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

ISABELLA VELLOSO ARRIGO

**Avaliação da conectividade efetiva cerebral da fluência
verbal semântica por imagens de ressonância magnética**

Ribeirão Preto – SP

2020

ISABELLA VELLOSO ARRIGO

Avaliação da conectividade efetiva cerebral da fluência verbal semântica por imagens 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.

Área de Concentração
Física Aplicada à Medicina e Biologia

Orientadora
Prof.^a Dr.^a Renata Ferranti Leoni

Ribeirão Preto – SP

2020

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

Arrigo, Isabella Velloso

Avaliação da conectividade efetiva cerebral da fluência verbal semântica por imagens de ressonância magnética / Isabella Velloso Arrigo; orientadora, Renata Ferranti Leoni. Ribeirão Preto – SP, 2020.

67 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, 2020.

1. Fluência Verbal. 2. Imagem por Ressonância Magnética. 3. Conectividade Funcional. 4. Conectividade Efetiva.

Nome: Arrigo, Isabella Velloso

Título: Avaliação da conectividade efetiva cerebral da fluência verbal
semântica por imagens 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: _____

Dedico esse trabalho a Deus.

Agradecimentos

Como agradecer por tudo que fizeste a mim? Não merecedora, mas provaste o Seu amor sem fim. As vozes de um milhão de anjos não expressam a minha gratidão. Tudo o que sou e o que almejo ser, eu devo tudo a Ti.

Primeiramente agradeço a Deus por toda sua misericórdia e graça derramada sobre a minha vida, por todo livramento, cuidado e por ouvir todas minhas orações.

Meu coração transborda gratidão aos meus pais, Eliana Arrigo e Janilto Arrigo, por todo apoio, confiança, amor, instrução, incentivo e esforço para que eu chegasse onde estou. Sem o apoio de vocês nada disso seria possível. Obrigada por acreditarem em mim e me ajudarem a construir uma vida na direção de Deus, crescendo na graça dEle e no conhecimento. Obrigada por me ensinarem os caminhos certos, como ser um ser uma mulher justa, boa e sincera. Vocês me deram a essência do que sou hoje e me ensinaram a acreditar que posso fazer a diferença por onde eu passar. Deus os capacitou para exercerem a função de meus pais, e mesmo em meio a tantos obstáculos e desafios desse mundo, vocês nunca deixaram de fazer o possível e o impossível. Obrigada mãe e pai, por cada oração realizada antes das minhas viagens. Eu amo vocês. Tudo isso que construo hoje é pra vocês e por vocês.

Agradeço a minha família, minhas irmãs Camila e Janieli, meus irmãos do coração Sandro e Ricardo e as riquezas que me deram, Yago, Clara e Lorena, vocês sempre estiveram do meu lado, sentiram minhas dores, felicidades e em todos os momentos vibraram por todas as minhas conquistas. Obrigada por sempre estarem presentes e serem um presente pra minha vida.

Agradeço ao meu futuro e eterno companheiro Daniel Fargiani, encontrá-lo em meio a caminhada tornou meus dias mais doces e leves, trouxe paz quando estava aflita e com medo, trouxe amor e risadas quando estava ansiosa e nervosa. Obrigada por me permitir dividir a vida com você, obrigada por acreditar nos meus sonhos, obrigada por agir na minha vida profissional como uma mola propulsora. Você é cheio de incentivo e fé, e isso só me incentiva a ir atrás dos meus sonhos. Como você mesmo diz: Deus não une vidas, Ele une propósitos. Obrigada Deus por unir os nossos. “O perfeito amor lança fora o medo” 1João 4.18

Ao laboratório inBrain, meu doces agradecimentos, doces no sentido real da palavra! Não tenho dúvidas de que fiz a escolha certa a respeito de onde executar meu mestrado, esse laboratório me recebeu de braços abertos, todos os companheiros que tive a chance de trabalhar juntos, André, Kaio, Bruno, Pedro, Júlia, Hohanna, Fábio, Professor Garrido e Carlo, tornaram

meus dias mais alegres, as piadas do André trouxeram risadas em meio ao caos. Cafés, bolos e *brownies* trouxeram energia para nosso cérebro e o trabalho rendia muito mais rs. Foi um ano e meio muito intenso, maravilhoso e único para minha vida. Me sinto honrada e grata por ter feito parte desse laboratório.

Renata Leoni, antes de qualquer tipo de agradecimento profissional, gostaria de dizer o quanto você como mãe e mulher me inspira. Realmente vejo Deus traçando nossos caminhos, pois Ele sabe como admiro mulheres fortes, determinadas e decididas como a senhora. Toda sua personalidade é acompanhada por um jeito meigo, doce, empático, humilde e carismático. Sorte é o que as pessoas têm em poder trabalhar com você, uma docente responsável, comprometida, capacitada e muito, mas muito inteligente. A senhora me inspira porque mostra dia a dia como é possível nos tornar tudo o que queremos ser. Mãe, dona de casa, esposa, docente, pesquisadora, orientadora (que orienta de verdade), amiga e filha. A inspiração é grande e intensa, espero poder ter “sugado” da senhora pelo menos 10% do que você é na essência. Obrigada por todo apoio, paciência, sabedoria e conhecimento a mim ofertado. Realmente a você é um ser humano incrível e cheio de luz vinda de Deus.

Agradeço aos meus amigos mais chegados que um irmão, impossível citar os nomes, pois tenho a honra de dividir o universo com pessoas tão amáveis. Aos amigos que ficaram em Botucatu, mas sempre estavam presentes em mensagens e ligações; aos amigos que conquistei em Ribeirão Preto, amigos do Crossfit, das intermináveis caronas e viagens; dos amigos de berço e de família. Uma amizade verdadeira é um tesouro na vida de qualquer pessoa. Deus coloca os verdadeiros amigos na nossa vida para serem uma bênção e para nos ajudarem a caminhar.

Por fim mas não menos importante, ao departamento de Física da FFCLRP-USP e ao HCFMRPP pela infraestrutura, organização, suporte acadêmico e disponibilização do aparelho de ressonância magnética. Trabalhar nessa universidade e departamento foi uma honra e trouxe somente experiências positivas para minha vida acadêmica e profissional. Em especial Professora Patrícia e Nilza, por sempre serem tão claras e trabalharem de uma forma tão eficaz para a pós graduação FAMB.

Agradeço à CNPq pelo suporte financeiro à pesquisa em questão.

Todos que passaram por minha vida tem sua parcela de contribuição pra que tudo isso se tornasse real.

*Nothing in life is to be feared, it is only to be understood. Now is the time to understand more,
so that we may fear less.*
(Marie Curie, 1977).

RESUMO

A fluência verbal semântica (SVF) é a capacidade de gerar palavras de uma determinada categoria, e seu dano está presente em vários distúrbios neurológicos. Embora estudos de neuroimagem tenham relatado ativação consistente em áreas relacionadas a SVF distribuídas pelos córtices temporal, frontal e parietal, como essas regiões estão conectadas e seus papéis funcionais exatos na rede permanecem divergentes. Avaliamos a conectividade funcional estática e dinâmica (FC) e consideramos regiões associativas em vez de apenas as clássicas relacionadas à linguagem para a análise de conectividade efetiva (EC), usando imagens de ressonância magnética funcional. Avaliamos em caráter exploratório a variação devido ao gênero da localização funcional de regiões associadas à tarefa de SVF e o comportamento da conectividade funcional. No grupo todo de participantes, observamos ativação na porção anterior do giro frontal inferior (IFG, BA 47 e BA 45), que inclui a área de Broca, e na porção posterior do giro temporal médio (pMTG), incluindo a área de Wernicke. Além disso, o giro angular (AG), cíngulo anterior (AC), o córtex insular (IC) e regiões dos giros frontais superior, médio e medial (SFG, MFG, MidFG) também foram ativados. Comparado ao grupo de mulheres, os homens apresentaram maior lateralização da ativação à esquerda. A análise de FC estática mostrou uma rede altamente interconectada para desempenho da tarefa e condição de repouso. Ao comparar as condições, observou-se aumento da conectividade entre o AC com o pMTG e o AG. Além disso, a análise da FC dinâmica forneceu diferentes circuitos com conexões moduladas de forma semelhante ao longo do tempo, envolvendo a identificação de categorias, compreensão da linguagem, seleção e recuperação de palavras, geração de palavras, inibição da fala e planejamento da fala. Observamos diferença significativa da FC entre os gêneros. Em comparação com as mulheres, os homens apresentaram aumento significativo na FC entre a região de Broca e regiões associativas. Por fim, a análise de EC forneceu uma rede que melhor explica nossos dados, partindo do AG, indo até o pMTG, a partir do qual há a divisão entre as vias ventral e dorsal. As regiões SFG e MFG foram conectadas e moduladas pelo MidFG, enquanto as regiões inferiores formaram a rota ventral. Portanto, em nosso estudo, a SVF incluiu áreas clássicas da linguagem e outras regiões do cérebro que eram necessárias em nosso contexto experimental, sugerindo que a rede SVF deve exigir sistemas cerebrais adicionais de acordo com as demandas da tarefa e pode apresentar diferenças significantes entre os gêneros. A abordagem usada pode ser útil para entender melhor não apenas a SVF, mas a linguagem em geral.

Palavras-chave: Fluência Verbal. Imagem por Ressonância Magnética. Conectividade Funcional. Conectividade Efetiva.

ABSTRACT

Semantic verbal fluency (SVF) is the ability to generate words of a given category, and its damage is present in several neurological disorders. Although neuroimaging studies have reported consistent activation in SVF-related areas distributed across the temporal, frontal and parietal cortices, how these regions are connected, and their exact functional roles in the network remain divergent. We assessed static and dynamic functional connectivity (FC) and considered associative regions rather than only the classical language-related ones for the effective connectivity (EC) analysis, using functional magnetic resonance imaging. We assessed the variation due to the gender of the functional location of regions associated with the SVF task and the behavior of functional connectivity on an exploratory basis. We observed activation in anterior portions of the inferior frontal gyrus (IFG, BA 47 and BA 45), which includes the Broca's area, and in the posterior portion of the middle temporal gyrus (pMTG), including the Wernicke's area. Moreover, the angular gyrus (AG), anterior cingulate (AC), the insular cortex, and regions of the superior, middle, and medial frontal gyri (SFG, MFG, MidFG) were also activated. Compared to women, men showed greater lateralization of the activation to the left hemisphere. The static FC analysis showed a highly interconnected network for task performance and resting-state conditions. When comparing conditions, increased connectivity was observed between the AC with the pMTG and AG. Moreover, the dynamic FC analysis provided different circuits with connections similarly modulated across time, involved with category identification, language comprehension, word selection and recovery, word generation, inhibition of speaking, and speech planning. We observed a significant FC difference between genders. Compared to women, men showed a significant increase in FC between the classic region Broca and associative regions. Finally, the EC analysis provides a network that best explained our data, starting at the AG, going to the pMTG, from which there was the division between the ventral and dorsal routes. The SFG and MFG regions were connected and modulated by the MidFG, while the inferior regions form the ventral route. Therefore, in our study, SVF included classical language areas and other brain regions that were required in our experimental context, suggesting that the SVF network must require additional brain systems according to the task demands and can present significant differences between genders. The used approach can be useful to understand better not only SVF but the language in general.

Keywords: Verbal Fluency. Magnetic Resonance Imaging. Functional Connectivity. Effective Connectivity.

LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1: Regiões com ativação significativa durante tarefas de fluência verbal semântica</i>	22
<i>Tabela 2: Clusters relacionados com a tarefas para o grupo. Estatísticas F do sinal máximo global de cada ROI. As coordenadas são mostradas no espaço MNI (mm).....</i>	45
<i>Tabela 3: Valores de probabilidade p-FDR para as conexões que apresentaram aumento estatisticamente significativo da FC para a comparação entre tarefa e repouso (contraste: tarefa > repouso).....</i>	48
<i>Tabela 4: Valores de probabilidade p-FDR para as conexões que apresentaram aumento estatisticamente significativo da FC para a comparação entre H e M (contraste: H > M).....</i>	49
<i>Tabela 5: Parâmetros de acoplamento (em Hertz) obtidos a partir do ajuste do modelo causal dinâmico aos dados empíricos, quanto aos efeitos modulatórios da tarefa de fluência verbal semântica (SVF).....</i>	52

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Função de resposta hemodinâmica (HRF) (Mazzola, 2019).....	24
Figura 2: Estudo de fMRI de toque de dedo usando paradigma em bloco simples e comparando sinais durante a atividade e em repouso. Disponível em: < https://www.mriquestions.com/index.html > Acesso em 23 de setembro de 2020.	25
Figura 3: A resposta BOLD (curva verde à direita) é normalmente modelada como a convolução da função de estímulo (barras azuis) com a HRF (curva verde ao centro). Adaptada de (Lindquist, 2008).	29
Figura 4: Mapas tomográficos suavizados com valores de cortes distintos. Resultando em SPMs com diferentes números de gotas (Da Silva, 2017).	30
Figura 5: Exemplo de análises de conectividade funcional (FC) baseadas em sementes: com base em uma semente definida na área do córtex motor esquerdo (azul). A FC foi delineada (a) no estado de repouso e (b) com realização de tarefa. Disponível em: < https://web.conn-toolbox.org/fmri-methods/connectivity-measures > Acesso em 23 de setembro de 2020.....	32
Figura 6: Paradigma em blocos do estímulo aplicado relativo à tarefa de Fluência Verbal Semântica.	39
Figura 7: Matriz do desenho experimental	41
Figura 8: Mapa paramétrico estatístico para o grupo sobreposto em um modelo de imagem ponderada em T1 (p-FDR <0,05 e tamanho do cluster ≥ 50). A barra de cores representa os valores t.	44
Figura 9: Regiões anatômicas de interesse. AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cingulado porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial; SFG: giro frontal superior; IFG: giro frontal superior; PMTG: giro temporal medial porção posterior.	45
Figura 10: Mapa paramétrico estatístico sobreposto a um template para o grupo H (a) e para o grupo M (b) (p-FDR <0,05 e tamanho do cluster ≥ 50). A barra de cores representa os valores F.	46
Figura 11: Análise da FC para o grupo durante a performance da tarefa (a) e no estado de repouso (b). Significativo para p-FDR < 0.05. Barra de cores representa t-values. Análise da FC para o grupo comparando a performance da tarefa com estado de repouso (tarefa > repouso). Significativo para p-FDR < 0.05. Barra de cores representa os valores de t (c). AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cingulado porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro	

frontal medial: SFG: giro frontal superior; IFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior. BA: Area de Brodmann.48

Figura 12: Análise da conectividade funcional do grupo comprando a performance da tarefa entre homens e mulheres ($H > M$). Consideramos significativo para $p\text{-FDR} < 0,05$. A barra de cor representa os valores t. IC: córtex insular; AC: cíngulo anterior porção posterior; MFG: giro frontal médio; IFG: giro frontal inferior. BA: Brodmann área.49

