*	0,649**	0,638*
	<i>Sigma (Uni)</i>	0,010	0,456	0,053	0,018	0,207	0,039	0,003	0,004
	<i>N</i>	15	12	16	16	15	15	16	16
SDMT Oral	<i>Coef. de Spearman</i>	0,277	0,273	0,144	0,336	-0,086	0,272	0,287	0,309
	<i>Sigma (Uni)</i>	0,159	0,196	0,297	0,102	0,380	0,164	0,141	0,122
	<i>N</i>	15	12	16	16	15	15	16	16
SDMT Escrito	<i>Coef. de Spearman</i>	0,197	0,109	-0,096	0,311	-0,222	0,320	0,437*	0,389
	<i>Sigma (Uni)</i>	0,241	0,368	0,362	0,121	0,213	0,123	0,045	0,068
	<i>N</i>	15	12	16	16	15	15	16	16

* Correlação significativa para $p < 0,05$ (unicaudal).

** Correlação significativa para $p < 0,01$ (unicaudal).

Ao correlacionar as conexões entre pares de ROIs e os *escores* dos testes SDMT oral e escrito, obtivemos correlações significativas (Tabela 4.8).

Tabela 4.8: Correlações de Spearman entre os dos testes SDMT oral e escrito, realizados fora do ambiente de ressonância magnética, com os valores significativos de correlações de pares de ROIs.

Pares ROI-to-ROI		1-12	1-5	5-12	5-4	5-2	7-11	2-12
SDMT	<i>Coef. Corr.</i>							
	<i>Spearman</i>	-0,478*	-0,762*	-0,434*				-0,447*
	<i>Sigma</i>							
Oral	<i>(unicaudal)</i>	0,030	0,000	0,046				0,041
<i>Coef. Corr.</i>								
SDMT	<i>Spearman</i>				0,0487*	0,461*	-0,483*	
Escrito	<i>Sigma</i>							
	<i>(unicaudal)</i>				0,028	0,036	0,029	

*Correlação significativa para $p < 0,05$ (unicaudal).

Regiões: 1 – giro frontal médio esquerdo (BA 6); 2 – lóbulo parietal superior esquerdo (BA 7); 3 – pré-cúneo esquerdo (BA 7, cluster I); 4 – pré-cúneo direito (BA 7, cluster II); 5 – giro frontal inferior esquerdo (BA 9, cluster I); 6 – giro frontal inferior esquerdo (BA 9, cluster II); 7 – giro lingual esquerdo (BA 9, cluster I); 8 – giro lingual esquerdo (BA 9, cluster II); 9 – cúneo direito (BA 17, cluster I); 10 – cúneo direito (BA 17, cluster II); 11 – declive esquerdo; 12 – giro frontal médio direito (BA 6).

As correlações entre os valores dos betas de cada rede relacionada à tarefa e os escores da avaliação neuropsicológica foram significativas para o SDMT escrito com a rede visual e a rede cerebelar (Figura 4.25).

(a)

(b)

Figura 4.25: Correlações de Spearman entre os valores dos betas da (a) rede visual e (b) rede cerebelar e os *escores* do SDMT escrito. *Correlação significativa para $p < 0,05$ (unicaudal).

4.3. DISCUSSÃO

A relação entre cérebro e comportamento é extremamente intrincada e pauta de estudos. O entendimento acerca dessa relação ainda é limitado, embora informações sobre algumas correlações entre o cérebro e o comportamento tenham sido suficientemente bem explicadas para terem uso clínico. A complexidade dessa associação advém do fato de qualquer comportamento ser o resultado de uma mistura de processos neurofisiológicos e interações bioquímicas envolvendo todo o cérebro. Além disso, uma lesão focal pode afetar muitas funções quando a estrutura neural danificada é uma via, núcleo ou região que é central na regulação ou integração de uma função particular ou funções, podendo levar a uma síndrome neurocomportamental (BENTON, 1977; GOLDBERG, 1995). O conhecimento da localização da disfunção e a correlação entre estruturas neuroanatômicas danificadas e funções comportamentais permitem que neuropsicólogos e neurologistas façam suposições ponderadas sobre o local de uma lesão com base em padrões anormais de comportamento, mas, como lesões semelhantes podem ter comportamentos bastante diferentes, há uma limitação da capacidade preditiva.

No início dos anos 1970, a neuroimagem tornou-se parte importante no diagnóstico de doenças neurológicas. Técnicas como tomografia computadorizada e IRM possibilitaram a reconstrução das diferentes densidades das estruturas internas do cérebro em imagens tridimensionais clinicamente úteis da anatomia intracraniana (HOPKINS et al., 1997; LEZAK et al., 2004). Já a tomografia por emissão de pósitrons (PET, *positron emission tomography*) e a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT, *single photon emission computed tomography*), permitem a avaliação do metabolismo cerebral a partir do sinal de decaimento de radioisótopos de glicose, cuja quantidade indica o nível de atividade cerebral de determinada área (M.D.; PH.D., 2008). Entretanto, ambas possuem limitações como a geração e o curto tempo de meia-vida dos radioisótopos (PET), custo e acessibilidade.

Neste contexto, a IRMf é uma técnica que fornece uma medida indireta da atividade neuronal baseada no nível de oxigenação sanguíneo local (BOLD). O sinal obtido é altamente localizável em nível individual, dando à IRMf um grau de resolução espacial notavelmente alto que permite a visualização de áreas cerebrais que são "ativadas" durante várias tarefas cognitivas. A popularidade da IRMf como meio de

estudar relações de comportamento cerebral explodiu no final da década de 1990 e ao longo da década de 2000, não só por sua resolução espacial superior, mas também devido, em grande medida, aos fatos de que o IRMf está amplamente disponível, é não invasiva e não requer um contexto "médico" para sua aplicação. Assim, IRMf é um método popular para investigar todos os tipos de processos psicológicos, como a percepção do tempo (RAO et al., 2001), processamento semântico (BOOKHEIMER, 2002), processamento emocional (GUR, 2002), inibição da resposta (DURSTON et al., 2002), reconhecimento facial (JOSEPH; GATHERS, 2002), processamento somatossensorial (MEADOR et al., 2002), excitação sexual (ARNOW et al., 2002), e muitos outros. Talvez mais do que as outras técnicas discutidas, a IRMf tem e continuará envolvida com a neuropsicologia, bem como a neurociência cognitiva em geral, em parte devido ao seu uso generalizado.

Entretanto, a IRMf não está livre de controvérsias: a técnica foi usada por pesquisadores cujo conhecimento acerca do cérebro e dos estudos históricos de relacionamento cérebro-comportamento é lamentavelmente insuficiente (FELLOWS et al., 2005; COLTHEART, 2006; LOGOTHETIS, 2008). Até mesmo a natureza do sinal básico que é medido com IRMf continua a ser debatida (LOGOTHETIS; WANDELL, 2004; COSSIO et al., 2012). Além disso, as imagens baseadas no sinal BOLD, não fornecem informação quantitativa, mas diferenças relativas de perfusão, não permitindo a avaliação do CBF basal, sob normocapnia e repouso.

Retomando a questão da relação entre cérebro e comportamento, sabemos que a Neuropsicologia cognitiva tem desenvolvido métodos sofisticados de avaliação das funções cognitivas, possibilitando uma compreensão mais detalhada de diferentes doenças neurológicas. Entre os testes mais amplamente utilizados na clínica para avaliação cognitiva de pacientes com EM, traumatismo crânio-encefálico, apatia por doenças de pequenos vasos e Huntington está o SDMT, que avalia a atenção seletiva, velocidade de processamento informacional e memória operacional, sendo considerado indicador das funções executivas, pois envolve o acesso e a recuperação de informações consolidadas na memória de longo prazo. Entretanto, além de avaliar a existência e gravidade de déficits dessas funções, é de interesse determinar seus correlatos anatômicos. A técnica BOLD-IRMf, como mencionada, é a mais adequada para essa finalidade por não ser invasiva e ter bom nível de confiabilidade. Para tanto avaliamos a utilidade de uma versão do SDMT adaptável para o ambiente da ressonância para estudar a velocidade de processamento da informação em um grupo controle saudável

jovem. Não houve correlações significativas para as variáveis demográficas idade, escolaridade e sexo e para os *escores* da avaliação neuropsicológica fora da máquina, relatando um grupo bem homogêneo para os parâmetros relatados. Também não foram observadas correlações significativas entre os dados da avaliação demográfica e da neuropsicológica, indicando para um grupo jovem que a idade, o sexo e a escolaridade não influenciam no desempenho dos testes aplicados, o que era esperado devido à homogeneidade do grupo em questão.

Quanto à localização funcional, os resultados do presente estudo mostraram que a execução do SDMT envolve o recrutamento de redes cerebrais interconectando áreas frontoparietais relacionadas a processos de atenção seletiva, áreas occipitais relacionadas à atenção visual e o cerebelo (FORN et al., 2009; FORN; ROCCA; et al., 2013). O padrão é similar à aqueles observados em estudos prévios utilizando uma versão do SDMT adaptado ao ambiente da ressonância (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013; FORN; ROCCA; et al., 2013). Mais especificamente, quando considerando o intervalo interestímulo utilizado (2 s), notamos ativação da rede frontoparietal e da rede fronto-occipital, interconectando áreas muito distantes dos córtices frontal e parietal. Esta observação pode ser entendida como um reflexo do recrutamento de áreas relacionadas ao controle *top-down* da atenção, tais como os giros frontais médios e superiores e giros parietal superior e inferior (HOPFINGER et al., 2000; FOCKERT et al., 2004). As redes frontoparietais e frontooccipitais também estão relacionadas a outras regiões tais como o giro cingulado anterior e a área motora suplementar, que são seletivamente ativadas durante o processamento de estímulos e /ou mecanismos de seleção de respostas (HOPFINGER et al., 2000).

Os resultados da adaptação sugerem que a tarefa preenche todos os requisitos para esse propósito (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013). Primeiramente, é uma tarefa fácil que pode ser utilizada com grandes amostras populacionais, até mesmo com pacientes com problemas motores severos. Segundo, a falta de dificuldades resulta em um alto grau de homogeneidade de estratégias cognitivas que os participantes utilizam para resolver a tarefa. De fato, diferenças individuais no desempenho da tarefa foram associadas ao aumento quantitativo de atividade frontal, mas não no padrão de ativação cerebral, o que ocorre freqüentemente quando utilizadas tarefas com alta demanda cognitiva, o que complica a interpretação dos resultados. Terceiro, é uma tarefa de fácil modificação, permitindo ajustes para otimização de sua adaptação. Além disso, os resultados apóiam a idéia de que a velocidade de processamento da informação não é

uma construção unitária, mas sim envolve o recrutamento de diversas redes neurais distantes. Entretanto, uma limitação do nosso estudo foi a não anotação do tempo de resposta e das respostas em si de maneira a pontuar o desempenho dos participantes dentro do ambiente da ressonância, o que deve ser levado em conta em estudos futuros.

Podemos observar a predominância de regiões da meta-análise no hemisfério esquerdo. Podemos partir da organização lateral do cérebro em hemisférios esquerdo e direito e respectivas especializações funcionais para elucidar esse achado. As diferenças fundamentais entre os hemisférios esquerdo e direito do cérebro humano constituem alguns dos princípios fundamentais da neuropsicologia. A primeira derivação das observações seminais de Broca (1861) e Wernicke (1874) têm a ver com a linguagem: na grande maioria dos adultos, o lado esquerdo do cérebro é especializado em linguagem e para o processamento de informações codificadas verbalmente. O lado direito do cérebro é o principal jogador no mapeamento cortical de "estados de sentimento", isto é, padrões de sensações corporais ligadas a emoções como raiva e medo (DAMÁSIO, 1998). Além disso, o hemisfério esquerdo é organizado para o processamento "linear" de estímulos sequencialmente apresentados, como afirmações verbais, proposições matemáticas e programação de seqüências rápidas do motor (LEZAK et al., 2004). O hemisfério direito é superior para o processamento "configurado" exigido por informações ou experiências que não podem ser descritas adequadamente em palavras ou seqüências de símbolos, como a aparência de um relacionamento facial ou tridimensional espacial (LEZAK et al., 2004). Tratando-se de uma tarefa (SDMT) que envolve o processamento de informação, fica evidente que a predominância de regiões no hemisfério esquerdo tenha sido reportada.

Para cada região reportada podemos inferir mais detalhes acerca de seus aspectos funcionais durante a execução do SDMT a partir da organização longitudinal do cérebro. Os giros frontais médios, juntamente com a BA 6, fazem parte do lobo frontal do cérebro, onde também se inclui a área motora suplementar. Embora haja uma ampla gama de funções associadas à área 6, sua função básica envolve seqüenciamento motor (SCHUBOTZ; CRAMON, VON, 2001) e planejamento de movimento (FREUND, 1990). Lesões afetando o córtex pré-motor afetam o direcionamento sensorial do movimento e controle dos músculos proximais e do tronco do corpo. Danos na área pré-motora lateral resultam em apraxia cinética, resultando em movimentos grosseiros ou não refinados com movimentos que não mais parecem terem sido praticados ao longo do tempo.

O córtex de associação somatossensorial é parte do córtex parietal no cérebro humano. Esta região possui papel na coordenação visual-motora (por exemplo, em alcançar um objeto). O lobo parietal superior inclui as áreas 5 e 7 e é separado do lobo parietal inferior (áreas 39 e 40) pelo sulco intraparietal. O córtex sensorial-motor secundário direito está claramente envolvido no processamento visuoespacial, incluindo a percepção do espaço pessoal (LLOYD et al., 2006) e imagens espaciais (KNAUFF et al., 2002). O pré-cúneo está incluído no lobo parietal superior. Lesões no lobo parietal superior esquerdo estão associadas com apraxia ideomotora, ou seja, perda da habilidade de produzir movimentos premeditados e habilidosos como resultado de uma patologia cerebral não causada por fraqueza, paralisia, falta de coordenação ou perda sensorial (GROSS; GROSSMAN, 2008).

O córtex pré-frontal dorsolateral anterior está localizado na região frontal do córtex cerebral. O córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC), de acordo com uma definição mais restritiva, é grosseiramente equivalente às áreas 9 e 46. De acordo com uma definição mais ampla, DLPFC consiste de porções laterais das áreas de Brodmann 9-12, de áreas 45 e 46, e da parte superior da área 47, atuando na codificação de memória (RANGANATH et al., 2003), recuperação de memória (RUGG et al., 1996) e memória de trabalho (RAYE et al., 2002). Também está envolvido no controle executivo do comportamento (KÜBLER et al., 2006), fluência verbal (ABRAHAMS et al., 2003) e raciocínio inferencial (KNAUFF et al., 2002; JOHN SEDDON, 2007). Toda atividade mental complexa requer circuitos corticais e subcorticais adicionais com os quais o DLPFC está conectado; assim, danos a ele podem resultar na disfunção executiva, que leva a problemas como afeto, julgamento social, memória executiva, pensamento abstrato e intencionalidade (NINNIVAGI, 2008).