Figura 13: (a-g) Circuitos de conectividade funcional dinâmica obtidos da análise de ICA. (h) Análise de segundo nível da FC para a condição da tarefa em comparação com o estado de repouso tarefa > repouso. Significância foi considerada para $p\text{-FDR} < 0,05$ (unilateral). Barra de cor representa valores t. AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cíngulo porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial: SFG: giro frontal superior; IFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior. BA: Área de Brodmann.50

Figura 14: Modelos de rede funcional propostos para a análise da conectividade efetiva com o modelo causal dinâmico (DCM). Modelo 1 (a) e Modelo 2 (b). AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cíngulo porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial: SFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior. BA: Area de Brodmann.51

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	<i>Anterior Cingulate</i>
AG	<i>Angular Gyrus</i>
ALE	<i>Activation Likelihood Estimation</i>
BA	<i>Brodmann Area</i>
BOLD	<i>Blood Oxygen Level Dependent</i>
CBF	<i>Cerebral Blood Flow</i>
COWA	<i>Controlled Oral Word Association Test</i>
CVFT	<i>Controlled Verbal Fluency Task</i>
DCM	<i>Dynamic Causal Modelling</i>
DSC	<i>Dynamic Susceptibility Contrast</i>
dyn-FC	<i>Dynamic Functional Connectivity</i>
EC	<i>Euler Characteristic</i>
EC	<i>Effective Connectivity</i>
FC	<i>Functional Connectivity</i>
FDR	<i>False Discovery Rate</i>
FHWM	<i>Full Width at Half Maximum</i>
FIR	<i>Finite Impulse Response</i>
fMRI	<i>functional Magnetic Resonance Imaging</i>
FWE	<i>family-wise error</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>

HCFMRP Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

HRF	<i>Hemodynamic Response Function</i>
IC	<i>Insular Córtex</i>
ICA	<i>Independent Component Analysis</i>
IFG	<i>Inferior Frontal Gyrus</i>
MFG	<i>Medial Frontal Gyrus</i>
MidFG	<i>Middle Frontal Gyrus</i>
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
PET	<i>Positron Emission Tomography</i>
pMTG	<i>posterior Medial Temporal Gyrus</i>
RFT	<i>Random Field Theory</i>
RM	<i>Resonance Magnetic</i>
ROI	<i>Region of Interest</i>
rs-fMRI	<i>resting state fMRI</i>
RSNs	<i>Resting State Networks</i>
SPM	<i>Statistical Parametric Mapping</i>
SVF	<i>Semantic Verbal Fluency</i>
TCLE	<i>Termo de Consentimento Livre e Esclarecido</i>
TOF	<i>Time of flight</i>
VOI	<i>Volume of Interest</i>

SUMÁRIO

RESUMO.....	VII
ABSTRACT	VIII
SUMÁRIO.....	XIV
1 INTRODUÇÃO	16
2 REVISÃO TEÓRICA	18
2.1 Linguagem, Fala e Língua	18
2.1.1 Fluência verbal semântica	19
2.1.2 Primeiro teste de fluência verbal	19
2.1.3 Metanálise	21
2.2 Imagens funcionais por ressonância magnética	22
2.2.1 Contraste BOLD	23
2.2.2 Paradigmas de Aquisição	25
2.2.3 fMRI em repouso	26
2.3 Análise das imagens.....	27
2.3.1 Modelo Linear Geral	28
2.3.2 <i>Random Field Theory</i>	29
2.3.3 Conectividade funcional estática.....	30
2.3.4 Conectividade funcional dinâmica.....	32
2.3.5 Conectividade efetiva	33
3 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA	36
4 METODOLOGIA	37
4.1 Aspectos éticos	37
4.2 Participantes.....	37
4.3 Caracterização da amostra.....	38
4.4 Aquisição das imagens	38
4.4.1 Imagens funcionais	38
4.4.2 Imagens anatômicas	38

4.5	Estímulos	39
4.6	Processamento e análise dos dados.....	39
4.6.1	Pré-processamento	39
4.6.2	Mapa paramétrico estatístico para localização funcional	40
4.6.3	Conectividade funcional estática.....	41
4.6.4	Conectividade funcional dinâmica.....	42
4.6.5	Conectividade efetiva	42
5	RESULTADOS.....	44
5.1	Localização funcional: mapa paramétrico estatístico	44
5.1.1	Análise de gêneros	45
5.2	Conectividade funcional estática: baseada em semente	46
5.2.1	Análise de gêneros	48
5.3	Conectividade funcional dinâmica	49
5.4	Conectividade efetiva	51
6	DISCUSSÃO	53
7	CONCLUSÕES	58
8	REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso humano é constituído por dois sistemas subordinados entre si, o Sistema Nervoso Central (SNC) formado pelo encéfalo e medula, e o Sistema Nervoso Periférico (SNP) que compreende os nervos e gânglios nervosos. A estrutura mais evidente do encéfalo é o cérebro, que constitui cerca de 80% da massa total dessa estrutura e contém aproximadamente 86 bilhões de neurônios que se distribuem não uniformemente pelo cerebelo, córtex cerebral e núcleos subcorticais (OECD, 2007). O cérebro é o órgão mais complexo e o principal do SNC.

O cérebro é a sede de nossas capacidades mentais. Possui funções vitais influenciando os batimentos cardíacos, temperatura corporal, respiração, e desempenha funções superiores, como linguagem, raciocínio e memória (Glikmann-Johnston et al., 2015; Heer et al., 2017; Tambini et al., 2010; van Polanen and Davare, 2015).

Funções cognitivas podem ser definidas como o conjunto de processos que permite um indivíduo processar uma informação e desenvolver conhecimento. As funções cognitivas superiores correspondem aos processos mais elaborados do cérebro humano. Eles são o produto da fase mais recente da evolução do cérebro e estão principalmente localizados no córtex. As funções cognitivas têm sido uma área de grande interesse do ramo científico e objeto de estudo de muitas pesquisas multidisciplinares (Medaglia et al., 2015).

Dentro das funções cognitivas, temos como objetivo desse trabalho o estudo e caracterização de aspectos funcionais da linguagem, mais precisamente da fluência verbal semântica (SVF, semantic verbal fluency). A linguagem verbal é uma função cognitiva especificamente humana que também se dedica à comunicação.

O conjunto de símbolos finitos arbitrários e de princípios semânticos são combinados de acordo com regras de sintaxe, sendo possível gerar um número infinito de declarações. A expressão da linguagem verbal pode ser dividida em uma direção (percepção ou produção) e também em um modo de expressão (oral ou escrita). A linguagem oral é adquirida naturalmente durante a infância pela simples exposição à linguagem falada; a linguagem escrita, por outro lado, requer instrução intencional.

A linguagem foi uma das primeiras funções a ter uma base cerebral. No século 19, estudos de afasia por dois cientistas Broca e Wernicke revelaram que certas áreas do

cérebro estavam envolvidas no processamento da linguagem. Desde então, estudos confirmaram que essas áreas pertencem aos circuitos cerebrais envolvidos na linguagem (Binder et al., 2009; Friederici, 2011; Heer et al., 2017; Makuuchi and Friederici, 2013; Turken and Dronkers, 2011; Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, 2014).

O cérebro saudável está biologicamente preparado para adquirir a linguagem desde o início da vida. Há uma relação inversa entre a idade e a eficácia do aprendizado de muitos aspectos da linguagem, quanto mais jovem for a idade de exposição, mais bem-sucedido será o aprendizado. A neurociência começou a identificar como o cérebro processa a linguagem de maneira diferente entre as crianças em comparação com pessoas mais maduras (Kolb et al., 2017).

A crescente busca da neurociência em se obter maior conhecimento sobre o cérebro humano é atribuído à estudos de sua estrutura (Ghaziri et al., 2018; Lee and Xue, 2018). Mas o estudo de identificação estrutural não atribui aspectos de investigação de alterações fisiológicas associadas ao funcionamento cerebral em um curto intervalo de tempo. Nesse viés, há uma crescente busca por métodos de investigação funcional em neurociências (Gonzalez-Castillo and Bandettini, 2018a, 2018b; Greicius et al., 2003; Rondina, 2008; Tambini et al., 2010).

Uma modalidade de técnica não invasiva e de alto nível de confiabilidade é a Imagem por Ressonância Magnética (MRI, *Magnetic Resonance Imaging*) que oferece informações anatômicas e fisiológicas (Buchbinder, 2016). A modalidade de imagem funcional por ressonância magnética baseada no contraste dependente do nível de oxigenação é conhecida por BOLD-fMRI (*blood oxygenation level dependent, functional magnetic resonance imaging*). Essa técnica utiliza o que chamamos de contraste BOLD e seu mecanismo de aplicação é a utilização de contraste endógeno. Essa modalidade é aplicável a distintas condições neuropatológicas para o estudo de linguagem (Brain and Group, 2003; Montembeault et al., 2019; Robson et al., 2014; Sass et al., 2013; Venneri et al., 2018).

2 REVISÃO TEÓRICA

2.1 Linguagem, Fala e Língua

A linguagem é um processo que traz significação ao estado mental e pode ser estabelecida na forma verbal (fala) e na forma não verbal. O que conhecemos de manifestações artísticas: arte, música, pintura, escultura e dança são as possíveis formas não verbais da linguagem se expressar (Nunes et al., 2017). Pode-se então distinguir o que entendemos de fala e linguagem. A linguagem não é somente falada, executada mecanicamente através da cavidade oral e órgãos internos a ela associada. A fala pode ser definida como uma série de codificação mecânica e de transmissão de um estado cognitivo através da externalização. A linguagem, portanto, é o que veicula significação às coisas, permitindo a comunicação interpessoal (Nunes et al., 2017).

A língua, por sua vez é o veículo da fala, que permite a expressão da linguagem na forma verbal. Os processos fonológicos, morfológicos, sintáticos e semânticos são estruturas e classes que permitem a funcionalidade da língua (Soltes and Raupp, 2007).

O ser humano possui um léxico armazenado mentalmente da língua, o qual é acessado quando deseja representar, por meio das palavras algo. Há uma relação entre o aprendizado de vocabulário e sua categorização no léxico, pois categorizar requer a existência de representações mentais (Santana and Santos, 2015a). Nesse aspecto, testes como de fluência verbal semântica (SVF, *semantic verbal fluency*) podem fornecer informações sobre a capacidade de armazenamento do sistema de memória, habilidade de recuperar a informação guardada, capacidade de organizar o pensamento e as estratégias utilizadas para a busca de palavras (Santana and Santos, 2015a).

2.1.1 Fluência verbal semântica

Função executiva é um conjunto de habilidades cognitivas fundamentada basicamente em um tripé de: Memória Operacional, Controle Inibitório e Flexibilidade Cognitiva. A memória operacional está relacionada com a capacidade de manter informações mentalmente e lembrar de sequências, ordens e projetar sequências de ações no futuro. O controle inibitório está relacionado ao ato de inibir o comportamento, controlar, resistir e pensar antes de agir. E a flexibilidade cognitiva é a capacidade de mudar o foco atencional, alterar entre tarefas, adaptar-se ao problema imposto e formar habilidades para resolução de tarefas (Carvalho, 2004). Estudos sugerem que as capacidades executivas de um indivíduo podem ser usadas para antecipar as necessidades de cuidados ou para planejar programas de reabilitação (Kahokehr et al., 2004; Royall et al., 2000). No entanto, é necessário um melhor entendimento das medidas de função executiva para perceber esse potencial de significância clínica.

As medidas de fluência verbal são frequentemente parte de baterias projetadas para avaliar a função executiva. Uma vez que os processos semânticos e executivos podem contribuir para o desempenho, é interessante isolar a contribuição de cada um para identificar as causas subjacentes aos déficits de desempenho. O teste de SVF avalia o armazenamento lexical e pode fornecer informações do processo de recuperação de palavras (Santana and Santos, 2015a). É utilizado como rastreio cognitivo para auxiliar no diagnóstico e prognóstico de doenças neurodegenerativas (Crocco et al., 2014; Guidi et al., 2015; Kubicki and Westin, 2002; Reyes et al., 2018; Venneri et al., 2018). O teste de SVF requer do indivíduo a geração do maior número de palavras dentro de um limite de tempo, de acordo com critérios semânticos e as categorias determinadas.

2.1.2 Primeiro teste de fluência verbal

Thurstone em 1938 apresentou um grande questionamento sobre os testes de inteligência aplicados na época quanto preditores cognitivos (Santana and Santos, 2015a). Thurstone levantou o questionamento da variação do desempenho de duas pessoas em uma mesma tarefa, porém que apresentavam o mesmo índice de inteligência, ele considerava esses testes limitados, uma vez que não diferenciava os diferentes graus de habilidades dos sujeitos.

Surgiu a necessidade de avaliar as distintas habilidades mentais, chamadas por ele de fatores. Para o autor, era necessário medir esses fatores para compreender o desempenho variado de um mesmo sujeito em diferentes testes. Esses fatores poderiam contribuir para a aplicação e composição mais específica dos testes e também os levaria à uma interpretação mais

detalhada sobre possíveis danos neurológicos causados por patologias específicas que afetariam a performance dos testes relacionados à função cognitiva de linguagem. Desde o início de seus estudos o autor atribuía à linguagem lugares corticais diferenciados de outras funções cognitivas; não só em relação a diferentes funções cognitivas, porém aos seus próprios domínios, como compreensão e expressão.

Para a linguagem existiam dois fatores verbais, fator V que era relacionado com a compreensão verbal e fator W relacionado com a capacidade de fluência verbal. *Thurstone Word Fluency Test* consistia de duas etapas (Santana and Santos, 2015b). Na primeira, o sujeito deveria escrever em cinco minutos o maior número de palavras iniciadas com a letra S. Na segunda, em quatro minutos, o maior número de palavras com quatro letras, iniciadas com a letra C. Acreditava-se que a letra, S, possui alta associação lexical, ao contrário da segunda, C, cuja associação lexical seria baixa. A versão original do *Thurstone Word Fluency Test* (Pendleton et al., 2008) apresentava limitações, como por exemplo, baixa escolaridade da população, crianças, pacientes com danos motores decorrentes de doenças neurológicas ou crônicas; por isso desde seu surgimento foi passado por modificações e adaptações.

Arthur Benton, em 1962 elaborou a versão oral do teste conhecido como *Controlled Verbal Fluency Task* (CVFT) ou FAS devido as letras que eram então utilizadas. Em 1967, o CVFT se tornou componente de avaliação do *Neurosensory Center Examination for Aphasia* e, em 1976, recebeu o nome de *Controlled Oral Word Association Test* (COWA) por ter sido incluído no *Multilingual Aphasia Examination Battery*. Adaptações regionais foram realizadas a partir da década de 80, muitos países passaram a substituir letras e alterar os escores do teste. No Brasil não houveram adaptações para a língua nativa visando procurar letras mais comuns ao dialeto, se manteve o uso das letras FAS do modelo original. Somente em 1997 a categoria animais foi normalizado no teste para aplicação no Brasil (Dozzi Brucki et al., 1997). As avaliações neuropsicológicas foram mantidas da forma original CVFT para avaliação de pacientes com danos ou queixas cognitivas.

Outras adaptações e modificações foram surgindo, até que houve a elaboração da modalidade semântica, na qual as palavras deveriam ser ditas pertencendo a uma categoria específica, pré-determinada pelo examinador (Santana and Santos, 2015a). Animais é a categoria mais utilizada pois acredita-se que seja a mais uniforme entre os participantes e que possui menos variação devido à escolaridade. Pode-se usar frutas, profissões, comida, esportes e etc.

2.1.3 Metanálise

Os trabalhos que estudam SVF são inúmeros (Binder et al., 2009; Glikmann-Johnston et al., 2015; Guidi et al., 2015; Kleineberg et al., 2018; Mascali et al., 2018; Montembeault et al., 2019; Patterson et al., 2007; Perrone-Bertolotti et al., 2017; Xu et al., 2017). Há uma gama de possibilidades de combinação de testes, fonológicos, semânticos, sintático; várias formas de aplicação: oral, escrito ou de forma silenciosa; diferentes estudos e métodos de imagens (Fiez and Petersen, 1998; Price, 2012; Vasco and Gon, 2009). O que se sabe é que o processamento dessas tarefas depende de várias regiões do cérebro trabalhando de forma ordenada. Os lobos temporal e frontal do hemisfério esquerdo é o que se tem de mais comum sobre regiões responsáveis pelas tarefas de linguagem.

A imagem por ressonância magnética funcional (fMRI, *functional Magnetic Ressonance Imaging*) é eficaz para determinação não invasiva dessas regiões e para estudar as redes neurais que atendem às funções verbais, seja fonológica ou semântica. Uma metanálise recente de estimativa de probabilidade de ativação baseada em coordenadas (ALE) reuniu cerca de 28 estudos individuais e 480 voluntários saudáveis, para determinação de regiões específicas para a tarefa de SVF (Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, 2014). Foram 28 estudos que analisaram a fluência fonológica e dentre eles 13 analisaram a SVF. Todos os estudos usaram um desenho de bloco, incluindo blocos das tarefas de fluência verbal com uma tarefa de linha de base.

Na Tabela 1 proveniente da metanálise, estão relacionadas as regiões corticais e suas respectivas áreas de Brodmann (BA, *Brodmann Area*) para os estudos que envolveram uma tarefa de SVF. No total foram analisados 13 estudos, os quais incluíram 292 voluntários saudáveis. Eles diferiram quanto às categorias apresentadas para estímulo e quanto à condição de linha de base (repouso, repetição dos dias da semana ou meses do ano, ou repetição de uma palavra específica). A metanálise agrupou principais ativações no giro cingulado porção anterior (AC - BA32, *Anterior Cingulate*); giro frontal superior esquerdo (SFG - BA6 e SFG - BA8, *Superior Frontal Gyrus*); giro frontal medial (MFG - BA6, *Medial Frontal Gyrus*); giro frontal inferior (IFG - BA9, IFG - BA45 e IFG - BA47, *Inferior Frontal Gyrus*).

Tabela 1: Regiões com ativação significativa durante tarefas de fluência verbal semântica.

Cluster	Localização Anatômica	BA	x	y	z	ALE^{-3}	N estudos
1.	Giro Cingulado, porção anterior	32	-4	24	38	29,04	10
	Giro Cingulado, porção anterior	8	0	26	52	11,50	
	Giro Frontal Superior	6	-2	14	58	8,93	
	Giro Frontal Medial	6	-6	12	54	8,86	
2.	Giro Frontal Inferior	45	-52	22	20	17,42	6
	Giro Frontal Inferior	9	-54	16	32	14,61	
4.	Giro Frontal Inferior	47	-50	16	-2	14,58	4
5.	Giro Sublingual	6	-24	6	52	17,69	5
6.	Precuneus	7	-30	-68	48	16,48	3

N: número de estudos reportados; Coordenadas: Espaço MNI; BA: Área de Brodmann

Pode-se tirar algumas conclusões dos estudos apresentados de acordo com a funcionalidade das regiões corticais. O AC é ativado durante a geração de palavras e reflete na demanda de atenção das tarefas realizadas (Fu et al., 2002; Rolls, 2019). O córtex insular (IC, Insular Cortex) está envolvido no processamento da fala e execução da tarefa de SVF, e está fortemente relacionada com o planejamento articulatorio orofacial de movimento (Bamiou et al., 2003; Oh et al., 2014; Phelan, 2018).

A BA 44 está envolvida em processamentos fonológicos, enquanto BA 9, BA45 e BA 47 foram ativadas em ambas as tarefas, fluência verbal fonológica e semântica. Na porção posterior do lobo temporal foi encontrada ativação próxima ao giro temporal médio (MidTG, *Middle Temporal Gyrus*) (Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, 2014).

2.2 Imagens funcionais por ressonância magnética

O cérebro é o principal órgão do sistema nervoso central, composto por redes funcionais que conectam regiões para o desempenho de atividades. Essas redes ou regiões corticais são irrigadas pelo sistema vascular e, mesmo em repouso, possuem alto metabolismo. O aumento do fluxo sanguíneo cerebral (CBF, *Cerebral Blood Flow*) acompanha o aumento do metabolismo, captação de glicose e maior utilização de oxigênio. Esse mecanismo é conhecido por acoplamento neurovascular e é responsável pelas variações de CBF em resposta à necessidade funcional de determinada região.

Em 1980 houve um grande avanço na ciência, o qual determinou que o fluxo sanguíneo cerebral aumentava próximo das áreas que haviam atividade neuronal. John Belliveau mostrou

que essa ativação cerebral poderia ser detectada por meio da ressonância magnética de alta resolução (Belliveau et al., 1991). O método utilizado por Belliveau é conhecido por contraste de susceptibilidade dinâmica (DSC, *Dynamic Susceptibility Contrast*) através da administração de Gadolínio como agente de contraste exógeno (Belliveau et al., 1991). Imagens funcionais do córtex visual foram obtidas através da subtração do volume de sangue cerebral no estado de repouso e no estado de estímulo.

Em 1992 surgiu então a técnica que era sensível ao contraste dessas regiões ativadas através da dependência do nível de oxigenação sanguínea, técnica conhecida como BOLD (BOLD, *Blood Oxygen Level Dependent*) (Ogawa et al., 1992).

2.2.1 Contraste BOLD

A alteração das concentrações regionais de oxi e desoxi-hemoglobina resulta no contraste BOLD. A molécula da oxi-hemoglobina (oxiHb) é fracamente diamagnética. Logo após o oxigênio ser liberado, se forma a desoxi-hemoglobina (dHb) e então em cada centro de Ferro quatro elétrons desemparelhados são expostos, tornando a molécula fortemente paramagnética (Pauling and Coryell, 2008). A concentração de dHb varia menos de 2% no sangue arterial e mais de 40% no sangue venoso.

Quando os glóbulos vermelhos têm a presença de dHb, é criada uma distorção no campo magnético local dentro e ao redor dos vasos sanguíneos; resultando em diferentes frequências de ressonância e mudança de fase. À medida que a fração de dHb aumenta, os tempos de relaxação T2 e T2* diminuem, contudo o efeito final do sinal obtido depende de outras variáveis: intensidade de campo magnético, sequência de pulso e tempo de eco (Ogawa et al., 1990). As áreas que possuírem maior razão entre a concentração de oxiHb e de dHb terão um sinal mais intenso (Buchbinder, 2016; Hall et al., 2018).

Nesse contexto surgiram as imagens baseadas no contraste BOLD (BOLD-fMRI), sendo uma técnica não invasiva para avaliação da atividade cerebral, pois em regiões que são responsáveis por executar determinada tarefa, aumenta o consumo de glicose e consequentemente há um aumento do CBF. A oferta de CBF é superior à demanda de oxigenação, de modo que esse excesso permite a detecção de sinal (Buchbinder, 2016).

Logo, o contraste BOLD é um contraste endógeno que é baseado na diferença de susceptibilidade magnética das moléculas de hemoglobina. Com o aumento da atividade neural local, há maior consumo de oxigênio, esse oxigênio é fornecido pelo sistema cardiovascular através do aumento local do CBF. O acoplamento vascular fornece um aumento de CBF maior

que a demanda e com isso surge a diminuição da razão entre dHb e oxiHb que resulta em aumento de sinal da RM.

Portanto, BOLD-fMRI não mede diretamente a atividade neuronal, mas a resposta hemodinâmica decorrente devido a essa atividade, tendo essa resposta uma dependência complexa com CBF, volume sanguíneo cerebral e extração de oxigênio. A Função de Resposta Hemodinâmica (HRF, *Hemodynamic Response Function*) é a evolução temporal do sinal BOLD em virtude de um estímulo de curta duração. A figura 1 mostra essa dinâmica (Mazzola, 2009).

Figura 1: Função de resposta hemodinâmica (HRF) (Mazzola, 2019).

A fase 1 é a linha de base. Na fase 2 durante a ativação neuronal, ocorre um aumento na concentração de dHb, causando a queda inicial na HRF. Logo a seguir as fases 3 e 4 surgem devido ao aumento na relação oxiHb/dHb, que leva até o pico do sinal BOLD e pode se manter em um platô se o estímulo for mantido por tempo suficiente. A fase 5 acontece após cessar o estímulo. A fase 6 pode apresentar essa queda que se acredita ser devida a um retardo na normalização do volume sanguíneo regional, em relação ao fluxo sanguíneo. Na fase 7, o sinal retorna à linha de base.

No entanto, esses sinais BOLD induzidos pela tarefa normalmente excedem a atividade basal do cérebro em não mais do que 5%. Os 95% restantes da modulação intrínseca do sinal BOLD são interpretados como ruído neural (Buchbinder, 2016).

2.2.2 Paradigmas de Aquisição

A fim de evocar uma resposta neuronal sensível ao contraste da imagem, estímulos são apresentados durante as aquisições de imagens BOLD-fMRI. Os mapas de localização funcional são obtidos através desses contrastes, e então a área de ativação neuronal é discriminada. Um paradigma de aquisição requer do indivíduo a realização de alguma tarefa, à nível cognitivo ou motor. Existem três tipos de paradigmas mais utilizados: em blocos, evento-relacionados e mistos.

O paradigma em blocos foi o primeiro a ser utilizado nas imagens funcionais, inclusive nos estudos de Tomografia por Emissão de Pósitron (PET, *Positron Emission Tomography*) (Busatto et al., 2006). O paradigma em bloco é formado por períodos de aplicação da tarefa alternados com repouso ou alguma situação controle; ambos os períodos são igualmente espaçados temporalmente. Assim ocorre um estado alternado de atividade neuronal que está relacionado com o aumento da perfusão sanguínea nos locais de interesse e de demanda da tarefa. Esse tipo de paradigma é o mais simples de usar e implementar, e permite uma detecção mais robusta do sinal. Em comparação com outros paradigmas os paradigmas em blocos possuem maior relação sinal-ruído e poder estatístico (Amaro and Barker, 2006). Na prática clínica utiliza-se amplamente para identificar áreas corticais para planejamento cirúrgico (Tie et al., 2014).

Na figura 2 tem-se o experimento clássico de toque de dedo no qual o sujeito bate os dedos durante 15s e alterna com 15s de descanso. Depois do processamento das imagens

Figura 2: Estudo de fMRI de toque de dedo usando paradigma em bloco simples e comparando sinais durante a atividade e em repouso. Disponível em: <<https://www.mriquestions.com/index.html>> Acesso em 23 de setembro de 2020.

adquiridas, as áreas em que o sinal BOLD excede os limites estatísticos são consideradas “ativas”.

Apesar das vantagens, o paradigma em blocos pode não atingir satisfação em experimentos neuropsicológicos mais complexos ou mesmo em tarefas simples, os sujeitos podem antecipar a ordem ou duração dos blocos, memorizar as tarefas, introduzindo variáveis aos resultados. Além disso, como os blocos possuem tempos relativamente longos (10-20s) as informações sobre a HRF e o tempo do sinal de fMRI são mais difíceis de medir (Amaro and Barker, 2006).

No paradigma evento-relacionado, há uma repetição de estímulos em tempos curtos, pode-se variar os estímulos apresentados e há intervalos temporais longos de repouso ou situação controle. Esse tipo de paradigma oferece alto grau de flexibilidade para experimentos neuropsicológicos mais sofisticados (Amaro and Barker, 2006). O sujeito não tem como prever o que e quando ocorrerá o estímulo. Por apresentar melhor resolução temporal, fornece uma estimativa da curva temporal da HRF. Através do experimento e da execução realizada, é possível avaliar a curva de aprendizado e o efeito do intervalo entre estímulos (Amaro and Barker, 2006).

As desvantagens dos paradigmas evento-relacionados são menor relação sinal-ruído e tempos de aquisição mais longos (Amaro and Barker, 2006). A análise das imagens pode ser mais complexa, porém respostas corretas e incorretas podem ser separadas e analisadas independentemente (Amaro and Barker, 2006; Lindquist, 2008).

Os paradigmas mistos, como já diz o nome, incorporam os paradigmas em bloco e evento-relacionados; são eventos semi-randomizados que ocorrem durante os blocos de tarefa e possuem descanso entre eles. Portanto, garante-se as características favoráveis de relação sinal-ruído e maior flexibilidade para avaliação neuropsicológica mais elaborada.

2.2.3 fMRI em repouso

Além da avaliação funcional do cérebro após um estímulo ou durante uma tarefa, é de interesse avaliar funcionalmente o cérebro no estado de repouso. Neste caso, estuda-se a interdependência da modulação de sinal BOLD espontânea entre as regiões do cérebro. Essa técnica é conhecida por *resting-state* fMRI (rs-fMRI) (Biswal et al., 1995).

Os padrões de estado de repouso parecem ser semelhantes aos padrões de ativação induzida por tarefa encontrados no paradigma de fMRI e também são consistentes entre sujeitos

(Andellini et al., 2015; Biswal et al., 1995). No entanto, a relevância biológica das redes de estado de repouso (RSNs, *Resting State Networks*) ainda não é totalmente compreendida.

A técnica rs-fMRI apresenta vantagens sobre a técnica de fMRI baseada em tarefa devido à sua facilidade na aquisição dos dados e eficiência em identificar áreas funcionais em diferentes pacientes, por exemplo, pediatria, pacientes inconscientes e pacientes com baixo quociente de inteligência (Andellini et al., 2015; Biswal et al., 1995; Lee et al., 2013; Mascali et al., 2018). Estudos recentes observaram que pacientes pediátricos, pacientes com distúrbios de consciência, coma, estado vegetativo e minimamente consciente, são capazes de passar por rs-fMRI.

Em rs-fMRI, investiga-se as flutuações espontâneas de baixa frequência no sinal BOLD, na faixa de 0,01–0,08 Hz (Lee et al., 2013; Smitha et al., 2017). Estes sinais são descartados em estudos de tarefa de fMRI. Mesmo que o contraste BOLD seja o fenômeno básico por trás do repouso e fMRI de tarefa, estudos observaram algumas diferenças notáveis entre as duas técnicas (Lee et al., 2013; Smitha et al., 2017).