O córtex visual do cérebro está localizado no lobo occipital, na parte posterior, e é a parte responsável pelo processamento da informação visual (JACK et al., 2006; WABERSKI et al., 2008). De acordo com estudos funcionais, a área 17 participa claramente na detecção da intensidade de luz (GOODYEAR; MENON, 1998; MORITA et al., 2000), reconhecimento de cor (SCHLUPPECK; ENGEL, 2002; CLAEYS et al., 2004) e detecção de padrões visuais (FOKIN et al., 2007). Também participa no movimento de acompanhamento (DARBY et al., 1996) e atenção visual (CIARAMITARO et al., 2007; SILVER et al., 2007). Lesões bilaterais completas dos lobos occipitais produzem cegueira cortical, que algumas vezes é associada com

desconhecimento ou negação da cegueira (síndrome de Anton) (KWONG YEW et al., 2014; HERVAIS-ADELMAN et al., 2015).

O cerebelo contribui para as funções motoras através de influências na programação e execução de ações e controle de fundo motor. O dano cerebelar é comumente conhecido por produzir problemas de controle motor fino, coordenação e regulação postural, todos os quais requerem uma integração rápida e complexa entre o cerebelo e outras regiões cerebrais (KOCH et al., 2009). O cerebelo tem muitas funções não-motoras envolvendo todos os aspectos do comportamento (SCHMAHMANN et al., 2007; GLICKSTEIN; DORON, 2008; STRICK et al., 2009; HABAS, 2010). Os caminhos neurais altamente organizados projetam através do *pons* para o cerebelo das áreas mais baixas e superiores do cérebro (SCHMAHMANN; SHERMAN, 1998; LLINÁS et al., 2004). As projeções cerebelares também correm através do tálamo para as mesmas áreas corticais a partir das quais recebe entradas, incluindo córtices temporal, frontal, parietal e superior, como ocorre durante a execução do SDMT. Através de suas conexões com essas áreas corticais e com sites subcorticais, lesões cerebelares podem interromper raciocínios abstratos, fluência verbal, habilidades visuoespaciais, atenção, memória e modulação emocional (MIDDLETON; STRICK, 2000). Além disso, a velocidade do processamento da informação diminui com lesões cerebelares (SPANOS et al., 2007).

A localização funcional tem sido amplamente estabelecida através das mais diversas técnicas discutidas e, como demonstrada com a adaptação do SDMT no presente estudo, de maneira simples e com alto grau de precisão temporal no caso de IRMf. O grande desafio tem sido a integração entre áreas funcionalmente localizadas e sua relação com o comportamento humano. Ainda dentro das vantagens oferecidas pela IRMf, é possível avaliar a integração funcional através da dependência temporal estatística entre séries temporais de regiões distantes no espaço.

Para análise de conectividade funcional, uma vez que o padrão de ativação pode variar em algumas regiões de indivíduo para indivíduo, complicando a comparação entre eles, utilizamos as regiões obtidas na meta-análise de maneira a uniformizar as regiões que seriam estudadas na conectividade funcional e efetiva. Oito regiões foram obtidas, e a localização anatômica e seus papéis funcionais estão descritos no capítulo da revisão sistemática. A partir dessas informações foi proposto o primeiro modelo de arquitetura funcional entre essas regiões durante a execução do SDMT. Claramente, como o papel funcional de algumas regiões envolve uma série de funções cognitivas,

perceptuais e motoras, possíveis vieses no modelo hipotético eram altamente prováveis. Tendo isso em mente, outros dois modelos foram obtidos com análises de conectividade funcional dos dados de IRM.

Embora a meta do trabalho seja gerar uma ferramenta que permita a avaliação de estratégias terapêuticas individuais em grupos clínicos, mais especificamente, através da conectividade efetiva entre as áreas ativadas durante a execução do SDMT na ressonância, estudos de conectividade funcional para gerar modelos de estruturas de rede a serem inseridos como informação inicial no estudo de conectividade efetiva foram necessários, uma vez que o DCM não se trata de uma análise exploratória, mas de um estudo dirigido. Logo, três modelos de estrutura funcional entre as áreas ativadas foram propostos. O primeiro, obtido com os resultados da revisão sistemática, revelou que a propagação do estímulo se inicia nas regiões responsáveis pelo processamento da informação visual (cúneo e giro lingual), se bifurcando para o lóbulo parietal superior e pré-cúneo, onde ocorre o processamento visuoespacial e raciocínio; seguindo para o giro inferior frontal, declive e giros frontais médios, onde ocorre o controle cognitivo do tempo visuomotor e preparação de movimento sensível a estímulos visuais. Cabe frisar que o declive, nomeadamente uma região do cerebelo, exerce papel de execução motora nesse modelo, embora o cerebelo possua uma ampla gama de funções sensório-motoras.

O segundo e terceiro modelos, obtidos a partir de análises de conectividade funcional dos dados de IRM, revelaram uma diferença crucial na posição do declive no modelo de estrutura de rede em relação ao da meta-análise, revelando uma função de recuperação de memória e controle atencional. Sinteticamente, temos um núcleo de processamento visual (cúneo, giro lingual e declive), um de processamento visuoespacial e raciocínio (declive, lóbulo parietal superior e pré-cúneo) e um de seleção e manipulação da informação, além de direcionamento do foco durante tarefas visuoespaciais (giro frontal inferior e giro frontal médio). Nota-se que o declive interconecta os córtices frontoparietal e o occipital, tendo não apenas um papel na velocidade de processamento da informação, mas também na orientação espacial para prever onde um objeto vai aparecer. Apesar de diferenças pequenas no número de conexões entre os dois últimos modelos, temos que considerar que obtido por análise baseada em semente leva em conta a série temporal média de uma semente correlacionada com a série de cada *voxel* da imagem, e o outro foi obtido através de correlações entre séries temporais médias de regiões de interesse. Considerando que a informação em nível do *voxel* é mais específica no que diz respeito à resposta neuronal,

a hipótese é que o modelo obtido com a abordagem semente-a-*voxel* seja o mais robusto nas análises de conectividade efetiva.

Diversas modelagens dos dados têm sido criadas para o estudo da conectividade efetiva. A modelagem causal dinâmica (DCM) tem se mostrado a mais utilizada. Em primeiro lugar, os modelos de DCM interagem no nível neuronal em vez de hemodinâmico. Além de ser biologicamente preciso, isso é importante porque as interações neuronais não conduzem necessariamente a interações hemodinâmicas detectáveis (GITELMAN et al., 2003). Os DCMs podem trabalhar no nível neuronal porque empregam um "modelo avançado" (com parâmetros hemodinâmicos) relacionando a atividade neuronal com a atividade IRMf, e este modelo é invertido durante o processo de montagem. Em segundo lugar, no DCM, podem-se postular padrões de conectividade arbitrariamente complexos entre as regiões. Isso resulta em modelos de melhor ajuste e é, novamente, biologicamente mais realista. Em terceiro lugar, porque o DCM usa a comparação do modelo bayesiano, podem-se comparar os modelos de rede (PENNY et al., 2004). Finalmente, o DCM usa um modelo generativo suficientemente rico que se pode usar como um laboratório de modelagem no qual se pode investigar os efeitos de manipulações experimentais sobre mudanças na conectividade efetiva. Isso pode ocorrer antes que todos os dados sejam coletados e forneça um auxílio ao projeto experimental. Devido a essas vantagens, o DCM é o método preferido para fazer inferências sobre mudanças na conectividade efetiva dos dados de IRMf. Tais informações podem permitir a avaliação de estratégias terapêuticas em cérebros afetados por doenças neurológicas. Enquanto a modalidade de dados utilizada (imagens de RM funcionais) possuem a vantagem de uma localização anatômica precisa e efeitos e acesso confiável tanto de estruturas corticais e subcorticais, ela possui desvantagens em relação à abordagens eletrofisiológicas tais como eletroencefalografia e magnetoencefalografia. Em particular, devido à baixa amostragem dos dados e o filtro pass-baixa representado pela função de resposta hemodinâmica, ela não pode revelar o tempo preciso de interações ou refletir mudanças em respostas induzidas em oposição a respostas evocadas

A arquitetura funcional da rede da velocidade de processamento da informação e a conectividade efetiva dentro desse sistema foram acessados com o DCM. O modelo de comparação Bayesiano indicou maior evidência a partir dos dados medidos para o modelo obtido com a análise de semente ao *voxel*. Como a informação em nível do *voxel* é mais específica no que diz respeito à resposta neuronal, a hipótese era que o

modelo obtido com a abordagem semente-ao-*voxel* fosse o com maior evidência nas análises de conectividade efetiva em relação ao obtido com a abordagem *ROI-to-ROI*, que leva em conta séries temporais médias de uma coleção de *voxels*, o que teria maior influência de ruídos e diminuição da especificidade da medida indireta da resposta neuronal. A inferência dos parâmetros revelou que o SDMT exerce efeito inibidor (parâmetros com sinal negativo) nas conexões adiante entre as regiões do cúneo, giro lingual, declive, giro frontal inferior e giros frontais médios, e efeito excitatório nas conexões entre as regiões do lóbulo parietal superior e pré-cúneo. Observa-se que as regiões cujas conexões adiante foram inibidas exercem funções adjacentes durante o processo cognitivo do processamento da informação, que é realizado pelas regiões moduladas excitatoriamente pela tarefa.

Podemos então hipotetizar que o SDMT também ativa o controle inibitório cerebral, exercido pela região do giro frontal inferior, para que haja atenção controlada durante a realização da tarefa, cuja velocidade de processamento é dependente das regiões excitadas pela modulação do SDMT. Além disso, nota-se um comportamento diferente do efeito do SDMT nas conexões quando consideradas as *backwards* (responsáveis pela plasticidade associativa): nesse caso, existem mais efeitos excitatórios, de maneira que não só a região núcleo do processo cognitivo mas também regiões que levam o estímulo até ela se comuniquem mais ativamente para sedimentar os mecanismos neurais envolvidos nessa tarefa.

Até então estudamos as regiões positivamente ativadas durante a ativação do SDMT. Outrossim, redes negativamente relacionadas à tarefas também são importantes por enriquecerem o entendimento do funcionalmente cerebral, principalmente a rede de modo padrão ou DMN. Para tanto, a análise de ICA foi realizada para obtenção das redes positivamente e negativamente relacionadas à tarefa e a integração entre elas. As redes obtidas com o método de ICA revelaram correspondência funcional com as regiões reportadas na meta-análise e com estudos prévios (FORN ET AL., 2013). O padrão de conectividade funcional revelou que a DMN exerce grande importância nas conexões entre as redes, influenciando no processo cognitivo como um todo. Uma questão é a utilização de *templates* anatômicos da DMN para o estudo do padrão de conectividade funcional poderia ter sido utilizado juntamente com os outros oito das regiões reportadas na meta-análise. O ponto é que grande parte desses estudos não geraram conhecimento acerca do papel da DMN na execução da tarefa, o que torna nada auspicioso já incluí-la conjuntamente com as outras regiões amplamente descritas

nesses estudos envolvendo o SDMT. Logo, trata-se de uma análise exploratória o envolvimento da DMN durante a execução da tarefa. A ICA é uma ferramenta adequada para esse propósito, pois permite uma análise mais exploratória dos dados do que métodos dirigidos por uma hipótese, como é o caso envolvendo as regiões da meta-análise, fornecendo informações espaciais e temporais a partir das flutuações do sinal BOLD. Além disso, foi mostrado que métodos como ICA conseguem separar sinais cardíacos e respiratórios daqueles relacionais à atividade neuronal (BECKMANN et al., 2005). A inserção da DMN em estudos futuros envolvendo conectividade efetiva pode contribuir para melhor entendimento não só do papel da rede em si, mas do padrão funcional ativado durante a tarefa como um todo, gerando modelos de infraestrutura de rede mais similares à realidade. Além disso, considerando possíveis agravantes dos casos clínicos que impeçam a execução da tarefa dentro do scanner, imagens de repouso podem ser adquiridas e os estudos serem focados na DMN, demonstrada ser altamente correlacionada com doenças cerebrais em imagens no estado de repouso.

Dentro do escopo de teoria dos grafos, a rede ativada durante a tarefa teve sua estrutura topológica mensurada e a partir dos resultados obtidos temos uma rede de mundo pequeno (*small-world*), com altas eficiências global e local e baixo custo de conexão, podendo ser considerada uma rede de indivíduos saudáveis (ALAERTS et al., 2015).

Vantagens e desvantagens específicas podem ser denotadas para abordagens teóricas gráficas usando limiares de corte fixos. A abordagem usando limiares de corte fixos inclui para cada sujeito apenas aquelas conexões que excedem o limiar imposto, resultando em grafos com diferentes números de conexões ou densidades ao longo dos sujeitos. Enquanto essas diferenças inter-individuais na densidade da rede reflitam diferenças importantes e reais na topologia da rede ao longo dos participantes e particularmente entre grupos, essa abordagem pode produzir efeitos dependentes no cálculo das medidas dos grafos. A abordagem com um limiar definido, por outro lado, assegura um número igual de conexões ao longo dos participantes. Enquanto a escolha de matrizes com tamanhos iguais evita potencial viés induzido pelo tamanho, esta abordagem pode manipular a topologia empírica da rede por super ou subestimar as conexões. Principalmente em grupos clínicos cujas conexões podem variar profundamente, o uso de limiares de corte pré-definidos deve ser feito com cautela, tanto para participantes com conectividade média alta, cujas conexões que são importantes talvez sejam ignoradas porque incluí-las na matriz de adjacência resultaria

em densidade superior ao limite, enquanto que, para os participantes com uma conectividade média "baixa", um número de conexões "baixas" podem ser incluídas na matriz adjacente para atingir o limite de densidade imposto, apesar da possibilidade de que essas conexões sejam de fato "não significativas" ou irrelevantes. Em geral, quando os grupos de pacientes com potenciais variações na densidade da rede geral, é recomendável analisar as matrizes gráficas ao longo de vários limiares de corte, além dos valores fixos. Sendo assim, a abordagem utilizada no presente estudo permitiu analisar as matrizes gráficas ao longo de vários limiares de corte, de maneira a ser aplicada em grupos clínicos que tenham alta variabilidade entre indivíduos e permitir a busca de marcadores para doenças.