No que se diz respeito à SVF, estudos em paciente com doença de Alzheimer e afasia progressiva quando submetidos à rs-fMRI mostraram alterações de linguagem, na variante semântica (Montembeault et al., 2019). As análises de FC baseada em sementes foram conduzidas usando regiões do lobo temporal anterior esquerdo, giro temporal médio porção posterior (pMTG, *posterior Middle Temporal Gyrus*) e IFG. Em pacientes com Alzheimer, o pMTG foi a única região considerada “chave” da linguagem que mostrou alterações na FC. Para os pacientes com afasia progressiva, o estudo mostrou uma diminuição da conectividade funcional ao longo da via ventral da linguagem, e aumento da conectividade da via dorsal. Os trabalhos que usam da rs-fMRI permite com maior facilidade a análise de parâmetros funcionais de interesse para caracterização e prognóstico de doenças neurodegenerativas, como citadas anteriormente (Bouts et al., 2018; Montembeault et al., 2019; Tie et al., 2014).

2.3 Análise das imagens

Existem diferentes métodos estatísticos disponíveis para analisar fMRI. Sabe-se que alguns são mais apropriados para experimentos que aplicam alguma tarefa e outros quando são estudos baseados no estado de repouso. Além disso, são diferentes também de acordo com a informação que desejamos obter, por exemplo, localização da ativação ou conectividade funcional entre regiões cerebrais.

2.3.1 Modelo Linear Geral

O Modelo Linear Geral (GLM, *General Linear Model*) é uma extensão da correlação e regressão linear simples muito utilizado para análise de experimentos de fMRI baseados em tarefas. O GLM foi introduzido por Nelder e Wedderburn em 1972 (Müller, 2012), amplamente usado em estudos de PET e posteriormente para fMRI. O GLM pode ser escrito como:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \quad (1.1)$$

No que se diz respeito a fMRI, a variação da série temporal é descrita em função da variável (Y), observada em um determinado *voxel*, e pode ser expressa como a soma das variáveis experimentais ($X_1, X_2, \dots$). Cada variável experimental é multiplicada por um fator de ponderação desconhecido ($\beta_1, \beta_2, \dots$) e associado um termo de erro (ϵ). O termo X_i é o desenho experimental, logo existe um para cada tipo de estímulo ou tarefa apresentada ao sujeito.

O GLM pode ser expresso na sua forma matricial, no qual se escreve uma equação para cada observação da variável Y.

$$\begin{array}{ccccccc} Y_1 & x_{11} & x_{1l} & x_{1L} & \beta_1 & \epsilon_1 \\ Y_j & x_{j1} & x_{jl} & x_{jL} & \beta_2 & \epsilon_j \\ Y_J & x_{J1} & x_{Jl} & x_{JL} & \beta_3 & \epsilon_J \end{array} \quad (1.2)$$

Para se obter uma única equação

$$Y = X\beta + \epsilon \quad (1.3)$$

Y é o vetor de observações, ϵ o vetor dos termos de erros associados e β o vetor de parâmetros, ou seja, coeficiente de regressão que relaciona a variável dependente Y (sinal BOLD) com a variável independente X (contexto experimental). A matriz X de dimensão J x L é a matriz de desenho experimental. O método de estimativa adequado para a estimativa dos parâmetros β é dos mínimos quadrados. Para o GLM, as estimativas dos mínimos quadrados são os que detêm das máximas probabilidades e possuem estimativas mais fidedignas, não tendenciosas (menores variâncias).

Matematicamente, o ajuste para determinar os parâmetros desconhecidos é dado da seguinte forma:

$$\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (1.4)$$

O sinal BOLD-fMRI proveniente de um estímulo é uma função complexa e não linear de alterações neuronais e vasculares (Lindquist, 2008). O que torna seu modelamento estatístico

mais complicado. A forma da resposta depende de uma combinação do estímulo aplicado e na resposta hemodinâmica relacionada aos eventos neuronais. Existem vários modelos que modelam a resposta BOLD. A figura 3 mostra uma ilustração do sinal BOLD estimado. Em uma estrutura de sistema linear temos o sinal no tempo t , $x(t)$ modelado como a convolução de uma função de estímulo $v(t)$ e a HRF $h(t)$.

$$x(t) = (v * h)(t) \quad (1.5)$$

Figura 3: A resposta BOLD (curva verde à direita) é normalmente modelada como a convolução da função de estímulo (barras azuis) com a HRF (curva verde ao centro). Adaptada de (Lindquist, 2008).

2.3.2 Random Field Theory

Como foi discutido anteriormente, em fMRI ajustamos um modelo estatístico aos dados empíricos para fornecer os parâmetros ajustados do modelo. Com esses parâmetros são realizadas aplicações de efeitos que buscam solucionar uma questão, como a diferença da tarefa (estímulo aplicado) e a linha de base. Para a realização dessas investigações calculamos uma estatística para cada *voxel* cerebral e nessa estatística é testado o efeito de interesse. O resultado é um alto volume de valores estatísticos. É necessário saber se esse volume mostra alguma evidência fiel ao efeito procurado. Este é o problema das múltiplas comparações em fMRI.

A teoria de campos aleatórios (RFT, *Random Field Theory*) é um ramo da matemática que pode ser usado para resolver esse problema (Friston et al., 2005; Lindquist, 2008). A RFT encontra um limiar de corte para um mapa paramétrico estatístico (SPM, *Statistical Parametric Mapping*) suavizado que fornece a taxa FWE (*family-wise error*) requerida. Em estatística a taxa FWE é a probabilidade de obter um ou mais falsos positivos ou erros do tipo 1 ao realizar vários testes de hipóteses.

A RFT resolve o problema das múltiplas comparações através da determinação do *Euler* característico (EC, *Euler Characteristic*). O EC leva ao número esperado de clusters acima do dado limiar (*threshold*), que por sua vez fornece a altura do corte (*thresholding*) como mostra

a figura 4. Para obter o EC é necessário obter a suavidade observadas nas imagens, ela é expressa em termos da largura à meia altura (FWHM, *Full Width at Half Maximum*) que vem do filtro aplicado durante o pre-processamento, na etapa de suavização. A partir da FWHM podemos calcular o número de *resels*; uma resel é definida como um volume de mesmo tamanho da FWHM. Ou seja, a probabilidade de um erro *family-wise* é aproximadamente equivalente ao EC esperado, $p^{FWE} \cong E[EC]$ (sendo que $p^{FWE} = 0,05$). O cálculo de $E[EC]$ é possível a partir do número de *resels* para qualquer limiar de corte (Flandin and Friston, 2019).

Figura 4: Mapas tomográficos suavizados com valores de cortes distintos. Resultando em SPMs com diferentes números de gotas (Da Silva, 2017).

2.3.3 Conectividade funcional estática

Nosso cérebro é uma rede, que consiste em regiões anatômicas espacialmente distribuídas, mas conectadas funcionalmente. A conectividade funcional (FC, *Functional Connectivity*) é definida como a dependência temporal dos padrões de ativação neuronal de regiões cerebrais anatomicamente separadas (Buchbinder, 2016; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). Estudos de neuroimagem começaram a explorar a conectividade funcional das séries temporais de fMRI no estado de repouso entre regiões do cérebro (Greicius et al., 2003). Esses estudos possuem achados que ampliam o conceito sobre as conexões funcionais de regiões cerebrais específicas e redes locais, bem como novos fatores importantes na organização geral da comunicação funcional na rede cerebral. Os dados e métodos utilizados para avaliar conectividade funcional variam. Técnicas para avaliar conectividade cerebral têm diferentes resoluções espaciais e temporais (PET, fMRI, eletroencefalograma), e elas se concentraram em diferentes níveis de análise (atividade de neurônios individuais, atividade de conjunto neurais ou ativações em larga escala) (Horovitz et al., 2008; Kubicki and Westin, 2002; Price, 2012; Tie et al., 2014; “Visual Area Topography as Revealed by fMRI vs . PET V . P . Clark , J . Ma . Maisog , T . Keil , L . G . Ungerleider , and J . V . Haxby,” 1994).

Um tipo de análise de FC é baseado em sementes (do inglês, *seed-based connectivity*). Este método envolve selecionar uma região de interesse (ROI, *region of interest*) como semente

e correlacionar a série temporal média do sinal BOLD dos *voxels* dentro dessa ROI com as séries temporais de todos outros *voxels* do cérebro (Lee et al., 2013; Smitha et al., 2017). Essa abordagem requer uma seleção a priori de ROIs, e avalia a conectividade funcional da região semente com o restante do cérebro.

Os coeficientes da Transformação de *Fisher* bivariada entre a série temporal da ROI e cada série temporal individual dos *voxels* são calculados e os mapas mostram as regiões nos quais esses coeficientes em relação à ROI está acima de um *threshold*, ou seja, que sobreviva à estatística empregada.

$$r(x) = \frac{\int S(x,t)R(t)dt}{(\int R^2(t)dt \int S^2(x,t)dt)^{1/2}} \quad (1.6)$$

$$Z(x) = \tan^{-1}(r(x)) \quad (1.7)$$

S é a série temporal BOLD em cada *voxel*, R é a série temporal BOLD média dentro de uma ROI, r é o mapa espacial dos coeficientes de correlação de *Pearson* e Z é o mapa da conectividade baseada em semente dos coeficientes da Transformação de *Fisher* para esta ROI (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). O padrão de conectividade com uma semente individual quantifica o nível de homogeneidade nessa região, mas também em outras áreas distantes, quantificando a força da conectividade inter-regional (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012).

A figura 5 mostra um exemplo de análise de FC para duas situações: aplicação de uma tarefa e no estado de repouso. Ambas as análises possuem o mesmo nível de significância ($p < 0,05$, corrigido para múltiplas comparações). Uma mesma ROI usada como semente apresenta uma rede motora com conectividade funcional fundamentalmente semelhante para o estado de repouso ou tarefa. Contudo, há pequenas diferenças nas duas abordagens, o que indica uma complementariedade nas análises.

Figura 5: Exemplo de análises de conectividade funcional (FC) baseadas em sementes: com base em uma semente definida na área do córtex motor esquerdo (azul). A FC foi delineada (a) no estado de repouso e (b) com realização de tarefa. Disponível em: <<https://web.conn-toolbox.org/fmri-methods/connectivity-measures>> Acesso em 23 de setembro de 2020.

Outra abordagem popular é a análise de componentes independentes (ICA, *Independent Component Analysis*), uma técnica matemática que maximiza a independência estatística entre seus componentes. Para dados de rs-fMRI, a ICA pode ser usado para identificar RSNs distintas. Comparado ao método baseado em sementes, a ICA tem a vantagem de exigir poucas suposições a priori, mas obriga o usuário a selecionar manualmente os componentes importantes e distinguir ruído de sinais fisiológicos (Lee et al., 2013; Smith et al., 2017).

O método de análise de grafos fornece uma alternativa distinta para análises baseadas em sementes e ICA. Esta abordagem vê as RSNs como uma coleção de nós conectados por arestas. Com dados de rs-fMRI, as ROIs podem ser representadas como nós e a correlação entre as ROIs como a conectividade. Exemplos de medidas de interesse incluem o comprimento médio do caminho, uma medida de conectividade global, que é o comprimento médio da conexão mais curta entre todos os pares de nós (Gargouri et al., 2018; Lee et al., 2013; Minati et al., 2013; Smith et al., 2017).

2.3.4 Conectividade funcional dinâmica

Estudos de FC estática, baseados em sementes ou ICA, produziram uma riqueza na literatura, expandindo o conhecimento de redes cerebrais. No entanto, devido o notório comportamento da natureza dinâmica e da condição da atividade cerebral, é convergente esperar que as métricas de FC calculadas em fMRI exibam variação ao longo do tempo

(Gonzalez-Castillo and Bandettini, 2018a; Hutchison et al., 2013). Além dessa afirmação, foi demonstrado que a FC exibe mudanças devido às demandas das tarefas (Esposito et al., 2006; Fornito et al., 2012), aprendizagem (Albert et al., 2009; Tambini et al., 2010), e grandes transições de estado, como sono (Horovitz et al., 2008).

Assim, a conectividade funcional dinâmica (dyn-FC, *Dynamic Functional Connectivity*) tem como objetivo caracterizar as fontes de variabilidade temporal nos padrões de FC (Gonzalez-Castillo and Bandettini, 2018a; Hutchison et al., 2013). Algumas das técnicas de dyn-FC mais comuns são baseadas em janela deslizante, onde as medidas de FC são estimadas em intervalos de tempo relativamente pequenos, a fim de analisar as potenciais mudanças ao longo do tempo (Gonzalez-Castillo and Bandettini, 2018a; Hutchison et al., 2013). Quantificar as mudanças nas métricas de FC ao longo do tempo pode fornecer maior compreensão das propriedades fundamentais das redes cerebrais.

As matrizes de ICA dinâmicas representam uma medida da expressão de circuitos modulatórios e da mudança da taxa de conectividade entre cada par de ROIs. Essas matrizes são caracterizadas pela força e o sinal das mudanças de conectividade que variam com um determinado componente do circuito (Esposito et al., 2006).

2.3.5 Conectividade efetiva

A FC como já foi definida é a dependência estatística entre eventos neurofisiológicos remotos. A integração de um sistema distribuído é melhor entendida se combinarmos aos conhecimentos em termos de conectividade efetiva (EC, *Effective Connectivity*). A EC se refere à influência que um sistema neural exerce sobre outro, seja em nível sináptico ou populacional. Logo a EC deve ser entendida como o diagrama de circuito mais simples possível e dependente do tempo, que forneceria as relações de tempo observadas entre os neurônios registrados (Hartwigsen et al., 2017; Kleineberg et al., 2018; Tettamanti et al., 2017). Isso define a conectividade efetiva em dinâmica e dependente de um modelo de interações.

A distinção entre FC e EC é necessária porque determina a natureza das inferências feitas sobre a integração funcional. A FC não se baseia em nenhum modelo de dependências estatísticas entre as respostas observadas. Isso ocorre porque a FC é uma medida teórica da informação que é função de distribuições de probabilidade sobre as respostas observadas. Isso significa que não há inferência sobre o acoplamento entre duas regiões do cérebro. A única comparação de modelo é entre a dependência estatística e a hipótese nula de não dependência.