Outra avaliação feita foi o janelamento das séries temporais dos blocos de tarefa, que não apresentou diferenças significativas no padrão de conectividade funcional em nenhuma das hipóteses testadas, revelando um desenho experimental com padrão de conectividade funcional consistente durante toda a execução da tarefa, evitando viés na comparação entre indivíduos. Mais especificamente, mostra que o intervalo interestímulo de 2 s não foi demasiadamente rápido de forma a recrutar mais redes e nem tão devagar de maneira a gerar divagação ou ativação não tão robusta dos circuitos tais como a rede frontoparietal e o córtex occipital (FORN; RIPOLLÉS; et al., 2013).

Por fim, a variação do sinal BOLD e o valor t de pico de cada uma das oito regiões individuais obtidas da meta-análise foram correlacionados com os *escores* da avaliação neuropsicológica. A variável idade apresentou correlação significativa com a variação do sinal BOLD do giro frontal médio direito, indicando que quanto menor a idade, maior é a variação da resposta de uma região que é responsável funcionalmente, entre outras, pela resposta motora durante a execução do SDMT. O envelhecimento pode ser considerado em estudos com a utilização do SDMT no ambiente da ressonância para avaliar seus efeitos na ativação cerebral.

Já a variável escolaridade apresentou correlação significativa com a variação do sinal BOLD do giro frontal médio esquerdo, pré-cúneo, cúneo, giro lingual e declive. Podemos notar que quanto maior o nível educacional maior a variação do sinal BOLD em basicamente toda a arquitetura de rede ativada pela execução do SDMT, indicando que anos de estudos modulam a velocidade de processamento da informação.

Os resultados da avaliação neuropsicológica para a versão oral do SDMT não apresentaram correlação significativa com nenhuma variável demográfica, enquanto que a versão escrita apresentou correlação significativa com variação do sinal BOLD do giro

lingual, responsável pela atenção visual durante a execução da tarefa. Não foram obtidas correlações significativas entre as variáveis demográficas e o valor de pico da estatística *t* para cada região. A correlação significativa de *escores* da avaliação neuropsicológica e demográfica com parâmetros de neuroimagens funcionais podem fornecer biomarcadores neurais de doenças cerebrais, o que expandiria a aplicações clínicas de IRMf.

As correlações entre os *escores* do SDMT fora da máquina e os valores de conectividade funcional entre as ROIs apresentaram resultados significativos entre a versão oral e a conexão entre os giros frontais médios bilaterais, deles com o giro frontal inferior e do giro frontal médio direito com o lóbulo parietal superior; além de correlações significativas entre os *escores* da versão escrita e a conexão entre o pré-cúneo e o lóbulo parietal superior com o giro frontal superior e do giro lingual com o declive. Mais especificamente, os *escores* da versão oral se correlacionaram negativamente com os valores de conexões das regiões citadas, enfatizando o modelo de eficiência neural, que sugere que indivíduos mais rápidos e eficientes apresentam ativações reduzidas em redes neuronais relacionadas à tarefa enquanto apresentam desempenhos similares ou melhores comparadas com indivíduos com maiores atividades nas mesmas redes. Por outro lado, os resultados envolvendo a versão escrita apresentaram correlação negativa apenas com o par envolvendo as regiões declive e lingual, indo contra o modelo de eficiência neural para os outros dois pares de ROIs que se correlacionaram negativamente com os *escores*. Já a correlação entre os betas e os *escores* revelaram resultados significativos com as redes visuais primárias e o cerebelo através de correlações negativas, reforçando o modelo de eficiência neural.

5. CONCLUSÕES

A revisão sistemática forneceu uma adaptação do SDMT que apresentou resultados consistentes com o esperado na literatura e, apesar da variedade de estudos de neuroimagem funcional envolvendo adaptações do SDMT, a meta-análise resultou em regiões que estão de fato envolvidas nesta tarefa cognitiva independentemente de questões metodológicas e da aplicação precisa da tarefa dentro do ambiente da ressonância.

A versão modificada do SDMT para o ambiente da ressonância se mostrou uma ferramenta rápida, confiável e moldável para medidas de velocidade de processamento da informação em estudos de neuroimagem funcional.

As regiões reportadas na meta-análise indicando quais as áreas cerebrais que deveriam apresentar resposta hemodinâmica durante a aplicação do SDMT apresentaram ativação robusta em nossos resultados individuais e em grupo.

Os resultados obtidos com ICA, mais precisamente os padrões espaciais, temporais e de atraso temporal, assim como a teoria de grafos na quantificação da estrutura topológica da rede podem ser utilizados como ferramentas complementares em estudos futuros para encontrar marcadores funcionais entre grupos saudáveis e clínicos tanto no repouso quanto no desempenho de tarefa. Os estudos de conectividade funcional revelaram modelos de estrutura de rede anatomicamente e funcionalmente coerentes com os requeridos para a execução do SDMT.

A avaliação de conectividade efetiva resultou em um modelo de rede relacionado à velocidade de processamento da informação e parâmetros que podem ser utilizados em estudos futuros para avaliar as alterações funcionais cerebrais e sua correlação com possíveis déficits cognitivos em doenças neurodegenerativas, combinado a estudos da neuroplasticidade cerebral.

A correlação entre os *scores* da avaliação neuropsicológica fora do ambiente da ressonância e os parâmetros obtidos com as imagens funcionais apresentou resultados significativos, indicando a IRMf como ferramenta complementar na identificação de déficits cognitivos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABRAHAM, S.; GOLDSTEIN, L. H.; SIMMONS, A.; et al. Functional magnetic resonance imaging of verbal fluency and confrontation naming using compressed image acquisition to permit overt responses. **Human Brain Mapping**, v. 20, n. 1, p. 29–40, 2003.
- AERTSEN, A. D.; PREISSEL, H. Dynamics of Activity and Connectivity in Physiological Neuronal Networks. **Nonlinear dynamics and neuronal networks**, v. 13, n. August 2016, p. 281–302, 1991.
- AKBAR, N.; BANWELL, B.; SLED, J. G.; et al. Brain activation patterns and cognitive processing speed in patients with pediatric-onset multiple sclerosis. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 38, n. 4, p. 393–403, 2016. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13803395.2015.1119255>>. .
- ALAERTS, K.; GEERLINGS, F.; HERREMANS, L.; et al. Functional organization of the action observation network in autism: A graph theory approach. **PLoS ONE**, v. 10, n. 8, 2015.
- ALLEN, E. A.; DAMARAJU, E.; PLIS, S. M.; et al. Tracking whole-brain connectivity dynamics in the resting state. **Cerebral Cortex**, v. 24, n. 3, p. 663–676, 2014.
- AMARO, E.; BARKER, G. J. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition*. **Anais...** . v. 60, p.220–232, 2006.
- AMOS ARIELI, A. S. A. G. A. A. Dynamics of Ongoing Activity:\nExplanation of the Large Variability\nin Evoked Cortical Responses. **Science**, v. 273, n. 5283, p. 1868–1871, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8791593>%5Cn<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.273.5283.1868>>. .
- ARNOW, B. A.; DESMOND, J. E.; BANNER, L. L.; et al. Brain activation and sexual arousal in healthy, heterosexual males. **Brain : a journal of neurology**, v. 125, p. 1014–1023, 2002.
- ATAD-RAPOPORT, M.; SCHWEIGER, A.; LEV, D.; et al. Neuropsychological follow-up at school age of children with asymmetric ventricles or unilateral ventriculomegaly identified in utero. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 122, n. 7, p. 932–938, 2015.
- AU DUONG, M. V.; BOULANOUAR, K.; AUDOIN, B.; et al. Modulation of effective

connectivity inside the working memory network in patients at the earliest stage of multiple sclerosis. **NeuroImage**, v. 24, n. 2, p. 533–538, 2005.

AUDOIN, B.; AU DUONG, M. VAN; RANJEVA, J. P.; et al. Magnetic resonance study of the influence of tissue damage and cortical reorganization on PASAT performance at the earliest stage of multiple sclerosis. **Human Brain Mapping**, v. 24, n. 3, p. 216–228, 2005.

AUDOIN, B.; IBARROLA, D.; RANJEVA, J. P.; et al. Compensatory cortical activation observed by fMRI during a cognitive task at the earliest stage of MS. **Human Brain Mapping**, v. 20, n. 2, p. 51–58, 2003.

BALDACCHINO, A.; BALFOUR, D. J. K.; MATTHEWS, K. Impulsivity and opioid drugs: differential effects of heroin, methadone and prescribed analgesic medication. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 6, p. 1167–1179, 2015.

BANKS, G. K.; BERAN, R. G. Neuropsychological assessment in lamotrigine treated epileptic patients. **Clinical and experimental neurology**, v. 28, p. 230–237, 1991. Australia.

BECKMANN, C. F.; DELUCA, M.; DEVLIN, J. T.; SMITH, S. M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 360, n. 1457, p. 1001–1013, 2005. Disponível em: <<http://discovery.ucl.ac.uk/6041/>>. .

BELFORT-DEAGUIAR, R.; CONSTABLE, R. T.; SHERWIN, R. S. Functional MRI Signal Fluctuations: A Preclinical Biomarker for Cognitive Impairment in Type 2 Diabetes? **Diabetes** **63:749.**, Feb. 2014.

BELL, A. J.; SEJNOWSKI, T. J. An Information-Maximization Approach to Blind Separation and Blind Deconvolution. **Neural Computation**, v. 7, n. 6, p. 1129–1159, 1995. Disponível em: <<http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/neco.1995.7.6.1129>>. .

BELLIVEAU, J. W.; KENNEDY, D. N.; MCKINSTRY, R. C.; et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. **Science**, v. 254, n. 5032, p. 716–719, 1991. Disponível em: <<http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.1948051>>. .

BENDAT, J. S. **Nonlinear system analysis and identification from random data**. Wiley, 1990.

BENTON, A. L. Reflections on the Gerstmann syndrome. **Brain and Language**, v. 4, n. 1, p. 45–62, 1977.

BISWAL, B.; FZ, Y.; VM, H.; JS, H. - Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using. **Magn Reson Med**, v. 34, n. 9, p. 537–541, 1995.

BLAKEMORE, S.-J. Review of Understanding the brain: The birth of a learning science. **Special Issue: Education and neuroscience: Evidence, theory and practical application.**, 2008.

BOBHOLZ, J. A.; RAO, S. M. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis: a review of recent developments. **Current opinion in neurology**, v. 16, n. 3, p. 283–8, 2003.

BOOKHEIMER, S. FUNCTIONAL MRI OF LANGUAGE: New Approaches to Understanding the Cortical Organization of Semantic Processing. **Annual Review of Neuroscience**, v. 25, n. 1, p. 151–188, 2002. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.25.112701.142946>>. .

BROYD, S. J.; DEMANUELE, C.; DEBENER, S.; et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 33, n. 3, p. 279–296, 2009.

BÜCHEL, C.; FRISTON, K. J. Modulation of connectivity in visual pathways by attention: cortical interactions evaluated with structural equation modelling and fMRI. **Cerebral cortex**, v. 7, n. 8, p. 768–778, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9408041>>. .

BUCKNER, R. L.; SEPULCRE, J.; TALUKDAR, T.; et al. Cortical Hubs Revealed by Intrinsic Functional Connectivity: Mapping, Assessment of Stability, and Relation to Alzheimer’s Disease. **Journal of Neuroscience**, v. 29, n. 6, p. 1860–1873, 2009. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009>>. .

BURTON, M. W.; NOLL, D. C.; SMALL, S. L. The anatomy of auditory word processing: individual variability. **Brain and language**, v. 77, n. 1, p. 119–31, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11247659>>. .

BUXTON, R. B. Dynamic models of BOLD contrast. **NeuroImage**, 2012.

BUXTON, R. B. The physics of functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Reports on progress in physics. Physical Society (Great Britain)**, v. 76, n. 9, p. 96601, 2013. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4376284&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

BUXTON, R. B.; WONG, E. C.; FRANK, L. R. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. **Magn Reson Med**, v.

39, n. 17, p. 855–864, 1998.

CALABRESE, P. Neuropsychology of multiple sclerosis: An overview. **Journal of Neurology**, 2006.

CALHOUN, V. D.; ADALI, T.; PEARLSON, G. D.; PEKAR, J. J. A Method for Making Group Inferences from Functional MRI Data Using Independent Component Analysis. , v. 151, p. 140–151, 2001.

CALHOUN, V. D.; KIEHL, K. A.; PEARLSON, G. D. Modulation of temporally coherent brain networks estimated using ICA at rest and during cognitive tasks. **Human Brain Mapping**, v. 29, n. 7, p. 828–838, 2008.

CALHOUN, V. D.; MILLER, R.; PEARLSON, G.; ADALI, T. The Chronnectome: Time-Varying Connectivity Networks as the Next Frontier in fMRI Data Discovery. **Neuron**, 2014.

CANTIN, S.; VILLIEN, M.; MOREAUD, O.; et al. Impaired cerebral vasoreactivity to {CO₂} in Alzheimer's disease using {BOLD} fMRI. **NeuroImage**, v. 58, n. 2, p. 579–587, 2011.

CHEN, J. J.; JANN, K.; WANG, D. J. J. Characterizing Resting-State Brain Function Using Arterial Spin Labeling. **Brain Connectivity**, v. 5, n. 9, p. 527–542, 2015.

CHIARAVALLLOTI, N. D.; DELUCA, J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. **The Lancet Neurology**, 2008.

CHIARAVALLLOTI, N. D.; GENOVA, H. M.; DELUCA, J. Cognitive rehabilitation in multiple sclerosis: the role of plasticity. **Frontiers in neurology**, v. 6, p. 67, 2015.

Disponível em:
<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4383043&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

CHIARAVALLLOTI, N. D.; STOJANOVIC-RADIC, J.; DELUCA, J. The role of speed versus working memory in predicting learning new information in multiple sclerosis. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 35, n. 2, p. 180–91, 2013.
Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23350959>>. .

CHOI, S.; NA, D.; KANG, E.; et al. Functional magnetic resonance imaging during pantomiming tool-use gestures. **Experimental Brain Research**, v. 139, n. 3, p. 311–317, 2001. Disponível em:
<<http://www.springerlink.com/openurl.asp?genre=article&id=doi:10.1007/s002210100777>>. .

CIARAMITARO, V. M.; BURACAS, G. T.; BOYNTON, G. M. Spatial and cross-

modal attention alter responses to unattended sensory information in early visual and auditory human cortex. **Journal of neurophysiology**, v. 98, p. 2399–2413, 2007.

CIFELLI, A.; MATTHEWS, P. Cerebral plasticity in multiple sclerosis: insights from fMRI. **Multiple Sclerosis**, v. 8, n. 3, p. 193–199, 2002. Disponível em: <<http://msj.sagepub.com/cgi/doi/10.1191/1352458502ms820oa>>. .

CLAEYS, K. G.; DUPONT, P.; CORNETTE, L.; et al. Color discrimination involves ventral and dorsal stream visual areas. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 7, p. 803–822, 2004.