Por outro lado, a EC mede a influência que um sistema neuronal exerce sobre outro, utilizando a modelagem causal dinâmica (DCM, *Dynamic Causal Modelling*). Analisemos, então, uma descrição genérica da dinâmica neuronal e fisiológica distribuída, em termos de equações diferenciais (Friston et al., 2007). Essas equações descrevem o movimento ou fluxo, $f(x, u, \theta)$, de estados neuronais e fisiológicos ocultos, $x(t)$, como atividade sináptica e volume de sangue. Esses estados são ocultos porque não são observados diretamente. Isso significa que também temos que especificar o mapeamento, $g(x, u, \theta)$, de estados ocultos para respostas observadas, $y(t)$:

$$\dot{x} = f(x, u, \theta) + \omega \quad (1.8)$$

$$y = g(x, u, \theta) + v \quad (1.9)$$

Onde, $u(t)$ corresponde a entradas exógenas que podem codificar mudanças nas condições experimentais ou no contexto em que as respostas foram observadas. Flutuações aleatórias $\omega(t)$ e $v(t)$ tornam a equação uma equação diferencial aleatória ou estocástica. É necessário ter entradas exógenas (determinísticas) e endógenas (aleatórias) porque as entradas exógenas são geralmente conhecidas e sob controle experimental, e as entradas endógenas representam influências desconhecidas. As equações de movimento (primeira igualdade) e função de observador (segunda igualdade) são, na realidade, equações complicadas de um grande número de estados ocultos. Os parâmetros dessas equações, θ , incluem a EC. A equação pode ser considerada como um modelo gerador de dados observados que é especificado completamente, dadas as suposições sobre as flutuações aleatórias sobre os estados e parâmetros. Inverter ou ajustar este gerador modelo corresponde a estimar seus estados e parâmetros desconhecidos (EC), dados alguns dados observados. Isso é chamado de DCM e emprega técnicas Bayesianas (Friston et al., 2019; Lindquist, 2008).

O poder do DCM está na capacidade de comparar diferentes modelos dos mesmos dados. Essa comparação baseia-se na evidência do modelo, que é simplesmente a probabilidade dos dados observados no modelo em questão e entradas exógenas conhecidas (contexto experimental). A evidência do modelo remove dependências das quantidades desconhecidas (estados e parâmetros). A comparação de modelos baseia-se na evidência relativa de um modelo em comparação com outro. Isso significa que as diferenças cruciais entre essas análises dependem dos modelos em que se baseiam (Friston et al., 2019; Lindquist, 2008). Claramente, pesquisar todos os modelos possíveis para encontrar aquele com mais evidências é impossível. O DCM primeiro selecionaria o melhor modelo usando a comparação do modelo Bayesiano.

Portanto, o DCM se refere à inversão (Bayesiana) e comparação de modelos dinâmicos que causam dados observados. A ideia por trás do DCM é formular um modelo de como os dados são causados em termos de uma rede de fontes distribuídas (ROIs). Essas fontes estão correlacionadas por meio de conexões parametrizadas e influenciam a dinâmica dos estados ocultos que são intrínsecos à ROI. A inversão do modelo fornece estimativas de seus parâmetros (como intensidades de conexão extrínseca e parâmetros intrínsecos ou sinápticos) e a evidência do modelo (Lindquist, 2008; Perezgonzalez, 2015).

A equação do estado neural para a estimativa de seus parâmetros é descrita da seguinte forma (Friston et al., 2007):

$$\dot{\mathbf{z}} \approx \mathbf{A}\mathbf{z} + \sum \mathbf{u}_j \mathbf{B}^j \mathbf{z} + \mathbf{C}\mathbf{u} \quad (1.10)$$

$$= (\mathbf{A}\mathbf{z} + \sum \mathbf{u}_j \mathbf{B}^j) \mathbf{z} + \mathbf{C}\mathbf{u} \quad (1.11)$$

$$\mathbf{A} = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{z}} \quad \mathbf{B}^j = \frac{\partial^2 \mathbf{F}}{\partial \mathbf{z} \partial \mathbf{u}_j} \quad \mathbf{C} = \frac{\partial \mathbf{F}}{\partial \mathbf{u}} \quad (1.12)$$

A matriz de conectividade $\mathbf{A}$ representa o acoplamento de primeira ordem entre as regiões na ausência de entradas, chamada de conectividade intrínseca. A matriz $\mathbf{A}$ pode ser interpretada como o acoplamento regional na ausência de perturbações e tarefas. Vale ressaltar que o estado quando perturbado depende do contexto experimental, variações de estado de repouso ou situação controle, e portanto, o acoplamento regional de primeira ordem é específico de cada desenho experimental. As matrizes $\mathbf{B}$ são efetivamente a mudança desse acoplamento regional, que é induzida pela j -ésima entrada. $\mathbf{B}$ é derivada de segunda ordem, logo esses termos são chamados bilineares. A matriz $\mathbf{C}$ por sua vez codifica a influência extrínseca de entrada na atividade neural. Esses parâmetros matriciais descrevem a natureza das três componentes que se baseia a dinâmica do modelo neural.

3 OBJETIVOS E JUSTIFICATIVA

O objetivo principal do estudo é aprofundar a investigação da rede funcional cerebral relacionada à SVF de pessoas jovens e saudáveis através de imagens por ressonância magnética funcional. Assim, os objetivos específicos são:

- Mapear as regiões cerebrais que apresentam resposta hemodinâmica durante a tarefa de SVF adaptada ao ambiente de ressonância magnética;
- Avaliar a conectividade funcional estática entre as regiões cerebrais obtidas pela aplicação da tarefa e no estado de repouso, comparando as condições;
- Avaliar a conectividade funcional dinâmica entre as regiões cerebrais obtidas pela aplicação da tarefa e no estado de repouso, comparando as condições;
- Avaliar a conectividade efetiva entre as regiões cerebrais obtidas pela aplicação da tarefa;
- Avaliar o efeito do gênero nos resultados de conectividade funcional e conectividade efetiva.

A justificativa do presente projeto é que o acesso às mudanças funcionais e esclarecimento da conectividade efetiva cerebral através de tarefas cognitivas aplicadas na máquina de ressonância magnética, em conjunto com a técnica BOLD-fMRI permitirão:

- Determinar regiões cerebrais relacionadas à tarefa além das clássicas já discutidas na literatura, ampliando as regiões estudadas e consideradas nos estudos de FC e EC;
- Porvindouro, ampliar a rede e o modelo clássico de linguagem existente na literatura para futuras avaliações das alterações funcionais cerebrais e sua correlação com possíveis déficits cognitivos em doenças neurodegenerativas, combinado a estudos da neuroplasticidade cerebral para refinar o prognóstico e tratamento de doenças relacionadas com determinadas áreas da linguagem.

4 METODOLOGIA

As aquisições de dados utilizadas no presente estudo foram realizadas após a aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP – USP), instituição dos pesquisadores, e do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (HCFMRP), instituição coparticipante (CAAE: 49718215.1.0000.5407).

4.1 Aspectos éticos

Todos os voluntários, aos serem convidados a participar do estudo, foram esclarecidos sobre os objetivos e metodologia do estudo, seu direito e garantia de sigilo de suas informações, e de não possuir qualquer prejuízo, caso se recusasse a participar ou desistisse da participação em qualquer momento. Após os esclarecimentos, todos participantes que concordaram em participar do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), contendo a assinatura dos pesquisadores em duas vias. Uma das vias ficou em posse do participante e a outra arquivada em nosso banco de dados. Cumprindo assim, todos os aspectos éticos presentes na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial (WMA) que prevê os princípios éticos para pesquisa com dados humanos identificáveis.

4.2 Participantes

Vinte e três voluntários, destros, assintomáticos para doenças neurológicas e psiquiátricas, sendo 12 homens e 11 mulheres, com idade mínima de 18 anos (média: 27 ± 7 anos, mínima: 17 anos, máxima: 39 anos), foram recrutados para este estudo. Os critérios de exclusão foram: abuso de álcool ou drogas ilícitas; problemas sensoriais ou motores que possam interferir o desempenho do examinando; experiência anterior a 6 meses com o teste cognitivo de SVF; idioma nativo 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; contraindicações ao exame de ressonância magnética; claustrofobia.

Os dados foram adquiridos entre setembro de 2017 e junho de 2019.

4.3 Caracterização da amostra

Uma equipe de neuropsicologia do Departamento de Neurociência e Ciências do Comportamento, da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP – USP), aplicou um instrumento de anamnese, para caracterização da amostra, e um teste de dexteridade manual (Camargo, 2012).

A anamnese constitui um instrumento de triagem com questões referentes a dados pessoais e demográficos (sexo, idade, data de nascimento, escolaridade, dominância manual, naturalidade, raça, ocupação, profissão, etc.); condições de saúde (doenças, comorbidades, limitações, realização de cirurgias, etilismo e uso de substâncias neurotóxicas); e medicação corrente. Também foram investigados prejuízos nas funções de planejamento e organização, atenção sustentada, fala, compreensão, escrita, leitura, raciocínio lógico, memória, praxias, e orientações temporal e espacial. Já a dextreidade manual foi avaliada pelo teste 9 pinos (Nine Hole Peg Test), que também avalia coordenação motora e auxilia o diagnóstico de distúrbios cognitivos.

4.4 Aquisição das imagens

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

4.4.1 Imagens funcionais

Imagens baseadas no contraste BOLD foram adquiridas utilizando uma sequência 2D do tipo EPI, com os seguintes parâmetros: TR/TE = 2000/20 ms, ângulo de excitação = 90°, matriz = 80 x 80, FOV = 240 x 240 mm², número de fatias = 30, espessura das fatias = 4 mm, intervalo entre fatias (gap) = 0,5 mm, número de repetições = 160.

4.4.2 Imagens anatômicas

Para referência anatômica, imagens foram adquiridas utilizando uma sequência do tipo gradiente-eco, ponderadas em T1, com os seguintes parâmetros: TR/TE = 7/3 ms, ângulo de excitação = 8°, matriz = 240 x 240, FOV = 240 x 240 mm², número de fatias = 160, espessura das fatias = 1 mm. Para confirmação da ausência de oclusões arteriais, imagens de angioressonância foram obtidas utilizando uma sequência tridimensional TOF (*time of flight*),

com os seguintes parâmetros: TR/TE = 20/3,5 ms, matriz = 512 x 512, ângulo de excitação = 20°, FOV = 220 x 220 mm², número de fatias = 175, espessura da fatia = 1,1 mm.

4.5 Estímulos

O experimento foi desenhado com um paradigma em blocos, constituído por 11 blocos de 30 segundos cada, sendo que 5 blocos, em que é apresentada a tarefa referente ao teste, são intercalados por 6 blocos de controle (Figura 6).

O estímulo cognitivo baseado no teste de SVF consistiu em apresentar uma categoria em cada bloco, e o participante deveria pensar o maior número de palavras que lembrasse, durante 30 segundos, pertencentes à categoria apresentada. As cinco categorias apresentadas foram: animais, cores, esportes, alimentos e profissões. Durante os períodos de controle, o participante teve de ler mentalmente os meses do ano que foram apresentados randomicamente.

O estímulo foi desenvolvido em um programa específico, PsychoPy (Peirce, 2007), e apresentado em um monitor posicionado em frente à máquina de ressonância magnética. O participante visualizou os estímulos por meio de um espelho acoplado à bobina de cabeça.

Figura 6: Paradigma em blocos do estímulo aplicado relativo à tarefa de Fluência Verbal Semântica.

4.6 Processamento e análise dos dados

O processamento e análise das imagens foram realizados utilizando os softwares MATLAB R2015a (Houcque, 2005), *Statistical Parametric Mapping* – SPM 12 (Ashburner et al., 2018) e CONN *toolbox* (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012).

4.6.1 Pré-processamento

O pré-processamento das imagens foi realizado seguindo as etapas abaixo:

(1) Reorientação: a reorientação das imagens funcionais e estruturais permite um ponto de referência comum para as imagens. A região anatômica escolhida foi a comissura anterior.

(2) Correção temporal entre fatias: é necessário realizar a correção temporal entre fatias das imagens funcionais através de interpolação para considerar como se todas tivessem sido adquiridas no mesmo instante de tempo.

(3) Realinhamento: a correção de artefatos de movimento da cabeça consiste em ajustar os volumes cerebrais das imagens funcionais que foram adquiridos ao longo do tempo em uma mesma posição. Foi utilizada a primeira imagem da série e um método de registro rígido com três translações e três rotações. Participantes com movimento superior a 2 mm ou 2° foram excluídos das análises.

(4) Corregistro: visa registrar o volume estrutural para que coincida com o funcional. O corregistro é feito com um volume funcional de referência criado após o realinhamento (uma imagem média das imagens funcionais realinhadas), utilizando um método de registro deformativo.

(5) Segmentação da imagem estrutural: cria máscaras da substância cinzenta, substância branca e líquido cefalorraquidiano.

(6) Normalização espacial: as imagens funcionais e estruturais são normalizadas para um espaço padrão. Utilizamos o MNI (*Montreal Neurological Institute*). Essa etapa é necessária, pois há diferenças anatômicas entre os sujeitos que acarretam em variabilidade de parâmetros do cérebro.

(7) Suavização espacial: realizada nas imagens funcionais com um filtro gaussiano de 6 mm de largura à meia altura. O filtro gaussiano aumenta a relação sinal-ruído das imagens.

4.6.2 Mapa paramétrico estatístico para localização funcional

A construção do mapa paramétrico estatístico foi através de um GLM e utilizamos o teste t de *Student*. Assim, para a construção do mapa paramétrico estatístico utilizamos o método *voxel-a-voxel*. O efeito do experimento realizado foi obtido através da construção de um desenho experimental (*design matrix*). Na figura 7, temos na primeira coluna os seis blocos de controle em tons claros, alternados com cinco blocos de tarefa em tons escuros. Para a aplicação do contraste foi adicionada uma segunda coluna em que temos o inverso do desenho aplicado na primeira coluna. O contraste aplicado (*contrast*) encontra as regiões ativadas, o qual

testa em quais *voxels* durante a tarefa existe ativação comparado aos mesmos *voxels* durante o controle. Logo, o contraste originado é -1 para a primeira coluna e 1 para a segunda coluna.

Figura 7: Matriz do desenho experimental

Após a aplicação do contraste foi definido o limiar de corte T (*Height threshold*) para $p < 0.05$ corrigido para múltiplas comparações através do método FWE (*Family-wise error*). O valor limiar do corte k (*Extent threshold*) para a delimitação do tamanho do cluster foi igual a zero. O mapa obtido foi sobreposto a um atlas (*template*) ponderado em T1 para a localização anatômica. O mapa estatístico foi obtido para cada indivíduo e para o grupo.

Todos os mapas foram sobrepostos usando modelos anatômicos de regiões da metanálise, apresentada na Revisão Teórica, para obter as séries temporais médias das regiões ativadas (Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, 2014). Esses modelos de regiões anatômicas para cada região de interesse foi obtido com a as ferramentas Pick Atlas da WFU (“WFU PickAtlas Developers Manual v3 . 0,” n.d.).

4.6.3 Conectividade funcional estática

Usamos o *software* CONN (Whitfield-Gabrieli e Nieto-Castanon, 2012) para avaliar a conectividade funcional estática (sFC) entre regiões relacionadas à tarefa. Primeiro, usamos resíduos de correção de movimento e seus derivados de primeira ordem, e sinais globais da substância branca e do líquido cefalorraquidiano como regressores, para remover flutuações

indesejadas no sinal de fMRI. Usamos a abordagem de tarefa (FIR, *Finite Impulse Response*). A técnica FIR envolve uma regressão da tarefa, através de um ajuste da resposta média do bloco, para cada ponto do tempo em um comprimento de janela definido, relacionado ao início de cada condição da tarefa. Essa abordagem permite que o ajuste seja flexível à forma da HRF. Tal abordagem reduz a correlação espúria relacionada aos blocos experimentais (Cole et al., 2019).