COLTHEART, M. Perhaps functional neuroimaging has not told us anything about the mind (so far). **Cortex**, v. 42, n. 3, p. 422–427, 2006.

COSSIO, M. L. T.; GIESEN, L. F.; ARAYA, G.; et al. Spatiotemporal precision and hemodynamic mechanism of optical point spreads in alert primates. **Uma ética para quantos?**, v. XXXIII, n. 2, p. 81–87, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15003161>%5Cn<http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/cid/cir991>%5Cn<http://www.scielo.cl/pdf/udecada/v15n26/art06.pdf>%5Cn<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84861150233&partnerID=tZOtx3y1>>. .

DAMÁSIO, A. **O Erro de Descartes, Emoção , Razão e o Cérebro Humano**. 1998.

DARBY, D. G.; NOBRE, A. C.; THANGARAJ, V.; et al. Cortical activation in the human brain during lateral saccades using EPSTAR functional magnetic resonance imaging. **NeuroImage**, v. 3, p. 53–62, 1996.

DELOIRE, M. S. A; BONNET, M. C.; SALORT, E.; et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 12, n. September 2005, p. 445–452, 2006.

DELOIRE, M. S.; BONNET, M. C.; SALORT, E.; et al. How to detect cognitive dysfunction at early stages of multiple sclerosis? **Multiple Sclerosis**, v. 12, n. 4, p. 445–452, 2006. Disponível em: <<http://msj.sagepub.com.proxy.bib.uottawa.ca/content/12/4/445>%5Cn<http://msj.sagepub.com.proxy.bib.uottawa.ca/content/12/4/445.full.pdf>%5Cn<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16900758>>. .

DELUCA, J.; GENOVA, H. M.; HILLARY, F. G.; WYLIE, G. Neural correlates of cognitive fatigue in multiple sclerosis using functional MRI. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 270, n. 1–2, p. 28–39, 2008.

DETRE, J. A.; WANG, J. Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. **Clinical Neurophysiology**, v. 113, n. 5, p. 621–634, 2002.

DEYOE, E. A.; RAUT, R. V. Visual Mapping Using BOLD fMRI. **Neuroimaging clinics of North America**, Nov. 2014.

DOBRYAKOVA, E.; COSTA, S. L.; WYLIE, G. R.; DELUCA, J.; GENOVA, H. M. Altered Effective Connectivity during a Processing Speed Task in Individuals with Multiple Sclerosis. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 22, n. 2, p. 216–224, 2016. Disponível em: <http://www.journals.cambridge.org/abstract_S1355617715001034>. .

DRAPER, K.; PONSFORD, J. Cognitive functioning ten years following traumatic brain injury and rehabilitation. **Neuropsychology**, v. 22, n. 5, p. 618–625, 2008.

DURSTON, S.; THOMAS, K. M.; WORDEN, M. S.; YANG, Y.; CASEY, B. J. The Effect of Preceding Context on Inhibition: An Event-Related fMRI Study. **NeuroImage**, v. 16, n. 2, p. 449–453, 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811902910748>>. .

DUYN, J. Spontaneous fMRI activity during resting wakefulness and sleep. **Progress in brain research**, 2011.

EICKHOFF, S. B.; HEIM, S.; ZILLES, K.; AMUNTS, K. A systems perspective on the effective connectivity of overt speech production. **Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences**, v. 367, n. 1896, p. 2399–421, 2009. Disponível em: <<http://rsta.royalsocietypublishing.org/content/367/1896/2399.short>>. .

EYLER ZORRILLA, L. T.; AGUIRRE, G. K.; ZARAHN, E.; CANNON, T. D.; D'ESPOSITO, M. Activation of the prefrontal cortex during judgments of recency: a functional MRI study. **Neuroreport**, v. 7, n. 15–17, p. 2803–2806, 1996.

FEDERSPIEL, A.; MUELLER, T. J.; HORN, H.; KIEFER, C.; STRIK, W. K. Comparison of spatial and temporal pattern for fMRI obtained with BOLD and arterial spin labeling. **Journal of Neural Transmission**, v. 113, p. 1403–1415, 2006.

FELLEMAN, D. J.; ESSEN, D. C. VAN. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. **Cerebral Cortex**, v. 1, n. 1, p. 1–47, 1991. Disponível em: <<http://cercor.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/cercor/1.1.1>>. .

FELLOWS, L. K.; HEBERLEIN, A. S.; MORALES, D. A.; et al. Method Matters: An Empirical Study of Impact in Cognitive Neuroscience. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 17, n. 6, p. 850–858, 2005. Disponível em: <<http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/0898929054021139>>. .

FITTIPALDI-MÁRQUEZ, M. S.; CRUZ-GÓMEZ, Á. J.; SANCHIS-SEGURA, C.; et

al. Exploring Neural Efficiency in Multiple Sclerosis Patients during the Symbol Digit Modalities Test: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. **Neurodegenerative Diseases**, v. 17, n. 4–5, p. 199–207, 2017.

FLINKER, A.; KORZENIEWSKA, A.; SHESTYUK, A. Y.; et al. Redefining the role of Broca's area in speech. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 112, n. 9, p. 2871–5, 2015. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4352780&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

FOCKERT, J. DE; REES, G.; FRITH, C.; LAVIE, N. Neural Correlates of Attentional Capture in Visual Search. **Journal of Cognitive Neuroscience**, v. 16, n. 5, p. 751–759, 2004.

Disponível

em:

<<http://www.mitpressjournals.org/doi/10.1162/089892904970762>>. .

FOKIN, V. A.; SHELEPIN, I. E.; KHARAUZOV, A. K.; et al. Localization of human brain areas activated for chaotic and ordered pattern perception. **Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova / Rossiiskaia akademiia nauk**, v. 93, n. 10, p. 1089–1100, 2007.

FORN, C.; BARROS-LOSCERTALES, A.; ESCUDERO, J.; et al. Cortical reorganization during PASAT task in MS patients with preserved working memory functions. **NeuroImage**, v. 31, n. 2, p. 686–691, 2006.

FORN, C.; BARROS-LOSCERTALES, A.; ESCUDERO, J.; et al. Compensatory activations in patients with multiple sclerosis during preserved performance on the auditory n-back task. **Human Brain Mapping**, v. 28, n. 5, p. 424–430, 2007.

FORN, C.; BELENGUER, A.; BELLOCH, V.; et al. Anatomical and functional differences between the Paced Auditory Serial Addition Test and the Symbol Digit Modalities Test. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 33, n. 1, p. 42–50, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20552497>>. .

FORN, C.; BELLOCH, V.; BUSTAMANTE, J. C.; et al. A Symbol Digit Modalities Test version suitable for functional MRI studies. **Neuroscience Letters**, v. 456, n. 1, p. 11–14, 2009.

FORN, C.; RIPOLLÉS, P.; CRUZ-GÓMEZ, A. J.; et al. Task-load manipulation in the Symbol Digit Modalities Test: An alternative measure of information processing speed. **Brain and Cognition**, v. 82, n. 2, p. 152–160, 2013.

FORN, C.; ROCCA, M. A.; BOSCA, I.; et al. Analysis of “task-positive” and “task-

negative” functional networks during the performance of the Symbol Digit Modalities Test in patients at presentation with clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis. **Experimental Brain Research**, v. 225, n. 3, p. 399–407, 2013.

FORN, C.; ROCCA, M. A.; VALSASINA, P.; et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of cognitive performance in patients with a clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis at presentation: an activation and connectivity study. **Mult Scler**, v. 18, n. 2, p. 153–163, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21828200>>. .

FREUND, H. J. Premotor area and preparation of movement. **Revue neurologique**, v. 146, p. 543–547, 1990.

FREY, U.; MORRIS, R. G. M. Synaptic tagging and long-term potentiation. **Nature**, v. 385, n. 6616, p. 533–536, 1997. Disponível em: <<http://www.nature.com/doi/10.1038/385533a0>>. .

FRISTON, K. Dynamic Causal Modelling. **Human Brain Function: Second Edition**. p.1063–1090, 2003. Disponível em: <<http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84885052053&partnerID=40&md5=ca07d7072da0820bdd7540f71bfa00ac>>. .

FRISTON, K. Statistical Parametric Mapping. **Statistical Parametric Mapping**. p.541–560, 2007. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123725608500413>>. .

FRISTON, K. J. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. **Human Brain Mapping**, v. 2, n. 1–2, p. 56–78, 1994.

FRISTON, K. J.; HARRISON, L.; PENNY, W. Dynamic causal modelling. **NeuroImage**, v. 19, n. 4, p. 1273–1302, 2003.

FRISTON, K. J.; MECHELLI, A.; TURNER, R.; PRICE, C. J. Nonlinear Responses in fMRI: The Balloon Model, Volterra Kernels, and Other Hemodynamics. **NeuroImage**, v. 12, n. 4, p. 466–477, 2000.

FRISTON, K.; MORAN, R.; SETH, A. K. Analysing connectivity with Granger causality and dynamic causal modelling. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 23, n. 2, p. 172–178, 2013.

FRISTON, K.; PENNY, W. 17. Classical and Bayesian Inference. **Human Brain Function**, p. 911–968, 2003.

GAWRYLUK, J. R.; MAZEROLLE, E. L.; BEYEA, S. D.; D’ARCY, R. C. N. Functional MRI activation in white matter during the Symbol Digit Modalities Test. **Frontiers in human neuroscience**, v. 8, n. August, p. 589, 2014. Disponível em:

<<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4120763&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

GENOVA, H. M.; HILLARY, F. G.; WYLIE, G.; RYPMA, B.; DELUCA, J. Examination of processing speed deficits in multiple sclerosis using functional magnetic resonance imaging. **Journal of the International Neuropsychological Society**, v. 15, p. 383–393, 2009.

GIRARD, P.; BULLIER, J. Visual activity in area V2 during reversible inactivation of area 17 in the macaque monkey. **Journal of neurophysiology**, v. 62, n. 6, p. 1287–1302, 1989.

GITELMAN, D. R.; PENNY, W. D.; ASHBURNER, J.; FRISTON, K. J. Modeling regional and psychophysiologic interactions in fMRI: The importance of hemodynamic deconvolution. **NeuroImage**, 2003.

GLICKSTEIN, M.; DORON, K. Cerebellum: Connections and functions. **Cerebellum**, 2008.

GOLDBERG, E. Rise and fall of modular orthodoxy. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, v. 17, n. 2, p. 193–208, 1995. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/01688639508405118>>. .

GOODYEAR, B. G.; MENON, R. S. Effect of luminance contrast on BOLD fMRI response in human primary visual areas. **J Neurophysiol**, v. 79, n. 4, p. 2204–7., 1998.

GROSS, R. G.; GROSSMAN, M. Update on apraxia. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 8, n. 6, p. 490–496, 2008.

GUPTA, S. S. fMRI for mapping language networks in neurosurgical cases. **The Indian Journal of Radiology & Imaging**, 2014. India.

GUR, R. Brain Activation during Facial Emotion Processing. **NeuroImage**, v. 16, n. 3, p. 651–662, 2002. Disponível em: <<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053811902910979>>. .

HAACKE, E. M.; BROWN, R. W.; THOMPSON, M. R.; VENKATESAN, R. **Magnetic Resonance Imaging: Physical Principles and Sequence Design**. 1999.

HABAS, C. Functional imaging of the deep cerebellar nuclei: A review. **Cerebellum**, 2010.

HALE, J. B.; FITZER, K. R. Evaluating Orbital-Ventral Medial System Regulation of Personal Attention: A Critical Need for Neuropsychological Assessment and Intervention. **Applied Neuropsychology: Child**, v. 4, n. 2, p. 106–115, 2015.

HAYDEN, K. M.; MAKEEVA, O. A.; NEWBY, L. K.; et al. A comparison of

neuropsychological performance between US and Russia: Preparing for a global clinical trial. **Alzheimer's and Dementia**, v. 10, n. 6, p. 760–768, 2014.

HE, Y.; WANG, J.; WANG, L.; et al. Uncovering intrinsic modular organization of spontaneous brain activity in humans. **PLoS One**, v. 4, n. 4, p. e5226, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19381298>><http://www.plosone.org/article/abstract?uri=info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0005226&representation=PDF>>. .

HENDRIKSEN, J. G. M.; KEULERS, E. H. H.; FERON, F. J. M.; et al. Subtypes of learning disabilities: Neuropsychological and behavioural functioning of 495 children referred for multidisciplinary assessment. **European Child and Adolescent Psychiatry**, v. 16, n. 8, p. 517–524, 2007.

HERVAIS-ADELMAN, A.; LEGRAND, L. B.; ZHAN, M.; et al. Looming sensitive cortical regions without V1 input: evidence from a patient with bilateral cortical blindness. **Frontiers in Integrative Neuroscience**, v. 9, n. October, p. 1–12, 2015. Disponível em: <<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnint.2015.00051/abstract>>. .

HOFFMANN, S.; TITTEMEYER, M.; CRAMON, D. Y. VON. Cognitive impairment in multiple sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, v. 20, n. 3, p. 275–280, 2007.

HOPFINGER, J. B.; BUONOCORE, M. H.; MANGUN, G. R. The neural mechanisms of top-down attentional control. **Nature neuroscience**, v. 3, n. 3, p. 284–291, 2000.

HOPKINS, R. O.; ABILDSKOV, T. J.; BIGLER, E. D.; WEAVER, L. K. Three dimensional image reconstruction of neuroanatomical structures: Methods for isolation of the cortex, ventricular system, hippocampus, and fornix. **Neuropsychology Review**, v. 7, n. 2, p. 87–104, 1997.

HÜLSMANN, E.; ERB, M.; GRODD, W. From will to action: Sequential cerebellar contributions to voluntary movement. **NeuroImage**, v. 20, n. 3, p. 1485–1492, 2003.

HUTCHISON, R. M.; WOMELSDORF, T.; GATI, J. S.; EVERLING, S.; MENON, R. S. Resting-state networks show dynamic functional connectivity in awake humans and anesthetized macaques. **Human Brain Mapping**, v. 34, n. 9, p. 2154–2177, 2013.

JACK, A. I.; SHULMAN, G. L.; SNYDER, A. Z.; MCAVOY, M.; CORBETTA, M. Separate Modulations of Human V1 Associated with Spatial Attention and Task Structure. **Neuron**, v. 51, n. 1, p. 135–147, 2006.

JOHN SEDDON, S. C. The seats of reason? An imaging study of deductive and inductive reasoning. [Miscellaneous Article]. **Action Learning: Research and**

Practice, v. 4, n. 1, p. 1305–1310, 2007. Disponível em: <<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=ovftc&AN=00001756-199703240-00049>>. .

JOSEPH, J. E.; GATHERS, A. D. Natural and manufactured objects activate the fusiform face area. **Neuroreport**, v. 13, n. 7, p. 935–8, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12004194>>. .