Em seguida, análises de ROI a ROI foram realizadas para as condições de tarefa e repouso. As ROIs consistiram nos modelos anatômicos apresentados na seção de Resultados (4.1.1 Template). A correlação bivariada de Pearson entre as séries temporais de cada ROI foi usada para obter uma matriz de correlação para ambas as condições, considerando valores significativos para $p\text{-FDR} < 0,05$. Testes t pareados foram usados para comparar os valores de conectividade entre as condições ($p\text{-FDR} < 0,05$). A comparação entre as condições foi escolhida para isolar melhor efeitos de FC específicos para o estado de tarefa, uma vez que há evidências de que a covariância espontânea presente durante o estado de repouso também está presente durante a execução de uma tarefa.

4.6.4 Conectividade funcional dinâmica

A análise dynFC também foi realizada usando o CONN para explorar a modulação temporal da matriz de conectividade ROI-a-ROI. Uma análise dinâmica de componentes independentes (dynICA) da série temporal da força da conectividade foi realizada e retornou circuitos independentes que caracterizam a modulação FC observada ao longo do tempo (Gonzalez-Castillo and Bandettini, 2018b; Hutchison et al., 2013). O número de fatores e o *kernel* de suavização foram definidos em 20 e 30 s, respectivamente. A análise de segundo nível foi feita para mostrar as diferenças entre as condições de tarefa e repouso. A significância foi definida como $p\text{-FDR} < 0,05$.

4.6.5 Conectividade efetiva

Para conectividade efetiva, escolhemos as ROIs utilizadas nas análises anteriores que tiveram ativação significativa para todos os participantes em seus mapas paramétricos estatísticos individuais. Essas regiões foram inseridas como nós nos modelos de conectividade efetiva.

As séries temporais para serem utilizadas na estruturação dos modelos foram extraídas centradas nas coordenadas de pico máximo da ROI, com VOI (do inglês, *Volume of Interest*)

de 6 mm. Foram propostos aproximadamente dez modelos com diferentes ROIs até chegar a dois modelos finais que foram de maior interesse para a análise da conectividade efetiva. Ambos os modelos foram baseados a partir dos resultados das análises anteriores de conectividade funcional, estática e dinâmica. A diferença entre os modelos foi a localização do MidFG (BA 9) na rede. Alteramos as conexões do MidFG para estudar seu controle inibitório (Kübler et al., 2006), se estaria interferindo nas regiões frontais superiores (via dorsal) ou nas regiões frontais inferiores (via ventral).

5 RESULTADOS

5.1 Localização funcional: mapa paramétrico estatístico

O SPM de todos os participantes e do grupo mostraram ativação predominantemente nas regiões frontal, temporal e parietal (Fig. 8). Baseados na meta-análise apresentada na Revisão Teórica e nas regiões estatisticamente significantes para o grupo (Fig. 8), obtivemos um *template* de cada região cortical ativada (Fig. 9).

O mapa da figura 8 foi sobreposto ao *template* das ROIs da figura 9. Dez sujeitos não apresentaram ativação no IC e AC, embora tais regiões estivessem presentes no mapa de ativação do grupo. A Tabela 2 mostra os clusters relacionados à tarefa obtidos do grupo, que foram utilizados para as análises de conectividade funcional.

Figura 8: Mapa paramétrico estatístico para o grupo sobreposto em um modelo de imagem ponderada em T1 ($p\text{-FDR} < 0,05$ e tamanho do cluster ≥ 50). A barra de cores representa os valores t .

Figura 9: Regiões anatômicas de interesse. AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cingulado porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial; SFG: giro frontal superior; IFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior.

Tabela 2: Clusters relacionados com a tarefas para o grupo. Estatísticas *F* do sinal máximo global de cada ROI. As coordenadas são mostradas no espaço MNI (mm).

Região	BA	x	y	z	F	Ke
Giro Angular (AG)	39	-65	-56	34	23.48	48
Córtex Insular (IC)	13, 14	-28	26	4	70.32	394
Giro Cingulado, divisão anterior (AC)	33	-2	8	48	113.48	395
Giro Frontal Medial (MFG)	6	-2	10	48	96.29	12
Giro Frontal Médio (MidFG)	9	-48	10	36	52.52	28
Giro Frontal Superior (SFG)	6	-2	8	54	86.23	92
Giro Frontal Inferior (IFG-BA45)	45	-50	24	24	43.86	97
Giro Frontal Inferior (IFG-BA47)	47	-36	32	-8	52.29	23
Giro Temporal Médio, divisão posterior (pMTG)	21	-60	-32	0	24.96	47

BA: Area de Brodmann. Ke: tamanho do cluster em voxels.

5.1.1 Análise de sexo

Foi realizada a análise de grupo por sexo. Separamos o grupo em homens (H, $n = 12$, idade 27 ± 5) e mulheres (M, $n = 11$, idade 28 ± 8) para a avaliação da localização funcional. Na figura 10-a, temos o SPM para o grupo H e, na figura 10-b, para o grupo M.

Figura 10: Mapa paramétrico estatístico sobreposto a um template para o grupo H (a) e para o grupo M (b) ($p\text{-FDR} < 0,05$ e tamanho do cluster ≥ 50). A barra de cores representa os valores F .

5.2 Conectividade funcional estática: baseada em semente

As análises de FC de ROI para ROI mostraram uma rede altamente interconectada para desempenho da tarefa de SVF (Fig. 11-a) e condição de estado de repouso (Fig. 11-b). Ao comparar o desempenho da tarefa com o estado de repouso (tarefa > repouso), observamos aumento significativo na FC para determinadas regiões (Fig 11-c). Os valores de p estão listados na Tabela 3.

Figura 11: Análise da FC para o grupo durante a performance da tarefa (a) e no estado de repouso (b). Significativo para $p\text{-FDR} < 0.05$. Barra de cores representa t -values. Análise da FC para o grupo comparando a performance da tarefa com estado de repouso (tarefa > repouso). Significativo para $p\text{-FDR} < 0.05$. Barra de cores representa os valores de t (c). AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cingulado porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial; SFG: giro frontal superior; IFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior. BA: Area de Brodmann.

Tabela 3: Valores de probabilidade $p\text{-FDR}$ para as conexões que apresentaram aumento estatisticamente significativo da FC para a comparação entre tarefa e repouso (contraste: tarefa > repouso).

ROI	ROI	$p\text{-FDR} <$
AC	AG	0,011
AC	pMTG	0,037

5.2.1 Análise de sexo

A figura 12 mostra o resultado quando comparamos a FC entre os dois grupos H e M (contraste: homens > mulheres), somente para a execução da tarefa de SVF. Houve aumentos significativos da FC nas regiões listadas na Tabela 4.

Figura 12: Análise da conectividade funcional do grupo comprando a performance da tarefa entre homens e mulheres ($H > M$). Consideramos significativo para $p\text{-FDR} < 0,05$. A barra de cor representa os valores t . IC: córtex insular; AC: cíngulo anterior porção posterior; MFG: giro frontal médio; IFG: giro frontal inferior. BA: Brodmann área.

Tabela 4: Valores de probabilidade $p\text{-FDR}$ para as conexões que apresentaram aumento estatisticamente significativo da FC para a comparação entre H e M (contraste: $H > M$).

ROI	ROI	$p\text{-FDR} <$
IFG – BA45	AC	0,003
IFG – BA45	MFG	0,040
IFG – BA45	IC	0,040
AC	IC	0,025

5.3 Conectividade funcional dinâmica

Dentre os vinte fatores fornecidos pelo ICA, sete representavam circuitos com pelo menos duas conexões com modulação temporal semelhante. De acordo com as funções de cada região reportadas na literatura, sugerimos a função de cada circuito na rede de SVF.

Circuito 1 (Fig 13a): inclui as conexões do AG com o IC, AC e MFG, envolvidos na identificação da categoria.

Circuito 2 (Fig 13b): inclui as conexões do pMTG com o AG, IC, AC e MFG, envolvidos com a compreensão da linguagem.

Circuito 3 (Fig 13c): inclui as conexões do SFG com o IC, AC e MFG, envolvido com a seleção e recuperação de palavras.

Circuito 4 (Fig 13d): inclui as conexões do IFG-BA45 com o IC, AC e IFG-BA47, envolvidos na geração de palavras.

Circuito 5 (Fig 13e): inclui as conexões do IFG-BA47 com o MidFG, e IFG-BA45, envolvido com geração de palavras e inibição da fala.

Circuito 6 (Fig 13f-g): inclui as conexões do MidFG com o IC, MFG e SFG, envolvendo a programação da fala, o planejamento articulatorio dos movimentos orofaciais e a inibição da fala.

A análise de segundo nível mostrou variação aumentada de conectividade funcional entre o pMTG e IFG-BA45, IFG-47 e IC, para a condição de tarefa em comparação com o estado de repouso (Fig 13h).

Figura 13: (a-g) Circuitos de conectividade funcional dinâmica obtidos da análise de ICA. (h) Análise de segundo nível da FC para a condição da tarefa em comparação com o estado de repouso tarefa > repouso. Significância foi considerada para $p\text{-FDR} < 0,05$ (unilateral). Barra de cor representa valores t . AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cingulado porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial; SFG: giro frontal superior; IFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior. BA: Área de Brodmann.

5.4 Conectividade efetiva

Dois modelos de rede funcional foram propostos com base nas análises de FC (Fig. 14). Assumimos conexões bidirecionais e a hipótese de propagação do sinal a partir do giro angular até as regiões frontais. A diferença entre os modelos eram as conexões do MidFG dentro da rede. O BMS identificou o modelo 1 como a arquitetura de rede mais provável (probabilidade de excedência do modelo = 0,75).

A Tabela 5 mostra os parâmetros de acoplamento, em Hertz, obtidos a partir do ajuste do DCM aos dados empíricos referentes aos efeitos modulatórios da tarefa de SVF. Havia cinco conexões diretas com efeitos excitatórios (parâmetros com sinal positivo) e três com efeitos inibitórios (parâmetros com sinal negativo). No entanto, houve efeitos predominantemente inibitórios em todas as conexões anteriores, exceto para o efeito excitatório do SFG no IFG-BA 47.

Figura 14: Modelos de rede funcional propostos para a análise da conectividade efetiva com o modelo causal dinâmico (DCM). Modelo 1 (a) e Modelo 2 (b). AG: giro angular; IC: cortex insular; AC: giro cingulado porção posterior; MFG: giro frontal médio; MidFG: giro frontal medial; SFG: giro frontal superior; pMTG: giro temporal medial porção posterior. BA: Area de Brodmann.

Tabela 5: Parâmetros de acoplamento (em Hertz) obtidos a partir do ajuste do modelo causal dinâmico aos dados empíricos, quanto aos efeitos modulatórios da tarefa de fluência verbal semântica (SVF).

Modulatory effects of SVF task from							
To	AG	pMTG	IFG-BA47	IFG-BA45	SFG	MFG	MidFG
AG	0.09 ± 0.52	-0.29 ± 0.99	0	0	0	0	0
pMTG	0.11 ± 0.45	0.01 ± 0.69	-0.17 ± 0.62	0	-0.01 ± 0.44	0	0
IFG-BA47	0	-0.08 ± 0.80	0.28 ± 0.62	-0.03 ± 0.34	0.16 ± 0.60	0	0
IFG-BA45	0	0	0.16 ± 0.38	0.24 ± 0.37	0	0	0
SFG	0	0.003 ± 0.66	-0.19 ± 0.51	0	-0.26 ± 0.51	-0.08 ± 0.56	-0.24 ± 0.53
MFG	0	0	0	0	0.05 ± 0.68	0.09 ± 0.93	-0.18 ± 0.60
MidFG	0	0	0	0	0.02 ± 0.68	-0.02 ± 0.68	0.06 ± 0.42

6 DISCUSSÃO

Avaliamos com sucesso a rede SVF explorando regiões associadas a todo o processamento, desde a identificação da categoria até a geração de palavras. Nossos achados também podem fornecer implicações importantes para as diferenças sexuais. Nossas análises de conectividade funcional estática e dinâmica forneceram a base para a construção da rede, que envolveu duas rotas (dorsal e ventral) e o MidFG com o papel de inibir o processo de fala, explorando assim regiões associativas às regiões clássicas da linguagem.

Em nosso estudo analisamos a rede funcional cerebral relacionada à SVF por meio da localização funcional e da conectividade funcional e efetiva com fMRI. Além do modelo de linguagem clássico, avaliamos regiões associativas. Em primeiro lugar, fomos capazes de obter ativação robusta em regiões esperadas, como a área de Broca no córtex frontal inferior e parte da área de Wernicke no giro temporal. Portanto, de acordo com os padrões de ativação previamente relatados na literatura, nossa adaptação do teste de SVF ao experimento de fMRI foi adequada.

De acordo com a literatura (Tremblay and Dick, 2016), observamos ativação nas porções anteriores do IFG (BA45 e BA47), que inclui a área de Broca. Também observamos ativação em parte da BA 22, incluindo a área de Wernicke, que é considerada parte do sistema semântico da linguagem (McDermott et al., 2003). A região de Wernicke foi localizada na porção do pMTG, diferentemente como anteriormente reportada no giro temporal superior (STG, *Superior Temporal Gyrus*). No entanto, ainda não há consenso entre os especialistas para definir de forma consistente a área de Wernicke anatomicamente (Tremblay and Dick, 2016). O modelo clássico “Wernicke-Lichtheim-Geschwind”, e a terminologia associada, não é mais adequado para as investigações contemporâneas da neurobiologia da linguagem. O modelo clássico é baseado em uma anatomia cerebral desatualizada; não representa adequadamente a conectividade distribuída relevante para a linguagem, oferece uma perspectiva modular e centrada na linguagem e concentra-se em estruturas corticais, na maior parte deixando de fora regiões subcorticais e conexões relevantes (Tremblay and Dick, 2016).

Experimentos funcionais anteriores em afasia progressiva primária, uma síndrome neurodegenerativa baseada na linguagem (Brain and Group, 2003), observações em pacientes com acidente vascular cerebral (AVC) (Sreedharan et al., 2019) e estudos de estimulação intraoperatória (Sreedharan et al., 2019) têm expandido os limites do principal circuito

relacionado com a linguagem. Existem evidências de que a porção posterior do giro temporal médio, juntamente com o lobo parietal inferior, estão envolvidos nas tarefas de compreensão da linguagem (Li et al., 2017; Mesulam et al., 2015). Além disso, um estudo de conectividade funcional e estrutural demonstrou que o pMTG possui ampla conexão com o giro angular e concluiu que um provável papel dessa região é facilitar o processo de compreensão de sentenças e análise do significado das palavras com seu papel sintático (Turken and Dronkers, 2011). Portanto, em nosso estudo, o pMTG provavelmente está relacionado à compreensão da categoria empregada na tarefa de SVF.