KNAUFF, M.; MULACK, T.; KASSUBEK, J.; SALIH, H. R.; GREENLEE, M. W. Spatial imagery in deductive reasoning: A functional MRI study. **Cognitive Brain Research**, v. 13, n. 2, p. 203–212, 2002.

KOCH, G.; OLIVERI, M.; CALTAGIRONE, C. Neural networks engaged in milliseconds and seconds time processing: evidence from transcranial magnetic stimulation and patients with cortical or subcortical dysfunction. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, Jul. 2009. London.

KOH, C. L.; LU, W. S.; CHEN, H. C.; et al. TestRetest reliability and practice effect of the oral-format symbol digit modalities test in patients with stroke. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 26, n. 4, p. 356–363, 2011.

KOZIOL, L. F.; BUDDING, D.; ANDREASEN, N.; et al. Consensus paper: The cerebellum's role in movement and cognition. **Cerebellum**, 2014.

KÜBLER, A.; DIXON, V.; GARAVAN, H. Automaticity and reestablishment of executive control-an fMRI study. **Journal of cognitive neuroscience**, v. 18, n. 8, p. 1331–42, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16859418>>. .

KWONG YEOW, K.; ABDUL HALIM, S.; LIZA-SHARMINI, A. T.; THARAKAN, J. Recurrent bilateral occipital infarct with cortical blindness and anton syndrome. **Case reports in ophthalmological medicine**, v. 2014, p. 795837, 2014.

LAIRD, A. R.; FOX, P. M.; PRICE, C. J.; et al. ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. **Human Brain Mapping. Anais...** v. 25, p.155–164, 2005.

LAMM, C.; WINDISCHBERGER, C.; LEODOLTER, U.; MOSER, E.; BAUER, H. Evidence for premotor cortex activity during dynamic visuospatial imagery from single-trial functional magnetic resonance imaging and event-related slow cortical potentials. **NeuroImage**, v. 14, n. 2, p. 268–283, 2001.

LANGERS, D. R. M.; DIJK, P. VAN. Mapping the Tonotopic Organization in Human Auditory Cortex with Minimally Salient Acoustic Stimulation. **Cerebral Cortex**, v. 22, n. 9, p. 2024, 2012.

LEAVITT, V. M.; WYLIE, G.; GENOVA, H. M.; CHIARAVALLOTI, N. D.; DELUCA, J. Altered effective connectivity during performance of an information processing speed task in multiple sclerosis. **Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)**, v. 18, n. 4, p. 409–17, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21965419>>. .

LEE, P.; LI, P. C.; LIU, C. H.; HSIEH, C. L. Test-retest reliability of two attention tests in schizophrenia. **Archives of Clinical Neuropsychology**, v. 26, n. 5, p. 405–411, 2011.

LEZAK, M. D.; HOWIESON, D. B.; LORING, D. W.; HANNAY, H. J.; FISCHER, J. S. **Neuropsychological assessment (4th ed.)**. 2004.

LLINÁS, R. R.; WALTON, K. D.; LANG, E. J. Cerebellum. **The Synaptic Organization of the Brain**. p.271–310, 2004. Disponível em: <<https://books.google.com/books?id=xICqS0EODUoC%5Cnhttp://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195159561.001.1/acprof-9780195159561-chapter-7>>. .

LLOYD, D.; MORRISON, I.; ROBERTS, N. Role for human posterior parietal cortex in visual processing of aversive objects in peripersonal space. **Journal of neurophysiology**, v. 95, n. 1, p. 205–214, 2006.

LOGOTHETIS, N. K. What we can do and what we cannot do with fMRI. **Nature**, v. 453, n. 7197, p. 869–78, 2008. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18548064%5Cnhttp://www.nature.com/nature/journal/v453/n7197/abs/nature06976.html%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18548064>. .

LOGOTHETIS, N. K.; WANDELL, B. A. Interpreting the BOLD Signal. **Annual Review of Physiology**, v. 66, n. 1, p. 735–769, 2004. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.physiol.66.082602.092845>>. .

LOWE, M. J.; PHILLIPS, M. D.; LURITO, J. T.; et al. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. **Radiology**, v. 224, n. 9, p. 184–192, 2002.

M.D., R. A. H.; PH.D., K. H. T. Acute and Chronic Lyme Disease: Controversies for Neuropsychiatry. **The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 20, n. 1, p. iv-6, 2008. Disponível em: <<https://doi.org/10.1176/jnp.2008.20.1.iv>>. .

MAKEIG, S.; DEBENER, S.; ONTON, J.; DELORME, A. Mining event-related brain dynamics. **Trends in Cognitive Sciences**, 2004.

MALDJIAN, J. WFU PickAtlas User Manual v2 . 4. **Human Brain Mapping**, v. 63, p.

1–13, 1994.

MANDEVILLE, J. B.; MAROTA, J. J. A.; AYATA, C.; et al. Evidence of a Cerebrovascular Postarteriole Windkessel With Delayed Compliance. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, p. 679–689, 1999.

MCDONALD, W. I.; RON, M. A. Multiple sclerosis: the disease and its manifestations. **Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences**, v. 354, n. 1390, p. 1615–1622, 1999.

MCINTOSH-MICHAELIS, S. A.; ROBERTS, M. H.; WILKINSON, S. M.; et al. The prevalence of cognitive impairment in a community survey of multiple sclerosis. **British Journal of Clinical Psychology**, v. 30, n. 4, p. 333–348, 1991. Blackwell Publishing Ltd. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.2044-8260.1991.tb00954.x>>. .

MEADOR, K. J.; ALLISON, J. D.; LORING, D. W.; LAVIN, T. B.; PILLAI, J. J. Topography of somatosensory processing: cerebral lateralization and focused attention. **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**, v. 8, n. 3, p. 349–359, 2002.

MIDDLETON, F. A.; STRICK, P. L. Basal ganglia and cerebellar loops: Motor and cognitive circuits. *Brain Research Reviews*. **Anais...** v. 31, p.236–250, 2000.

MOHAN, A.; ROBERTO, A. J.; MOHAN, A.; et al. The significance of the Default Mode Network (DMN) in neurological and neuropsychiatric disorders: A review. **Yale Journal of Biology and Medicine**, 2016.

MORALES GONZALEZ, M. A.; LAZARO GARCIA, E.; SOLOVIEVA, Y.; QUINTANAR ROJAS, L. Evaluacion y correccion neuropsicologica del lenguaje en la infancia. **Pensamiento Psicologico**, v. 12, n. 1, p. 39–53.

MORIN, O.; GRÈZES, J. What is “mirror” in the premotor cortex? A review. **Neurophysiologie Clinique**, 2008.

MORITA, T.; KOCHIYAMA, T.; YAMADA, H.; et al. Difference in the metabolic response to photic stimulation of the lateral geniculate nucleus and the primary visual cortex of infants: A fMRI study. **Neuroscience Research**, v. 38, n. 1, p. 63–70, 2000.

NAITO, E.; SCHEPERJANS, F.; EICKHOFF, S. B.; et al. Human superior parietal lobule is involved in somatic perception of bimanual interaction with an external object. **Journal of neurophysiology**, v. 99, n. 2, p. 695–703, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18003884>>. .

NINIVAGGI, FJ. 2012. Biomental Child Development: Perspectives on Psychology

and Parenting. Rowman & Littlefield Publishers. 532 p.

NITRINI, R.; HELENA LEFÄ\TEXTTHREESUPERIORGICOS de aplicaÄ§Ä\poundso simples para o diagnÄ\textthreesuperiorstico de demÄ\textordfemeninencia. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, p. 457–465, 1994. scielo.

O'CONNOR, P. Key issues in the diagnosis and treatment of multiple sclerosis An overview. **Neurology**, v. 59, p. S1-33, 2002. Disponível em: <http://www.neurology.org/content/59/6_suppl_3/S1.short>. .

OGAWA, S.; LEE, T. M.; KAY, A. R.; TANK, D. W. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 87, n. 24, p. 9868–72, 1990. Disponível em: <<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=55275&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>>. .

ONIAS, H.; VIOL, A.; PALHANO-FONTES, F.; et al. Brain complex network analysis by means of resting state fMRI and graph analysis: Will it be helpful in clinical epilepsy? **Epilepsy and Behavior**, v. 38, p. 71–80, 2014. Elsevier Inc. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.11.019>>. .

ONTON, J.; MAKEIG, S. Information-based modeling of event-related brain dynamics. **Progress in brain research**, v. 159, p. 99–120, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17071226>>. .

ORRINGER, D.; VAGO, D. R.; GOLBY, A. J. Clinical Applications and Future Directions of Functional MRI. **Seminars in neurology**, Sep. 2012.

PARMENTER, B. A.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; GARG, N.; MUNSCHAUER, F.; BENEDICT, R. H. Screening for cognitive impairment in multiple sclerosis using the Symbol Digit Modalities Test. **Multiple Sclerosis Journal**, v. 13, n. 1, p. 52–57, 2007.

PARMENTER, B. A.; TESTA, S. M.; SCHRETLEN, D. J.; WEINSTOCK-GUTTMAN, B.; BENEDICT, R. H. B. The utility of regression-based norms in interpreting the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**, v. 16, n. 1, p. 6–16, 2010.

PAULUS, M. P.; STEIN, M. B. Role of functional magnetic resonance imaging in drug discovery. **Neuropsychology review**, Jun. 2007.

PEIRCE, J. W. PsychoPy-Psychophysics software in Python. **Journal of Neuroscience Methods**, v. 162, n. 1–2, p. 8–13, 2007.

PENNY, W. D.; STEPHAN, K. E.; MECHELLI, A.; FRISTON, K. J. Comparing dynamic causal models. **NeuroImage**, v. 22, n. 3, p. 1157–1172, 2004.

PITT, M. A.; MYUNG, I. J. When a good fit can be bad. **Trends in Cognitive Sciences**, 2002.

RAFTERY, A. E. Bayesian model selection in social research. **Sociological Methodology**, v. 25, n. 1995, p. 111–163, 1995.

RAMA, P.; MARTINKAUPPI, S.; LINNANKOSKI, I.; et al. Working memory of identification of emotional vocal expressions: an fMRI study. **Neuroimage**, v. 13, n. 6 Pt 1, p. 1090–1101, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352614>%5Cnhttp://ac.els-cdn.com/S1053811901907773/1-s2.0-S1053811901907773-main.pdf?_tid=99b2f5d4-d5ec-11e3-af57-00000aacb360&acdnt=1399469972_f36178135c263401ccd2a7167f0ae0b0>. .

RANGANATH, C.; JOHNSON, M. K.; D’ESPOSITO, M. Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. **Neuropsychologia**, v. 41, n. 3, p. 378–389, 2003.

RAO, S. M. Neuropsychology of multiple sclerosis: a critical review. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 8, n. 5, p. 503–42, 1986. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3805250>>. .

RAO, S. M. Neuropsychology of multiple sclerosis. **Current Opinion in Neurology**, v. 8, n. 3, p. 216–220, 1995.

RAO, S. M.; LEO, G. J.; BERNARDIN, L.; UNVERZAGT, F. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis.: I. Frequency, patterns, and prediction. **Neurology**, v. 41, n. 5, p. 685–691, 1991.

RAO, S. M.; MAYER, A R.; HARRINGTON, D. L. The evolution of brain activation during temporal processing. **Nature Neuroscience**, v. 4, n. 3, p. 317–323, 2001.

RAYE, C. L.; JOHNSON, M. K.; MITCHELL, K. J.; REEDER, J. A; GREENE, E. J. Neuroimaging a single thought: dorsolateral PFC activity associated with refreshing just-activated information. **NeuroImage**, v. 15, n. 2, p. 447–53, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11798278>>. .

REED, C. L.; KLATZKY, R. L.; HALGREN, E. What vs. where in touch: An fMRI study. **NeuroImage**, v. 25, n. 3, p. 718–726, 2005.

ROGERS, J. M.; PANEGYRES, P. K. Cognitive impairment in multiple sclerosis: Evidence-based analysis and recommendations. **Journal of Clinical Neuroscience**, 2007.

RUGG, M. D.; FLETCHER, P. C.; FRITH, C. D.; FRACKOWIAK, R. S.; DOLAN, R. J. Differential activation of the prefrontal cortex in successful and unsuccessful memory retrieval. **Brain : a journal of neurology**, v. 119 (Pt 6, p. 2073–83, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9010011>>. .

RYPMA, B.; BERGER, J. S.; PRABHAKARAN, V.; et al. Neural correlates of cognitive efficiency. **NeuroImage**, v. 33, n. 3, p. 969–979, 2006.

RYPMA, B.; PRABHAKARAN, V. When less is more and when more is more: The mediating roles of capacity and speed in brain-behavior efficiency. **Intelligence**, v. 37, n. 2, p. 207–222, 2009.

SAKOĞLU, Ü.; PEARLSON, G. D.; KIEHL, K. A.; et al. A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: application to schizophrenia NIH Public Access. **MAGMA**, v. 23, n. 56, p. 351–366, 2010.

SCHILLER, P. H.; SANDELL, J. H. Interactions between visually and electrically elicited saccades before and after superior colliculus and frontal eye field ablations in the rhesus monkey. **Experimental Brain Research**, v. 49, n. 3, p. 381–392, 1983.

SCHLUPPECK, D.; ENGEL, S. A. Color opponent neurons in V1: a review and model reconciling results from imaging and single-unit recording. **Journal of vision**, v. 2, n. 6, p. 480–92, 2002. Disponível em: <<http://jov.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2121548>>. .

SCHMAHMANN, J. D.; SHERMAN, J. C. The cerebellar cognitive affective syndrome. **Brain**, v. 121, n. 4, p. 561–579, 1998.

SCHMAHMANN, J. D.; WEILBURG, J. B.; SHERMAN, J. C. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. **The Cerebellum**, v. 6, n. 3, p. 254–267, 2007. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1080/14734220701490995>>. .

SCHUBOTZ, R. I.; CRAMON, D. Y. VON. Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. **Cognitive Brain Research**, v. 11, n. 1, p. 97–112, 2001.

SEGHIER, M. L.; LAZEYRAS, F.; PEGNA, A. J.; et al. Variability of fMRI activation during a phonological and semantic language task in healthy subjects. **Human Brain Mapping**, v. 23, n. 3, p. 140–155, 2004.

SHUSTER, L. I.; LEMIEUX, S. K. An fMRI investigation of covertly and overtly

produced mono- and multisyllabic words. **Brain and Language**, v. 93, n. 1, p. 20–31, 2005.

SILVER, M. A.; RESS, D.; HEEGER, D. J. Neural correlates of sustained spatial attention in human early visual cortex. **Journal of Neurophysiology**, v. 97, n. 1, p. 229–237, 2007.

SMITH, A., 1982. Symbol digit modalities test: Manual. **Western Psychological Services**, Los Angeles.