Além disso, o giro angular, uma região do lobo parietal, tem sido relacionado ao processamento de números, cognição espacial, recuperação de memória, atenção e linguagem (Seghier, 2013). Acreditamos que, em nosso estudo, sua principal função seja recuperar conceitos, ou seja, ao identificar uma categoria, compreender a tarefa que deve ser realizada, formação de palavras (condição da tarefa) ou leitura (condição de controle). Portanto, essa região estaria controlando o início da tarefa.

Também identificamos áreas nos giros frontais medial, médio e superior de ambos os hemisférios. No entanto, evidentemente acentuado no hemisfério esquerdo. O SFG está normalmente relacionado ao processamento sintático, recuperação de palavras e programação motora da fala, enquanto o MFG está relacionado à produção de palavras (Tanaka et al., 2005). O MidFG está relacionado ao controle executivo e inibição da fala (Kübler et al., 2006; Wong et al., 2012).

O córtex insular também foi ativado. É considerado um centro de integração anatômica e possui uma extensa rede com forte conectividade com as regiões corticais do cérebro (Phelan, 2018). Portanto, é uma região que conecta diferentes sistemas funcionais, como sensoriais, emocionais, motivacionais e cognitivos. A ínsula se conecta com regiões relacionadas à linguagem no lobo frontal (Shelley and Trimble, 2004), o que determina seu envolvimento na fala motora (Bamiou et al., 2003). Nossos resultados também mostraram a conectividade funcional do córtex insular com todas as regiões do córtex frontal e do giro cingulado anterior. Embora haja evidências de estudos clínicos e de neuroimagem para apoiar o papel da ínsula na produção da fala, nossos achados sugerem que essa região tem uma função ampla além do controle motor da fala e é de fato uma região crucial que medeia a função da linguagem (Oh et al., 2014).

O giro cingulado anterior pertence ao sistema límbico. Estudos contemporâneos de ressonância magnética apoiam seu envolvimento na emoção e na organização motora, no

planejamento motor, na inibição cognitiva e motora e na iniciativa de linguagem (por exemplo, iniciação e supressão verbal) (Rolls, 2019; Shenhav et al., 2013). Em relação à nossa tarefa de SFV, provavelmente está relacionada ao processamento e seleção de palavras e pode refletir as demandas de atenção das tarefas de fluência verbal (Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, 2014).

Mais do que localizar as regiões de ativação, é importante avaliar suas conexões em uma rede. O modelo clássico de linguagem proposto pelo neurologista Geschwind (1965) consiste em uma área frontal inferior anterior (área de Broca) e uma área temporal posterior (área de Wernicke), conectadas por um único feixe de substância branca, o fascículo arqueado, que conecta os lobos frontal, parietal e temporal (Catani and Thiebaut de Schotten, 2008). Embora esse modelo clássico ainda seja robusto, os modelos contemporâneos da neurobiologia da linguagem propuseram arquiteturas mais complexas, cobrindo regiões que não eram consideradas anteriormente para as funções da linguagem.

Estudos de fMRI em estado de repouso analisaram o comportamento do FC da rede de linguagem na ausência de uma tarefa, mostrando as áreas de Broca e Wernicke conectadas às áreas pré-frontal, temporal inferior e temporoparietal. Por exemplo, o lobo temporal anterior estava conectado a áreas responsáveis pelo processamento semântico, incluindo IFG, AG e pMTG (Doucet et al., 2011; Makuuchi and Friederici, 2013; Tie et al., 2014). Outros estudos com grupos clínicos da doença de Alzheimer e afasia progressiva primária mostraram a variação na conectividade funcional da região pMTG ao longo das vias ventral e dorsal da linguagem, evidenciando sua participação como regiões-chave na rede da linguagem (Montembeault et al., 2019).

Nossa análise de conectividade funcional estática mostrou uma rede altamente interconectada para desempenho de tarefas e condição de repouso. Ao comparar as condições, observou-se aumento da conectividade entre o AC com o pMTG e o AG. Tais conexões podem estar relacionadas à identificação e processamento da categoria e às demandas de atenção da tarefa de SFV (Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, 2014). Além disso, a análise dinâmica da FC forneceu diferentes circuitos com conexões moduladas de forma semelhante ao longo do tempo, envolvidas com diferentes funções que constituem o processo de SVF: identificação de categoria, compreensão da linguagem, seleção e recuperação de palavras, geração de palavras, inibição da fala e planejamento da fala. Quando comparado ao desempenho da tarefa, uma variação aumentada de FC dinâmica foi observada para as conexões entre as áreas clássicas relacionadas à linguagem (pMTG, IFG-45 e IFG-47).

A partir desses resultados, propusemos dois modelos para descrever a arquitetura de rede envolvida na tarefa de SVF. Ambos os modelos foram baseados nas funções relatadas para cada região ativada e em nossos resultados de conectividade funcional (estática e dinâmica). Portanto, em nossos modelos para a análise conectiva efetiva, assumimos conexões bidirecionais e a hipótese de propagação do sinal a partir do giro angular, devido à sua relação com a atenção, processamento de linguagem e evocação da memória (Seghier, 2013), passando pelo giro temporal médio até o córtex frontal. Tais modelos propõem a existência de duas rotas, ventral e dorsal. A via ventral consiste nas conexões da região parietal às regiões frontais inferiores. A rota dorsal faz a interação das regiões parietal, temporal e frontal superior (Fridriksson et al., 2016; Hickok and Poeppel, 2007; Perrone-Bertolotti et al., 2017). A diferença entre os modelos foi a localização do MidFG (BA 9) na rede. Alteramos as conexões do MidFG para estudar seu controle inibitório (Kübler et al., 2006); se estaria interferindo nas regiões frontais superiores (via dorsal) ou nas regiões frontais inferiores (via ventral).

O modelo vencedor proposto de BMS que melhor explicou nossos dados começa no giro angular, segue para a região anatomicamente abaixo, pMTG, considerada como a área de Wernicke, a partir da qual há a divisão entre as vias ventral e dorsal. As regiões SFG e MFG são conectadas e moduladas pelo MidFG, enquanto as regiões inferiores (IFG, BA45 e BA47) formam a rota ventral. As conexões do MidFG com o SFG e MFG são consideradas relevantes para interromper a pronúncia mecânica das palavras geradas pela tarefa. Por fim, sugerimos a conexão dessas rotas através das regiões SFG e IFG-BA47.

Além disso, a neuropsicologia tem apresentado uma crescente busca e interesse em determinar as diferenças nas funções cognitivas entre gêneros. Homens e mulheres processam a linguagem de maneira diferente, mas como o cérebro funciona para suportar essa diferença é mal compreendido. Acreditava-se amplamente que as mulheres têm melhores habilidades verbais do que os homens (Hyde and Linn, 1988). Com os avanços das análises em nível funcional há uma tendência em detectar diferenças de conectividade do cérebro entre os sexos, levando-nos a hipotetizar que as conexões funcionais entre regiões distintas do cérebro para a linguagem podem diferir em homens e mulheres. Contudo, uma breve revisão crítica à literatura indica que as diferenças sexuais nas funções de linguagem podem ser sutis e apresentar resultados variados (Wallentin, 2009). No que se diz respeito à linguagem, tem surgido muitos trabalhos que visam avaliar a natureza das diferenças sexuais, especialmente usando tarefas de fluência verbal (Scheuringer et al., 2020). Estudos de fMRI confirmam essas sutis diferenças (Etchell et al., 2016; Scheuringer et al., 2020, 2017; Sokołowski et al., 2020; Wallentin, 2009).

Nossa análise baseada na investigação de possíveis diferenças entre os gêneros foi coerente com a literatura. Os resultados de localização funcional indicam uma maior lateralidade à esquerda para a execução da tarefa no grupo de homens (Kansaku et al., 2000; Scheuringer et al., 2020, 2017). O grupo de mulheres apresentou maior distribuição em ambos hemisférios cerebrais, porém as regiões que foram consideradas estatisticamente relevantes no hemisfério direito foram regiões consideradas regiões associativas às regiões clássicas de linguagem.

Para a análise de conectividade funcional conseguimos obter pares de ROIs que possuem maior correlação temporal para homens quando comparados às mulheres. A área de Broca (BA45) sofreu um aumento significativo da FC com as regiões IC, AC e MFG, indicando que para o grupo de homens executar a tarefa de SVF há uma demanda crescente dessas regiões. IC é uma região de integração anatômica de diferentes funções, AC de planejamento motor e MFG processo de recuperação e produção de palavras. Encontramos diferenças marcantes nas interações dinâmicas (FC) entre as regiões da linguagem, bem como na segregação funcional (localização anatômica). A conectividade funcional do cérebro específica de cada gênero pode constituir uma base neural essencial para a noção de que homens e mulheres podem processar a linguagem de maneiras diferentes.

7 CONCLUSÕES

A adaptação da tarefa de fluência verbal semântica para o ambiente de ressonância magnética foi eficaz, com a qual foi possível detectar as respostas hemodinâmicas das regiões de interesse e coerentes com a metanálise presente na literatura. Os resultados de localização funcional foram consistentes com os trabalhos anteriormente reportados.

A análise de conectividade funcional forneceu uma rede fortemente conectada e, quando comparada ao estado de repouso, essa rede diminui sua correlação temporal entre as regiões de interesse. Quando comparado em forma de contraste, buscando correlações que são estatisticamente significantes para a tarefa em relação ao repouso, encontramos conexões que podem assumir um papel crucial para a performance da tarefa. Além disso, a análise dinâmica da conectividade funcional forneceu diferentes circuitos com conexões moduladas de forma semelhante ao longo do tempo, envolvidas com diferentes funções que constituem o processo de fluência verbal semântica.

A elaboração do modelo de rede de linguagem constituído por duas rotas, dorsal e ventral, como é proposto na literatura foi construído com base nas análises de conectividade funcional, e forneceu um modelo vencedor que abrange áreas associativas às clássicas de linguagem.

Quando aplicadas todas as análises buscando diferenças entre os gêneros, encontramos padrões de localização distintas, com os homens apresentando maior lateralizada à esquerda. Para a análise de conectividade funcional, os homens apresentaram pares de conexões com correlações que sobressaem as das mulheres, indicando que o recrutamento dessa rede pode ser realizada de forma distinta para os gêneros e que cada grupo pode apresentar diferentes estratégias para a execução da tarefa de fluência verbal semântica.

8 REFERÊNCIAS

- Albert, N.B., Robertson, E.M., Miall, R.C., 2009. The Resting Human Brain and Motor Learning. *Curr. Biol.* 19, 1023–1027. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.04.028>
- Amaro, E., Barker, G.J., 2006. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain Cogn.* 60, 220–232. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.11.009>
- Andellini, M., Cannatà, V., Gazzellini, S., Bernardi, B., Napolitano, A., 2015. Test-retest reliability of graph metrics of resting state MRI functional brain networks: A review. *J. Neurosci. Methods* 253, 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.05.020>
- Ashburner, J., Chen, C., Moran, R., Henson, R., Phillips, C., 2018. SPM12 Manual The FIL Methods Group 1–508.
- Bamiou, D.E., Musiek, F.E., Luxon, L.M., 2003. The insula (Island of Reil) and its role in auditory processing: Literature review. *Brain Res. Rev.* 42, 143–154. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(03\)00172-3](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00172-3)
- Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T., J., Rosen, B.R., 1991. Belliveau91.Pdf. pp. 621–768.
- Binder, J.R., Desai, R.H., Graves, W.W., Conant, L., 2009. Where Is the Semantic System ? A Critical Review and Meta-Analysis of 120 Functional Neuroimaging Studies. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhp055>
- Biswal, B., Yetkin, F.Z., Haughton, V.M., Hyde, J.S., 1995. Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI. *Curr. Alzheimer Res.* 1–1. <https://doi.org/10.2174/1567205013666161108105005>
- Bouts, M.J.R.J., Möller, C., Hafkemeijer, A., van Swieten, J.C., Dopper, E., van der Flier, W.M., Vrenken, H., Wink, A.M., Pijnenburg, Y.A.L., Scheltens, P., Barkhof, F., Schouten, T.M., de Vos, F., Feis, R.A., van der Grond, J., de Rooij, M., Rombouts, S.A.R.B., 2018. Single Subject Classification of Alzheimer’s Disease and Behavioral Variant Frontotemporal Dementia Using Anatomical, Diffusion Tensor, and Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging. *J. Alzheimer’s Dis.* 62, 1827–1839. <https://doi.org/10.3233/JAD-170893>
- Brain, C., Group, M., 2003. Primary Progressive Aphasia — A Language-Based Dementia 1535–1542.
- Buchbinder, B.R., 2016. Functional magnetic resonance imaging, 1st ed, Handbook of Clinical Neurology. Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-53485-9.00004-0>
- Busatto, G., Almeida, J.C. De, Toledo, C., Gorenstein, C., 2006. Correlatos anatômicos funcionais das emoções mapeados com técnicas de neuroimagem funcional 17, 135–157.
- Camargo, A.P.A., 2012. Funções neuripsicológicas executivas após acidente vascular encefálico hemorrágico. Universidade Estadual Paulista. <https://doi.org/10.1007/s13398-014-0173-7.2>
- Carvalho, A.A.A., 2004. A teoria da flexibilidade cognitiva e o modelo múltiplas perspectivas. pp. 17–42.
- Catani, M., Thiebaut de Schotten, M., 2008. A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections. *Cortex* 44, 1105–1132. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.05.004>
- Cole, M.W., Ito, T., Schultz, D., Mill, R., Chen, R., Cocuzza, C., 2019. NeuroImage Task activations produce spurious but systematic in fl ation of task functional connectivity estimates. *Neuroimage* 189, 1–18. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.12.054>
- Crocco, E., Curiel, R.E., Acevedo, A., Czaja, S.J., Loewenstein, D.A., 2014. An evaluation of