SMITH, A. M.; WALKER, L. A. S.; FREEDMAN, M. S.; et al. Activation patterns in multiple sclerosis on the Computerized Tests of Information Processing. **Journal of the Neurological Sciences**, 2011.

SOLODKIN, A.; HLUSTIK, P.; CHEN, E. E.; SMALL, S. L. Fine modulation in network activation during motor execution and motor imagery. **Cerebral Cortex**, v. 14, n. 11, p. 1246–1255, 2004.

SPANOS, G. K.; WILDE, E. A.; BIGLER, E. D.; et al. Cerebellar Atrophy After Moderate-To-Severe Pediatric Traumatic Brain Injury. **AJNR. American journal of neuroradiology**, v. 28, n. 3, p. 537–542, 2007.

SPORNS, O.; HONEY, C. J.; KÖTTER, R. Identification and classification of hubs in brain networks. **PLoS ONE**, v. 2, n. 10, 2007.

Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images. Academic Press, 2007.

STEPHAN, K. E.; PENNY, W. D.; MORAN, R. J.; et al. Ten simple rules for dynamic causal modeling. **NeuroImage**, 2010.

STRICK, P. L.; DUM, R. P.; FIEZ, J. A. Cerebellum and nonmotor function. **Annual review of neuroscience**, v. 32, p. 413–34, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19555291>>. .

SZTRIHA, L. K.; NEMETH, D.; SEFCSIK, T.; VECSEI, L. Carotid stenosis and the cognitive function. **Journal of the Neurological Sciences**, v. 283, n. 1–2, p. 36–40, 2009.

THULBORN, K. R.; WATERTON, J. C.; MATTHEWS, P. M.; RADDA, G. K. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. **BBA - General Subjects**, v. 714, n. 2, p. 265–270, 1982.

TRAVERS, B. G.; KANA, R. K.; KLINGER, L. G.; KLEIN, C. L.; KLINGER, M. R. Motor learning in individuals with autism spectrum disorder: Activation in superior parietal lobule related to learning and repetitive behaviors. **Autism Research**, v. 8, n. 1,

p. 38–51, 2015.

TURKELTAUB, P. E.; EDEN, G. F.; JONES, K. M.; ZEFFIRO, T. A. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. **NeuroImage**, v. 16, n. 3 Pt 1, p. 765–780, 2002.

VEMURI, P.; JONES, D. T.; JACK, C. R. Resting state functional MRI in Alzheimer's Disease. **Alzheimer's research & therapy**, v. 4, n. 1, p. 2, 2012. Disponível em: <<http://alzres.com/content/4/1/2>>. .

VEN, V. G. VAN DE; FORMISANO, E.; PRVULOVIC, D.; ROEDER, C. H.; LINDEN, D. E. J. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. **Human Brain Mapping**, v. 22, n. 3, p. 165–178, 2004.

VICO FALLANI, F. DE; RICHIARDI, J.; CHAVEZ, M.; et al. Graph analysis of functional brain networks: practical issues in translational neuroscience. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 369, n. 1653, p. 20130521–20130521, 2014. Disponível em: <<http://rstb.royalsocietypublishing.org/content/369/1653/20130521%5Cnhttp://arxiv.org/abs/1406.7391%5Cnhttp://arxiv.org/abs/1406.7391%5Cnhttp://rstb.royalsocietypublishing.org/cgi/doi/10.1098/rstb.2013.0521>>. .

WABERSKI, T. D.; GOBBELÉ, R.; LAMBERTY, K.; et al. Timing of visuo-spatial information processing: Electrical source imaging related to line bisection judgements. **Neuropsychologia**, v. 46, n. 5, p. 1201–1210, 2008.

WANDELL, B. A.; SMIRNAKIS, S. M. Plasticity and stability of visual field maps in adult primary visual cortex. **Nature reviews. Neuroscience**, Dec. 2009.

WHITFIELD-GABRIELI, S.; NIETO-CASTANON, A. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. , v. 2, n. 3, 2012.

WORSLEY, K. J.; EVANS, A. C.; MARRETT, S. A three-dimensional statistical analysis for CBF activation studies in human brain. **Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism**, p. 900–918, 1992.

XIA, M.; WANG, J.; HE, Y. BrainNet Viewer: A Network Visualization Tool for Human Brain Connectomics. **PLoS ONE**, v. 8, n. 7, 2013.

APÊNDICE A - IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O princípio físico das Imagens por Ressonância Magnética se baseia na física da Ressonância Magnética Nuclear (RMN): a existência de núcleos atômicos que, tendo número ímpar de nêutrons e/ou de prótons, apresentam momento magnético líquido, resultando na propriedade descrita pela mecânica quântica chamada spin nuclear. Exemplos de tais núcleos incluem H-1-3, F-19, C-13, P-31. Na prática, a grande maioria dos exames está baseada no hidrogênio (próton), núcleo predominante na constituição corporal.

Consideremos o corpo humano, que contém centenas de milhares de núcleos de hidrogênio, cada um com spin nuclear característico. Em um experimento de RMN, o corpo é colocado sob um campo magnético estacionário e intenso, $\mathbf{B}_0$. O momento magnético associado com o spin nuclear tende a alinhá-los paralelamente ou anti-paralelamente a $\mathbf{B}_0$ (isto equivale a estados de menor e maior energia, respectivamente). Uma fração ligeiramente maior de spins alinhados paralelamente ao campo magnético gera uma magnetização líquida, $\mathbf{M}$, paralela ao campo $\mathbf{B}_0$, como mostrado na figura A.1.

Figura A.1: Momentos magnéticos orientados aleatoriamente alinhados com um campo magnético aplicado $\mathbf{B}_0$ para formar uma magnetização líquida.

O vetor magnetização resultante oscila ao redor de $\mathbf{B}_0$ com uma frequência característica, chamada frequência de precessão ou de ressonância, determinada pela relação de Larmor:

$$f = \gamma \mathbf{B}_0 \quad (1.1)$$

Onde B_0 é a intensidade do campo magnético aplicado e γ é a razão giromagnética, uma constante de proporcionalidade específica à espécie nuclear em questão. Por exemplo, para núcleos de hidrogênio ou prótons, $\gamma = 42,58 \text{ MHz/T}$ e, se o campo magnético é 3 T, então a frequência de ressonância é 127,74 MHz.

Caso um campo magnético oscilante na frequência de ressonância seja aplicado ao corpo, os spins irão absorver energia e ficarão excitados. Neste processo, conhecido como excitação, resulta no vetor magnetização sendo deslocado para outra direção, por exemplo, para o plano perpendicular ao campo magnético estático. Uma vez excitado, a magnetização precessa ao redor de B_0 na frequência de ressonância. No exemplo citado, considerando o corpo humano, o campo magnético oscilante é chamado campo de radiofrequência (RF), pois apresenta frequências similares às utilizadas nas transmissões de rádio.

Uma bobina alocada próxima ao corpo pode detectar a magnetização precessionando, como mostrado na figura A.2:

Figura A.2: Magnetização excitada precessionando ao redor do campo magnético estático induzindo voltagem, $s(t)$, e uma bobina próxima.

Seguindo a excitação, após o desligamento do pulso de RF, a magnetização retorna ao seu estado de equilíbrio de acordo com um processo de decaimento exponencial. A magnetização precessionando no plano perpendicular ao campo estático decai exponencialmente com uma constante de tempo chamada T_2 . O mecanismo por trás do termo deste decaimento é a dispersão de fase incoerente do sinal devido a interações entre spins nucleares. Na presença de um campo magnético não homogêneo, spins terão diferentes taxas de precessão induzidas por esta inomogeneidade também causando dispersão de fase e rápido decaimento de sinal. O decaimento de

magnetização incluindo tanto T_2 (interações *spin-spin*) quanto pela inhomogeneidade do campo estático é dado por uma constante de tempo chamada T_2^* . Finalmente, a magnetização retorna ao seu estado de equilíbrio, alinhando-se a $\mathbf{B}_0$ com constante de tempo T_1 . É importante ressaltar que essas constantes de tempo T_1 , T_2 e T_2^* variam para os diferentes tecidos biológicos, permitindo sua diferenciação em RMN.

A localização espacial em IRM é feita através da manipulação controlada do campo magnético. Baseada na relação de Larmor, um campo magnético variante no espaço irá levar à uma distribuição variante espacialmente de frequências ressonantes. Desde que a magnetização precessante de todo o corpo induz mudanças de sinal no receptor da bobina, o sinal recebido agora contém um espectro de frequências. A análise desse espectro é utilizada para discriminar entre diferentes localizações espaciais baseando-se na distribuição da intensidade do campo magnético. Um conjunto de bobinas é utilizado para induzir uma manipulação no campo magnético que varia linearmente com a localização espacial (equação 1.2).

$$B(x) = \mathbf{B}_0 + G \cdot x \quad (1.2)$$

Onde G é o coeficiente angular ou “gradiente” da intensidade do campo magnético. Este campo magnético adicional descrito por G é chamado de gradiente de campo magnético. Se esse gradiente é aplicado na direção x , é chamado de gradiente- x (Gx). Utilizando a relação de Larmor, a distribuição de frequências é dada por:

$$f(x) = \gamma (\mathbf{B}_0 + G \cdot x) \quad (1.3)$$

Há agora uma correspondência de localização espacial ao longo da direção x com a frequência de precessão, e chamamos isto de codificação de frequência.

A relação matemática que converte um sinal em seu espectro é chamada de transformada de Fourier (TF). A TF unidimensional (1D) do sinal fornece a distribuição unidimensional da magnetização na direção x . A intensidade da imagem define o quanto a magnetização existe naquela posição x em particular.

Todo experimento de IRM é governado por uma “seqüência de pulso”, que é uma lista de instruções de várias unidades experimentais. Na figura A.3 temos o diagrama de uma seqüência de pulsos de um experimento de IRM 1D. Os elementos estão dispostos da seguinte maneira: primeiro um pulso de RF é aplicado para excitar a

magnetização e então o gradiente-x é aplicada para realizar a codificação de frequência. Durante a codificação, o sinal recebido é amostrado pela unidade de aquisição de dados e a imagem 1D é criada fazendo a TF do dado amostrado. Finalmente, depois de a magnetização retornar ao estado de equilíbrio, o processo é repetido.

Figura A.3: Sequência de pulsos para RMN 1D. Um pulso de RF é aplicado para excitar a magnetização (parte superior) e então o gradiente-x é aplicado para realizar a codificação de frequência (centro), enquanto o sinal é amostrado (parte inferior).

Já para localização bidimensional (2D) ocorre com a aplicação de dois gradientes em uma sequência precisa, uma para codificação de frequência (Figura A.4, G_x , direção x) e outro para codificação de fase (Figura A.4, G_y , direção y). Aqui apresentamos codificação de frequência entre cada passo de codificação de fase. Um exemplo de sequência de pulso para este método está na Figura A.4, e é denominado *Echo Planar Imaging* (EPI).

Figura A.4: Uma sequência de pulso EPI com gradiente de codificação de fase (G_y) e gradiente de codificação de frequência (G_x).

Os sinais adquiridos são armazenados em uma matriz bidimensional chamada espaço k (Figura A.5). Para cada codificação de frequência, o sinal adquirido preenche uma linha do espaço k (eixo k_x). Para cada codificação de fase, há a sinalização de que uma nova linha deve ser preenchida (eixo k_y). Após o preenchimento do espaço k, aplica-se a TF nas direções de frequência e fase para obter uma imagem bidimensional por ressonância magnética.

Figura A.5: Espaço-k dos dados para a sequência de pulso EPI com direção de codificação de fase (k_y) e direção de codificação de frequência (k_x). Tomando a transformada de Fourier em ambas as direções produzimos a imagem de ressonância.

A última parte do quebra-cabeça é como as fatias da região de interesse são selecionadas. Para isso aplica-se um gradiente de campo ao longo de determinada direção dependendo se é desejado adquirir cortes axiais, sagitais, coronais ou oblíquos. Por exemplo, para cortes axiais, aplica-se esse gradiente de campo na direção do campo B_0 . A Figura A.6 apresenta uma sequência de pulsos com gradiente de seleção de fatias e leitura EPI.

Mais detalhes sobre IRM, incluindo princípios físicos, métodos de aquisição e aplicações podem ser encontrados em (HAACKE et al., 1999) e (HOBBIE et al., 1997).

Figura A.6: Seqüência de pulsos com gradiente de seleção de fatias e leitura EPI.

APÊNDICE B – INTEGRAÇÃO FUNCIONAL: BASES NEUROBIOLÓGICAS

Aqui introduzimos as informações neurobiológicas da integração funcional em termos de processamento de informação neuronal em hierarquias corticais.

O papel funcional exercido por qualquer componente do cérebro é definido amplamente por suas conexões, tanto que certos padrões de projeções corticais são tão comuns que poderiam ditar as regras da conectividade cortical. Tais regras seguem uma estratégia chamada segregação funcional, que determina que células com papéis funcionais em comum devam ser agrupadas conjuntamente. Para isso é necessário que haja convergência e divergência de conexões corticais (FRISTON, 2007). Conexões extrínsecas, entre regiões corticais, não são contínuas, ocorrendo em *patches* ou *clusters*. Esta desarmonia possui, em alguns casos, uma clara relação com a segregação funcional. Por exemplo, a área visual secundária V2 possui uma arquitetura distinta, consistindo de listras grossas, listras finas e inter-listras. Quando gravações são feitas em V2, células direccionalmente seletivas (mas não seletivas para comprimentos de onda ou cores) são encontradas apenas nas listras grossas. Marcação retrógrada (isto é, em sentido inverso ou *backward*) de células em V5 é limitada a tais listras grossas. Toda evidência fisiológica sugere que V5 é uma área homogênea funcionalmente que é especializada para movimento visual. Evidência de tal natureza apoia a noção de que conectividade *patchy* é a infraestrutura anatômica que sustenta a segregação e especialização funcional (FRISTON, 2007).

Se este é o caso em que neurônios em uma dada área cortical dividem uma responsividade comum (em virtude de suas conectividades extrínsecas) para certos atributos sensorio-motores ou cognitivos, então esta segregação funcional também é anatômica. Assim, desafiando um sujeito com um determinado atributo sensorio-motor ou processo cognitivo deveríamos levar a mudanças de atividades em apenas áreas de interesse. Este é o modelo sobre o qual a busca por efeitos específicos regionalmente com neuroimagem funcional é baseada.

A anatomia e fisiologia de conexões cortico-corticais

Se a especialização se apóia na conectividade, então importantes princípios

organizacionais devem ser incorporados na neuroanatomia e na fisiologia das conexões extrínsecas. Conexões extrínsecas acoplam diferentes áreas corticais enquanto conexões intrínsecas estão confinadas na folha cortical. Existem certas características das conexões cortico-corticais que provêm fortes dicas sobre seus papéis funcionais. Resumidamente, parece haver uma organização hierárquica que se apoia na distinção entre conexões para frente (do inglês *forward*) e para trás (do inglês *backward*). A designação de uma conexão como para frente ou para trás depende primordialmente de suas camadas corticais de origem e término.

Algumas características das conexões cortico-corticais estão apresentadas a seguir. Os princípios emergiram de estudos empíricos do córtex visual.

- Organização hierárquica: a organização dos córtices visuais pode ser considerada como uma hierarquia de níveis corticais com conexões cortico-corticais extrínsecas recíprocas entre os constituintes das áreas corticais (FELLEMAN; ESSEN, VAN, 1991). A noção de hierarquia depende da distinção entre conexões extrínsecas para frente e para trás recíprocas.
- Conexões recíprocas: apesar de recíprocas, conexões para frente e para trás apresentam assimetria micro estrutural e funcional. As terminações de ambas apresentam especificidade laminar. Conexões para frente (de um nível mais baixo para um mais alto) possuem bifurcações axonais esparsas e são topologicamente organizadas, originando-se nas camadas supra granulares e terminando em sua maioria na camada IV. Conexões inversas, por sua vez, apresentam bifurcação axonal abundante e uma topografia mais difusa.
- Conexões *forward* e *backward* funcionalmente assimétricas: estudos de inativação reversível (SCHILLER; SANDELL, 1983; GIRARD; BULLIER, 1989) e neuroimagem (BÜCHEL; FRISTON, 1997) sugerem que conexões *forward* são dirigentes, sempre provocando uma resposta, enquanto conexões *backward* também podem ser modulatórias. Neste contexto, modulatória significa que conexões *backward* modulam a responsividade a outras entradas (*inputs*). Conexões *forward* mediam seus efeitos pós-sinápticos através de receptores rápidos AMPA (1,3-2,4 ms de decaimento) e GABA (6 ms de decaimento). Efeitos modulatórios podem ser mediados por receptores NMDA, que são sensíveis à voltagem, apresentando dinâmica não linear e lenta (~50ms de decaimento). Tais constantes de tempo lentas

apontam de novo para um papel em mediar efeitos contextuais que são mais duradouros que respostas evocadas sensorialmente.

Existem vários mecanismos que são responsáveis por estabelecerem conexões no cérebro. A conectividade resulta da interação entre mecanismos genéticos, epigenéticos e dependentes de atividades ou experiências. No útero, mecanismos epigenéticos predominam. Após o nascimento, as conexões são progressivamente refinadas e remodeladas com maior ênfase na plasticidade dependente de atividades e usos. Tais mudanças perduram na vida adulta com contínua reorganização e plasticidade dependente de experiências que facilitam adaptação comportamental e aprendizado durante a vida. Resumidamente, há dois determinantes básicos da conectividade: (i) plasticidade estrutural, refletindo as interações entre a biologia molecular da expressão gênica, da migração celular e da neurogênese no cérebro em desenvolvimento; (ii) plasticidade sináptica, que é a modelagem dependente de atividades do padrão e da força das conexões sinápticas. Tal plasticidade envolve mudanças na forma, expressão e função das sinapses que permanecem durante a vida. Plasticidade é um importante atributo funcional das conexões no cérebro e é pensada como facilitadora da aprendizagem perceptual e processual, e da memória (FRISTON, 2007). Um aspecto chave desta plasticidade é que ela é geralmente associativa.

A plasticidade sináptica associativa pode ser transiente ou duradoura com muitas constantes de tempo diferentes. Mudanças de longo prazo envolvem síntese proteica, remodelagem sináptica e mudanças infra estruturais nos processos celulares que são mediados por mecanismos dependentes de cálcio. Um aspecto importante dos receptores NMDA é que eles conferem associativamente com mudanças na força da conexão. Isto ocorre por serem sensíveis à voltagem, o que permite que apenas íons de cálcio entrem na célula quando há lançamento pré-sináptico de glutamato e suficiente despolarização pós-sináptica (associação temporal entre eventos pré e pós sinápticos). A entrada de cálcio torna a especialização pós-sináptica elegível para futura potencialização por promoverem a formação de “etiquetas” (*tags*) sinápticas (FREY; MORRIS, 1997) e outros mecanismos intracelulares dependentes de cálcio.

As conexões cerebrais não são estáticas, mas se alteram no nível sináptico o tempo todo. Em muitos casos essa plasticidade é associativa. Conexões *backwards* são abundantes no cérebro e estão em posição de exercer poderosos efeitos nas respostas

evocadas, em níveis mais baixos, que definem a especialização de qualquer área ou população neuronal. Efeitos modulatórios implicam que a resposta evocada pós-sináptica por input pré-sináptico é modulada ou interagem com outras. Por definição esta interação deve depender de sinapses não lineares ou mecanismos dendríticos.

ANEXO A – Aprovação do comitê de ética da FFCLRP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Cognição e Conectividade Funcional Cerebral em Repouso por meio de Imagens por Ressonância Magnética

Pesquisador: Renata Ferranti Leoni

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 49718215.1.0000.5407

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.426.868

Apresentação do Projeto:

vide relato anterior

Objetivo da Pesquisa:

vide relato anterior

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

vide relato anterior

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

vide relato anterior

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Termos adequados

Recomendações:

As alterações no TCLE visaram atender às solicitações do relato anterior. Entretanto, o nível de detalhamento apresentado culminou em um documento extenso. Como recomendação, pode-se retirar as informações do recrutamento do TCLE (mantendo-se apenas no projeto) e as informações sobre os testes a que os participantes serão submetidos durante o exame de ressonância magnética podem ser abreviadas (mas não retiradas por completo). Além disso, as

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

Fax: (16)3315-9101

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

FACULDADE DE FILOSOFIA,
CIÊNCIAS E LETRAS DE
RIBEIRÃO PRETO- USP

Continuação do Parecer: 1.426.868

assinaturas não devem ficar "soltas" na terceira página.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_556573.pdf	21/12/2015 19:10:38		Aceito
Outros	TCLE_RevisadoComentado.pdf	21/12/2015 19:09:13	Renata Ferranti Leoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Revisado.pdf	21/12/2015 19:07:59	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa_Revisado.pdf	21/12/2015 19:07:14	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	21/12/2015 19:06:13	Renata Ferranti Leoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLErevisado.pdf	18/09/2015 10:41:36	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	08/09/2015 13:54:21	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	SymbolDigit.pdf	08/09/2015 13:53:27	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	BeckAnsiedade.pdf	08/09/2015 13:52:53	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	BeckDepressao.pdf	08/09/2015 13:52:28	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	ProtocoloDeAnamnese.pdf	08/09/2015 13:51:37	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Orçamento	OrcamentoFinanceiro.pdf	08/09/2015 13:49:45	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	ManifestacaoInstituicaoCoparticipante.pdf	08/09/2015 13:48:34	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	ProjetoDePesquisa.pdf	08/09/2015 13:45:50	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	08/09/2015	Renata Ferranti	Aceito

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

Fax: (16)3315-9101

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

FACULDADE DE FILOSOFIA,
CIÊNCIAS E LETRAS DE
RIBEIRÃO PRETO- USP

Continuação do Parecer: 1.426.868

Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	13:45:19	Leoni	Aceito
----------------	------------------	----------	-------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 26 de Fevereiro de 2016

Assinado por:
Marina Rezende Bazon
(Coordenador)

Endereço: Av. Bandeirantes 3.900

Bairro: Monte Alegre

CEP: 14.040-901

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3315-4811

Fax: (16)3315-9101

E-mail: coetp@ffclrp.usp.br

ANEXO B – Aprovação do comitê de ética da HCFMRP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Cognição e Conectividade Funcional Cerebral em Repouso por meio de Imagens por Ressonância Magnética

Pesquisador: Renata Ferranti Leoni

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49718215.1.3001.5440

Instituição Proponente: Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto- USP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.428.742

Apresentação do Projeto:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Objetivo da Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

De acordo com o parecer da Instituição Proponente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentou carta de anuência do responsável pelo local de coleta no HCFMRP-USP.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O CEP tomou ciência e concorda com o parecer da Instituição Proponente.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3802-2228

Fax: (16)3833-1144

E-mail: oep@hcrp.usp.br

Considerações Finais a critério do CEP:

"O CEP do HC e da FMRP-USP concorda com o parecer ético emitido pelo CEP da Instituição Proponente, que cumpre as Resoluções Éticas Brasileiras, em especial a Resolução CNS 466/12. Diante disso, o HCFMRP-USP, como instituição co-participante do referido projeto de pesquisa, está ciente de suas co-responsabilidades e de seu compromisso no resguardo da segurança e bem-estar dos sujeitos desta pesquisa, dispondo de infra-estrutura necessária para a garantia de tal segurança e bem-estar".

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_556573.pdf	21/12/2015 19:10:38		Aceito
Outros	TCLE_RevisadoComentado.pdf	21/12/2015 19:09:13	Renata Ferranti Leoni	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Revisado.pdf	21/12/2015 19:07:59	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoPesquisa_Revisado.pdf	21/12/2015 19:07:14	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	CartaResposta.pdf	21/12/2015 19:06:13	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_556573.pdf	18/09/2015 10:42:07		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLERevisado.pdf	18/09/2015 10:41:36	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_556573.pdf	08/09/2015 13:55:47		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	ProjetoDePesquisa.pdf	08/09/2015 13:54:21	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	SymbolDigit.pdf	08/09/2015 13:53:27	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	BeckAnsiedade.pdf	08/09/2015 13:52:53	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	BeckDepressao.pdf	08/09/2015 13:52:28	Renata Ferranti Leoni	Aceito

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRÃO PRETO

Telefone: (16)3802-2228

Fax: (16)3833-1144

E-mail: oep@hcrp.usp.br

Continuação do Parecer: 1.428.742

Outros	ProtocoloDeAnamnese.pdf	08/09/2015 13:51:37	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Orçamento	OrcamentoFinanceiro.pdf	08/09/2015 13:49:45	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	ManifestacaoInstituicaoCoparticipante.pdf	08/09/2015 13:48:34	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Outros	ProjetoDePesquisa.pdf	08/09/2015 13:45:50	Renata Ferranti Leoni	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRosto.pdf	08/09/2015 13:45:19	Renata Ferranti Leoni	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIBEIRAO PRETO, 29 de Fevereiro de 2016

Assinado por:

MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO

Bairro: MONTE ALEGRE

CEP: 14.048-900

UF: SP

Município: RIBEIRAO PRETO

Telefone: (16)3602-2228

Fax: (16)3833-1144

E-mail: cep@hcrp.usp.br

ANEXO C – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: COGNIÇÃO E CONECTIVIDADE FUNCIONAL CEREBRAL EM REPOUSO POR MEIO DE IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O senhor(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa que tem como objetivo avaliar a circulação e o funcionamento do cérebro de pessoas saudáveis durante a execução de tarefas simples e durante o repouso (ausência de tarefas). O motivo da realização deste estudo é a importância de entender como o cérebro de pessoas saudáveis funciona para depois entender os problemas cerebrais existentes em pacientes com diferentes doenças. Os participantes, homens e mulheres, com idade mínima de 18 anos, são recrutados entre alunos e funcionários do Departamento de Física da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP – USP) e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP – USP), por meio de cartazes colocados nas duas instituições.

Será realizado um exame na máquina de Ressonância Magnética no HCFMRP – USP, no Campus de Ribeirão Preto. Esse aparelho tem a forma de um grande tubo de metal, largo, com uma abertura por onde o senhor(a) entrará deitado(a) de barriga para cima. Essa máquina produz um campo magnético, como se fosse um ímã, que passa através do seu corpo sem prejudicar qualquer parte dele. A função dela será de produzir imagens do seu cérebro, além de demonstrar o funcionamento dele. Nada disso será sentido e não fará mal a sua saúde. Durante o exame, é necessário executar algumas tarefas e permanecer o mais parado possível. As tarefas que serão realizadas dentro da máquina são simples. Uma delas será de geração de palavras, ou seja, categorias (por exemplo, utensílios de cozinha) serão mostradas para o senhor(a), que deverá pensar em palavras pertencentes a essa categoria (por exemplo, garfo, faca, colher, etc). A outra tarefa será de associação de símbolos com números, ou seja, serão apresentados símbolos para o senhor(a), que deverá falar o número correspondente a cada símbolo de acordo com uma chave de resposta. Antes do início do exame, essas tarefas serão explicadas ao senhor(a) detalhadamente. Para comparação do desempenho, essas tarefas também serão realizadas fora da máquina de Ressonância Magnética, juntamente com a realização de uma avaliação neuropsicológica em que o senhor(a) deverá responder a alguns questionários para coleta de dados pessoais e demográficos, antecedentes clínicos, uso de medicação, histórico familiar de doenças, aspectos comportamentais e cognitivos, e avaliação de sintomas depressivos e de ansiedade. Essa avaliação levará de 30 a 45 minutos. Além disso, o senhor(a) passará por uma entrevista de aproximadamente 5 minutos com um enfermeiro do HC; essa entrevista é obrigatória para todas as pessoas que irão fazer exames de imagem por ressonância magnética. Com os dados dessas avaliações, os pesquisadores decidirão se irão incluir o senhor(a) no estudo.

A permanência dentro da máquina será por um período médio de 45 minutos. Dependendo da roupa que estiver usando, poderá ser pedido a utilizar um roupão do Hospital, a fim de garantir seu conforto e não gerar problema nas imagens. Assim, se concordar em participar do estudo, o senhor(a) deverá comparecer ao HC do Campus, por um dia, a ser agendado pelos pesquisadores e autorizar esses pesquisadores a analisar seu exame. Durante o exame, o senhor(a) poderá sentir-se desconfortável pois a máquina fará um barulho alto, bem como pela permanência, por um período de 45 minutos, sem realizar muitos movimentos. Para minimizar esse desconforto, serão utilizados protetores de ouvido e almofadas. Além disso, o senhor(a) poderá ser retirado da máquina a qualquer momento. A realização do exame não prejudicará sua saúde e o senhor(a) não sentirá dor. Após ser realizado, o exame será avaliado por um médico radiologista experiente do HC; e, no caso de observação de alguma alteração no exame, o senhor(a) será prontamente encaminhado para o serviço de saúde mais apropriado.

As informações coletadas neste estudo serão anexadas ao seu prontuário no HC, os médicos e outros profissionais autorizados a terem acesso ao prontuário terão acesso às informações. Além disto, estas informações serão vistas e analisadas apenas pelos pesquisadores responsáveis por este estudo. As informações poderão ser comunicadas para outros pesquisadores e médicos, mas sua identidade será mantida em sigilo. Nenhuma informação que possa revelar sua identidade estará disponível para quaisquer pessoas ou em quaisquer textos ou publicações. Essas informações serão mantidas em um banco de dados do Centro de Ciências das Imagens da Física Médica no HC.

É importante que saiba que sua participação é completamente voluntária e que poderá decidir não participar do estudo quando quiser, sem perder o direito de receber cuidados médicos de rotina, ou quaisquer outros benefícios aos quais tenha direito, oferecidos pelas instituições envolvidas neste estudo, qualquer que seja sua decisão. Além disso, o senhor(a) não receberá compensação financeira relacionada a sua participação neste estudo. Da mesma forma,

o senhor(a) não terá despesa pessoal em qualquer fase do estudo, incluindo o exame. Durante o período de sua participação, a despesa relacionada ao transporte até o HC será reembolsada. Este documento é um termo de consentimento que o senhor(a) deverá assinar se concordar em participar do estudo, após entender todas as informações presente nele e esclarecer todas as dúvidas que tiver. Após assinar este termo, o senhor(a) receberá uma cópia dele. Em caso de eventuais dúvidas sobre questões éticas deste estudo, o senhor(a) poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto - USP.

Comitê de Ética em Pesquisa

Avenida Bandeirantes, 3900 - Bloco 23 - Casa 37 - 14040-901 - Ribeirão Preto - SP - Brasil

Fone: (16) 3315-4811 / Fax: (16) 3633-2660

E-mail coetp@ffclrp.usp.br

Caso o senhor(a) tenha perguntas, dúvidas ou qualquer outra informação que deseje saber a respeito deste estudo, poderá entrar em contato com os pesquisadores do Departamento de Física (FFCLRP - USP), citados abaixo.

Profa. Dra. Renata Ferranti Leoni. Telefone: (16) 3315-0083 / (16) 99401-6368

Luciana da Mata Mônico. Telefone: (16) 3315-3721 / (16) 99141-9299

Pedro Henrique Rodrigues da Silva. Telefone: (16) 3315-3721 / (19) 991960857

Os detalhes deste estudo foram explicados a você, que teve a oportunidade de fazer todas as perguntas aos pesquisadores. Se tiver lido o termo de consentimento livre e esclarecido (ou se ele tiver sido explicado para você), tiver entendido a informação e concordar voluntariamente em participar deste estudo, por favor, assine abaixo:

Nome do Voluntário (impresso ou em letra de forma)

Assinatura do Voluntário

Data: ____/____/____ Hora: _____

Nome da Testemunha (impresso ou em letra de forma)

Assinatura da Testemunha

Data: ____/____/____ Hora: _____

Declaração do Pesquisador

Declaro que revisei este estudo e o termo de consentimento com o participante. Segundo meu entendimento, ele compreendeu os objetivos, os procedimentos, riscos e benefícios do estudo.

Nome do Pesquisador (impresso ou em letra de forma)

Assinatura do Pesquisador

Data: ____/____/____ Hora: _____

**ANEXO D – RESULTADOS DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL COM ANÁLISE
BASEADA EM SEMENTE**

Semente – Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6				
	Regiões	beta	T	p-FDR
Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,58	20,36	0,000000
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,36	11,17	0,000000
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,31	6,78	0,000006
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 <i>Cluster I</i>	0,23	5,00	0,000160
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 <i>Cluster II</i>	0,16	6,11	0,000020
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 <i>Cluster I</i>	0,36	9,73	0,000000
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 <i>Cluster II</i>	0,11	3,34	0,004509
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 <i>Cluster I</i>	0,05	1,54	0,144446
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 <i>Cluster II</i>	0,08	1,95	0,070221
	Cúneo Direito BA 17 <i>Cluster I</i>	0,02	0,50	0,621219
	Cúneo Direito BA 17 <i>Cluster II</i>	0,03	0,79	0,442653
	Declive Esquerdo	0,11	3,34	0,004500

Semente – Giro Frontal Médio Direito BA 6				
	Regiões	beta	T	p-FDR
Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,34	9,72	0,000000
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,58	16,49	0,000000
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,26	6,44	0,000011
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 <i>Cluster I</i>	0,16	3,24	0,005477
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 <i>Cluster II</i>	0,13	4,00	0,001157
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 <i>Cluster I</i>	0,24	7,26	0,000003
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 <i>Cluster II</i>	0,09	2,95	0,009939
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 <i>Cluster I</i>	0,09	2,67	0,017613
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 <i>Cluster II</i>	0,13	3,08	0,007613
	Cúneo Direito BA 17 <i>Cluster I</i>	0,02	0,54	0,596250
	Cúneo Direito BA 17 <i>Cluster II</i>	0,09	2,31	0,035626
	Declive Esquerdo	0,17	3,97	0,001245

Semente – Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7				
	Regiões	beta	T	p-FDR
	Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,34	5,27	0,000095
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,31	6,02	0,000024
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,76	21,94	0,000000
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster I	0,42	6,27	0,000015
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster II	0,33	10,37	0,000000
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster I	0,33	6,79	0,000006
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster II	0,13	3,71	0,002097
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster I	0,12	2,87	0,011700
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster II	0,09	2,14	0,049283
	Cúneo Direito BA 17 Cluster I	0,08	2,45	0,027183
	Cúneo Direito BA 17 Cluster II	0,10	3,17	0,006337
	Declive Esquerdo	0,24	6,45	0,000011

Semente – Pré-cúneo Esquerdo BA 7							
	Regiões	beta	Cluster I		beta	Cluster II	
			T	p-FDR		T	p-FDR
	Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,24	3,97	0,001233	0,30	4,35	0,001132
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,21	4,36	0,000555	0,27	4,52	0,000555
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,38	6,24	0,000016	0,56	10,15	0,000000
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster I	0,63	15,16	0,000000	0,50	6,08	0,000021
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster II	0,24	5,40	0,000073	1,21	19,30	0,000000
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster I	0,20	4,35	0,000576	0,36	7,80	0,000002
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster II	0,06	1,56	0,139157	0,21	3,53	0,006095
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster I	0,15	4,71	0,000562	0,15	2,27	0,038391
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster II	0,07	1,28	0,218369	0,10	1,45	0,218369
	Cúneo Direito BA 17 Cluster I	0,15	5,63	0,000096	0,13	2,36	0,032462
	Cúneo Direito BA 17 Cluster II	0,12	3,42	0,004057	0,15	3,39	0,004057
	Declive Esquerdo	0,21	6,90	0,000010	0,27	4,22	0,000735

Semente – Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9							
	Regiões	beta	Cluster I		beta	Cluster II	
			T	p-FDR		T	p-FDR
	Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,40	11,12	0,000000	0,30	4,07	0,001003
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,29	8,96	0,000000	0,22	4,24	0,000718
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,30	6,10	0,000041	0,30	4,95	0,000174
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster I	0,16	3,86	0,003095	0,13	1,81	0,089972
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster II	0,20	6,12	0,000040	0,26	3,82	0,001670
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster I	0,70	13,68	0,000000	0,51	4,30	0,000631
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster II	0,22	3,60	0,002642	1,25	10,48	0,000000
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster I	0,01	0,26	0,795717	0,02	0,47	0,795717
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster II	0,05	1,02	0,324668	0,06	1,31	0,324668
	Cúneo Direito BA 17 Cluster I	0,03	0,81	0,430280	0,04	0,85	0,430280
	Cúneo Direito BA 17 Cluster II	0,00	-0,06	0,951708	0,10	2,16	0,094902
	Declive Esquerdo	0,09	2,86	0,023736	0,04	0,65	0,523489

Semente – Giro Lingual Esquerdo BA 9

	Regiões	Cluster I			Cluster II		
		beta	T	p-FDR	beta	T	p-FDR
	Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,04	0,87	0,398947	0,16	3,01	0,017421
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,12	2,36	0,032063	0,22	4,25	0,001387
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,12	2,37	0,031343	0,17	2,75	0,029826
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster I	0,21	5,35	0,000163	0,13	1,64	0,121119
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster II	0,10	1,95	0,140489	0,05	0,70	0,496305
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster I	0,05	1,14	0,274007	0,09	1,33	0,274007
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster II	-0,02	-0,38	0,711039	-0,02	-0,53	0,711039
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster I	1,12	23,09	0,000000	0,35	4,86	0,000209
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster II	0,24	3,88	0,001492	1,10	17,21	0,000000
	Cúneo Direito BA 17 Cluster I	0,41	9,88	0,000000	0,11	1,94	0,071595
	Cúneo Direito BA 17 Cluster II	0,40	7,73	0,000003	0,34	5,41	0,000072
	Declive Esquerdo	0,35	6,43	0,000023	0,25	3,38	0,004109

Semente – Cúneo Direito BA 17

	Regiões	Cluster I			Cluster II		
		beta	T	p-FDR	beta	T	p-FDR
	Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,04	0,74	0,634699	0,02	0,48	0,634699
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,03	0,45	0,661581	0,09	1,73	0,208660
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,08	1,71	0,107707	0,11	2,86	0,023991
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster I	0,23	6,31	0,000028	0,12	2,74	0,015222
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster II	0,08	1,66	0,118462	0,09	2,47	0,052301
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster I	0,07	1,35	0,395956	0,01	0,22	0,832388
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster II	-0,02	-0,30	0,765650	0,05	1,45	0,335887
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster I	0,43	7,93	0,000002	0,39	6,75	0,000007
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster II	0,08	1,23	0,239021	0,33	5,03	0,000300
	Cúneo Direito BA 17 Cluster I	1,14	22,13	0,000000	0,30	7,20	0,000003
	Cúneo Direito BA 17 Cluster II	0,33	6,14	0,000019	0,84	14,72	0,000000
	Declive Esquerdo	0,29	5,03	0,000198	0,27	4,89	0,000198

Semente – Declive Esquerdo

	Regiões	beta	T	p-FDR
	Giro Frontal Médio Esquerdo BA 6	0,12	3,30	0,004846
	Giro Frontal Médio Direito BA 6	0,21	4,21	0,000762
	Lóbulo Parietal Superior Esquerdo BA 7	0,22	6,31	0,000014
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster I	0,22	6,69	0,000007
	Pré-cúneo Esquerdo BA 7 Cluster II	0,15	3,92	0,001365
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster I	0,13	5,13	0,000123
	Giro Frontal Inferior Esquerdo BA 9 Cluster II	0,02	0,89	0,389000
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster I	0,23	6,39	0,000012
	Giro Lingual Esquerdo BA 9 Cluster II	0,13	2,61	0,019682
	Cúneo Direito BA 17 Cluster I	0,20	5,52	0,000059
	Cúneo Direito BA 17 Cluster II	0,18	4,71	0,000276
	Declive Esquerdo	0,63	15,62	0,000000

ANEXO E – RESULTADOS DE CONECTIVIDADE FUNCIONAL POR ICA

Redes de ativação no grupo controle obtidas com o método de ICA sobrepostas em um *template* de uma imagem média tridimensional ponderada em T1. As barras de cores representam os valores t dos mapas estatísticos. O limiar de corte estatístico foi definido para $p < 0,01$ (FDR), com um cluster mínimo de 50 *voxels*. Regiões de ativação positiva e negativa, e respectivas áreas de Brodmann estão reportadas juntamente com valores estatísticos p e T do ajuste da série temporal com o modelo estatístico (betas) de cada componente.

Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t	Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t
IC 13	Positiva		p<8.54E-09 t(36) = 11.41	IC 19	Positiva		p<2.16E-12 t(36) = 20.53
	Declive	*			Giro Lingual	17, 18	
	Giro Fusiforme	19, 20, 37			Giro Occipital Inferior	17, 18, 19	
	Giro Lingual	18			Cúneo	17, 18	
	Cúlmen	*			Giro Occipital Médio	18, 19	
	Giro Occipital Superior	19			Giro Fusiforme	18, 19	
	*	19			Sub-Giral	*	
	Sub-Giral	*			Declive	*	
	Precúneo	7, 19			*	19	
	Giro Parahipocampal	19, 37			Negativa		
	Giro Temporal Médio	19			Não foram reportadas regiões		
	Giro Angular	*					
	Giro Occipital Médio	19					
	Lóbulo Parietal Superior	7					
Cúneo	19						
Giro Temporal Inferior	20						
Negativa				Negativa			
Cúneo	17, 18			Negativa			
Cúlmen	*			Negativa			
Giro Lingual	17			Negativa			

Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t	Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t
IC 25	Positiva		p<0.001 t(36) = -3.95	IC 26	Positiva		p<2.82E-05 t(36) = 5.92
	Giro Angular	39			*	*	
	Giro Temporal Médio	39			Declive	*	
	Giro Temporal Superior	39			Giro Lingual	18	
	Lóbulo Parietal Superior	39, 40			Úvula	*	
	Giro Supramarginal	40			Tuber	*	
	Giro Frontal Superior	6, 8			Extra-Nuclear	*	
	Precúneo	7, 19, 31, 39			Piramis	*	
	*	*			Declive do Vermis	*	
	Giro Frontal Medial	8			Giro Frontal Superior	6, 8	
	Giro Cingulado	31			Giro Fusiforme	19	
	Giro Frontal Médio	6			Quarto Ventrículo	*	
	Cingulado Posterior	23, 30			Tálamo	*	
	Lóbulo Parietal Superior	7			Giro Occipital Inferior	18	
Negativa				Negativa			
Precúneo	7			Negativa			
Negativa				Negativa			
Precúneo	7			Negativa			
Negativa				Negativa			
Precúneo	7			Negativa			

Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t	Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t
IC 27	Positiva		<p>$p < 2.09E-05$ $t(36) = 6.08$</p>	IC 34	Positive		<p>$p < 5.00E-03$ $t(36) = -3.23$</p>
	Giro Frontal Medial	6, 32			ínsula	13, 22, 40, 41	
	Giro Frontal Superior	6			Giro Temporal Transverso	41, 42	
	*	*			Giro Temporal Superior	13, 22, 38, 41, 42	
	Giro Cingulado	24, 32			Sub-Giral	13, 21	
	Giro Frontal Inferior	47			Giro Pós-central	40, 43	
	Giro Temporal Superior	22, 38			Giro Pré-central	6, 13, 43	
	ínsula	13			Extra-Nuclear	13	
	Precúneo	19			*	*	
	Giro Frontal Médio	6			Giro Frontal Inferior	47	
	Negativa				Negative		
	Não foram reportadas regiões				Não foram reportadas regiões		

Rede relacionada à tarefa	Região de ativação	BA	valor-p valor-t
IC 35	Positive		p<1.52E-11 t(36) = 17.93
	Lóbulo Parietal Superior	7	
	*	*	
	Precúneo	7	
	Sub-Giral	*	
	Lóbulo Parietal Inferior	40	
	Giro Pós-central	2, 5, 7	
	Tonsil Cerebelar	*	
	Negative		
	Não foram reportadas regiões		