- deficits in semantic cueing and proactive and retroactive interference as early features of Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 22, 889–897. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.066>
- Doucet, G., Naveau, M., Petit, L., Delcroix, N., Zago, L., Crivello, F., Jobard, G., Tzourio-Mazoyer, N., Mazoyer, B., Mellet, E., Joliot, M., 2011. Brain activity at rest: A multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 105, 2753–2763. <https://doi.org/10.1152/jn.00895.2010>
- Dozzi Brucki, S.M., Fleury Malheiros, S.M., Okamoto, I.H., Bertolucci, P.H.F., 1997. Normative data: Category verbal fluency. *Arq. Neuropsiquiatr.* 55, 56–61. <https://doi.org/10.1590/s0004-282x1997000100009>
- Esposito, F., Bertolino, A., Scarabino, T., Latorre, V., Blasi, G., Popolizio, T., Tedeschi, G., Cirillo, S., Goebel, R., Di Salle, F., 2006. Independent component model of the default-mode brain function: Assessing the impact of active thinking. *Brain Res. Bull.* 70, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2006.06.012>
- Etchell, A., Adhikari, A., Weinberg, L., Leen Choo, A., Garnett, E., Ming Chow, H., Chang, S.-E., 2016. A Systematic Literature Review of Sex Differences in Childhood Language and Brain Development. *Andrew. Physiol. Behav.* 176, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Fiez, J.A., Petersen, S.E., 1998. Neuroimaging studies of word reading. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 914–921. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.3.914>
- Flandin, G., Friston, K.J., 2019. Analysis of family-wise error rates in statistical parametric mapping using random field theory. *Hum. Brain Mapp.* 40, 2052–2054. <https://doi.org/10.1002/hbm.23839>
- Fornito, A., Harrison, B.J., Zalesky, A., Simons, J.S., 2012. Competitive and cooperative dynamics of large-scale brain functional networks supporting recollection. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 12788–12793. <https://doi.org/10.1073/pnas.1204185109>
- Fridriksson, J., Yourganov, G., Bonilha, L., Basilakos, A., Ouden, D., Den, 2016. Revealing the dual streams of speech processing 1–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.1614038114>
- Friederici, A.D., 2011. THE BRAIN BASIS OF LANGUAGE PROCESSING: FROM STRUCTURE TO FUNCTION A BRIEF VIEW OF SENTENCE ... 1357–1392. <https://doi.org/10.1152/physrev.00006.2011>
- Friston, K.J., Ashburner, J.T., Kiebel, S.J., Nichols, T.E., Penny, W.D., 2007. Statistical Parametric Mapping.
- Friston, K.J., Penny, W., David, O., 2005. Modeling Brain Responses. *Int. Rev. Neurobiol.* 66, 89–124. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(05\)66003-5](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(05)66003-5)
- Friston, K.J., Preller, K.H., Mathys, C., Cagnan, H., Heinzle, J., Razi, A., Zeidman, P., 2019. Dynamic causal modelling revisited. *Neuroimage* 199, 730–744. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.045>
- Fu, C.H.Y., Morgan, K., Suckling, J., Williams, S.C.R., Andrew, C., Vythelingum, G.N., McGuire, P.K., 2002. A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Overt Letter Verbal Fluency Using a Clustered Acquisition Sequence: Greater Anterior Cingulate Activation with Increased Task Demand. *Neuroimage* 17, 871–879. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1189>
- Gargouri, F., Kallel, F., Delphine, S., Ben Hamida, A., Lehericy, S., Valabregue, R., 2018. The Influence of Preprocessing Steps on Graph Theory Measures Derived from Resting State fMRI. *Front. Comput. Neurosci.* 12. <https://doi.org/10.3389/fncom.2018.00008>
- Ghaziri, J., Tucholka, A., Girard, G., Boucher, O., Houde, J.C., Descoteaux, M., Obaid, S., Gilbert, G., Rouleau, I., Nguyen, D.K., 2018. Subcortical structural connectivity of insular subregions. *Sci. Rep.* 8, 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26995-0>
- Glikmann-Johnston, Y., Oren, N., Hendler, T., Shapira-Lichter, I., 2015. Distinct functional

- connectivity of the hippocampus during semantic and phonemic fluency. *Neuropsychologia* 69, 39–49. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.031>
- Gonzalez-Castillo, J., Bandettini, P.A., 2018a. Task-based dynamic functional connectivity: Recent findings and open questions. *Neuroimage* 180, 526–533. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.006>
- Gonzalez-Castillo, J., Bandettini, P.A., 2018b. Task-based dynamic functional connectivity: Recent findings and open questions. *Neuroimage* 180, 526–533. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.08.006>
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., Menon, V., 2003. Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 100, 253–258. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Guidi, M., Paciaroni, L., Paolini, S., 2015. Semantic profiles in mild cognitive impairment associated with Alzheimer's and Parkinson's 30, 113–118.
- Hall, M.E., Jordan, J.H., Juncos, L.A., Hundley, W.G., Hall, J.E., 2018. BOLD magnetic resonance imaging in nephrology. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 11, 103–112. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S112299>
- Hartwigsen, G., Henseler, I., Stockert, A., Wawrzyniak, M., Wendt, C., Klingbeil, J., Baumgaertner, A., Saur, D., 2017. Integration demands modulate effective connectivity in a fronto-temporal network for contextual sentence integration. *Neuroimage* 147, 812–824. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.08.026>
- Heer, W.A. De, Huth, A.G., Griffiths, T.L., Gallant, X.J.L., Fre, X., Theunissen, E., 2017. The Hierarchical Cortical Organization of Human Speech Processing. *J. Neurosci.* 37, 6539–6557. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3267-16.2017>
- Hickok, G., Poeppel, D., 2007. The cortical organization of speech processing. *Nat. Rev. Neurosci.* <https://doi.org/10.1038/nrn2113>
- Horovitz, S.G., Fukunaga, M., De Zwart, J.A., Van Gelderen, P., Fulton, S.C., Balkin, T.J., Duyn, J.H., 2008. Low frequency BOLD fluctuations during resting wakefulness and light sleep: A simultaneous EEG-fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* 29, 671–682. <https://doi.org/10.1002/hbm.20428>
- Houcque, D., 2005. Introduction To Matlab for Engineering Students.
- Hutchison, R.M., Womelsdorf, T., Allen, E.A., Bandettini, P.A., Calhoun, V.D., Corbetta, M., Della Penna, S., Duyn, J.H., Glover, G.H., Gonzalez-Castillo, J., Handwerker, D.A., Keilholz, S., Kiviniemi, V., Leopold, D.A., de Pasquale, F., Sporns, O., Walter, M., Chang, C., 2013. Dynamic functional connectivity: Promise, issues, and interpretations. *Neuroimage* 80, 360–378. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.079>
- Hyde, J.S., Linn, M.C., 1988. Gender Differences in Verbal Ability: A Meta-Analysis. *Psychol. Bull.* 104, 53–69. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.104.1.53>
- Kahokehr, A., Siegert, R.J., Weatherall, M., Chb, M.B., 2004. The Frequency of Executive Cognitive Impairment in Elderly Rehabilitation Inpatients 68–72. <https://doi.org/10.1177/0891988704264536>
- Kansaku, K., Yamura, A., Kitazawa, S., 2000. Sex differences in lateralization revealed in the posterior language areas. *Cereb. Cortex* 10, 866–872. <https://doi.org/10.1093/cercor/10.9.866>
- Kleineberg, N.N., Dovern, A., Binder, E., Grefkes, C., Eickhoff, S.B., Fink, G.R., Weiss, P.H., 2018. Action and semantic tool knowledge - Effective connectivity in the underlying neural networks. *Hum. Brain Mapp.* <https://doi.org/10.1002/hbm.24188>
- Kolb, B., Harker, A., Gibb, R., 2017. Principles of plasticity in the developing brain. *Dev. Med. Child Neurol.* 59, 1218–1223. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13546>
- Kubicki, M., Westin, C., 2002. Diffusion tensor imaging and its application to neuropsychiatric disorders. *Harvard Rev.* ... 10, 324–336.

- <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32832d93dd.Human>
- Kübler, A., Dixon, V., Garavan, H., 2006. Automaticity and reestablishment of executive control - An fMRI study. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 1331–1342. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.8.1331>
- Lee, M.H., Smyser, C.D., Shimony, J.S., 2013. Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 34, 1866–1872. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A3263.Resting>
- Lee, T.W., Xue, S.W., 2018. Revisiting the Functional and Structural Connectivity of Large-Scale Cortical Networks. *Brain Connect.* 8, 129–138. <https://doi.org/10.1089/brain.2017.0536>
- Li, M., Zhang, Y., Song, L., Huang, R., Ding, J., Fang, Y., Xu, Y., Han, Z., 2017. Structural connectivity subserving verbal fluency revealed by lesion-behavior mapping in stroke patients. *Neuropsychologia* 101, 85–96. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2017.05.008>
- Lindquist, M.A., 2008. The Statistical Analysis of fMRI Data. *Stat. Sci.* 23, 439–464. <https://doi.org/10.1214/09-STS282>
- Makuuchi, M., Friederici, A.D., 2013. Hierarchical functional connectivity between the core language system and the working memory system. *Cortex* 49, 2416–2423. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.007>
- Mascali, D., DiNuzzo, M., Serra, L., Mangia, S., Maraviglia, B., Bozzali, M., Giove, F., 2018. Disruption of Semantic Network in Mild Alzheimer’s Disease Revealed by Resting-State fMRI. *Neuroscience* 371, 38–48. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.11.030>
- Mazzola, A.A., 2009. Ressonância magnética: princípios de formação da imagem e aplicações em imagem funcional. *Rev. Bras. Física Médica* 3, 117–29.
- McDermott, K.B., Petersen, S.E., Watson, J.M., Ojemann, J.G., 2003. A procedure for identifying regions preferentially activated by attention to semantic and phonological relations using functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychologia* 41, 293–303. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(02\)00162-8](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(02)00162-8)
- Medaglia, J.D., Lynall, M.-E., Bassett, D.S., 2015. Cognitive Network Neuroscience. Washington, DC APA, Guidel. Dev. Panel Treat. Posttraumatic Stress Disord. Adults. 27, 139. <https://doi.org/10.1162/jocn>
- Mesulam, M.M., Thompson, C.K., Weintraub, S., Rogalski, E.J., 2015. The Wernicke conundrum and the anatomy of language comprehension in primary progressive aphasia. *Brain* 138, 2423–2437. <https://doi.org/10.1093/brain/awv154>
- Minati, L., Varotto, G., D’Incerti, L., Panzica, F., Chan, D., 2013. From brain topography to brain topology: Relevance of graph theory to functional neuroscience. *Neuroreport* 24, 536–543. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283621234>
- Montembeault, M., Chapleau, M., Jarret, J., Boukadi, M., Laforce, R., Wilson, M.A., Rouleau, I., Brambati, S.M., 2019. Differential language network functional connectivity alterations in Alzheimer’s disease and the semantic variant of primary progressive aphasia. *Cortex* 117, 284–298. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.018>
- Müller, M., 2012. Generalized linear models. *Handb. Comput. Stat. Concepts Methods Second Ed.* 135, 681–709. https://doi.org/10.1007/978-3-642-21551-3__24
- Nunes, L.R. d’Oliveira de P., Schirmer, C.R., Deliberato, D., 2017. Linguagem, interação e comunicação: competências para o desenvolvimento da criança com deficiência não oralizada. *Salas abertas formação Profr. e práticas pedagógicas em Comun. Altern. e ampliada nas salas Recur. multifuncionais* 299–310. <https://doi.org/10.7476/9788575114520.017>
- OECD, 2007. An “ ABC ” of the Brain, in: *Understanding the Brain: The Birth of a Learning Science*. pp. 23–33. <https://doi.org/10.1787/9789264029132-en>

- Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R., Tank, D.W., 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *BBA - Biomembr.* 87, 9868–9872. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(76\)90348-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(76)90348-5)
- Ogawa, S., Tank, D.W., Menon, R., Ellermann, J.M., Kim, S.G., Merkle, H., Ugurbil, K., 1992. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 89, 5951–5955. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.13.5951>
- Oh, A., Duerden, E.G., Pang, E.W., 2014. The role of the insula in speech and language processing. *Brain Lang.* 135, 96–103. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.06.003>
- Patterson, K., Nestor, P.J., Rogers, T.T., 2007. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 976–987. <https://doi.org/10.1038/nrn2277>
- Pauling, L., Coryell, C.D., 2008. Understanding the Brain : the Birth of a Learning Science. New insights on learning through cognitive and brain science. OECD/CERI Int. Conf. “Learning 21st Century Res. Innov. Policy” 15. <https://doi.org/10.1787/9789264029132-en>
- Pearce, J.W., 2007. PsychoPy-Psychophysics software in Python. *J. Neurosci. Methods* 162, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2006.11.017>
- Pendleton, M.G., Heaton, R.K., Ralph, A.W., Hulihan, D., 2008. Journal of Clinical Neuropsychology Diagnostic utility of the thurstone word fluency test in neuropsychological evaluations. *J. Clin. Neuropsychol.* 37–41. <https://doi.org/10.1080/01688638208401139>
- Perezgonzalez, J.D., 2015. Fisher, Neyman-Pearson or NHST? A tutorial for teaching data testing. *Front. Psychol.* 6. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.00223>
- Perrone-Bertolotti, M., Kauffmann, L., Pichat, C., Vidal, J.R., Baciú, M., 2017. Effective Connectivity between Ventral Occipito-Temporal and Ventral Inferior Frontal Cortex during Lexico-Semantic Processing. A Dynamic Causal Modeling Study. *Front. Hum. Neurosci.* 11, 1–13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00325>
- Phelan, 2018. Structure and function of the human insula. *Physiol. Behav.* 176, 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Price, C.J., 2012. A review and synthesis of the first 20years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *Neuroimage.* <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Reyes, P., Ortega-Merchan, M.P., Rueda, A., Uriza, F., Santamaria-García, H., Rojas-Serrano, N., Rodriguez-Santos, J., Velasco-Leon, M.C., Rodriguez-Parra, J.D., Mora-Díaz, D.E., Matallana, D., 2018. Functional Connectivity Changes in Behavioral, Semantic, and Nonfluent Variants of Frontotemporal Dementia. *Behav. Neurol.* 2018, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2018/9684129>
- Robson, H., Zahn, R., Keidel, J.L., Binney, R.J., Sage, K., Lambon Ralph, M.A., 2014. The anterior temporal lobes support residual comprehension in Wernicke’s aphasia. *Brain* 137, 931–943. <https://doi.org/10.1093/brain/awt373>
- Rolls, E.T., 2019. The cingulate cortex and limbic systems for emotion, action, and memory. *Brain Struct. Funct.* 224, 3001–3018. <https://doi.org/10.1007/s00429-019-01945-2>
- Rondina, J.M., 2008. Aplicação de imagens funcionais por RM adquiridas mediante estímulos de memorização do estudo de pacientes com epilepsia do lobo temporal medial e controles.
- Royall, D.R., Chiodo, L.K., Polk, M.J., 2000. Correlates of Disability Among Elderly Retirees With “ Subclinical ” Cognitive Impairment 55, 541–546.
- Santana, A.P. de O., Santos, K.P. dos, 2015a. Verbal Fluency Test : A historical- critical review of the concept of fluency Teste de Fluência Verbal : Uma revisão histórico-crítica do conceito de fluência crítica del concepto de fluência. *Distúrbios Comun.* 27, 807–818.

- Santana, A.P. de O., Santos, K.P. dos, 2015b. Teste de Fluência Verbal: uma revisão histórico-crítica do conceito de fluência^iptVerbal Fluency Test: a historical-critical review of fluency concept^ienTest de Fluidez Verbal:una revisión históricocrítica del concepto de fluência^ies. *Distúrb. comun* 27, 807–818.
- Sass, K., Heim, S., Sachs, O., 2013. Neural correlates of semantic associations in patients with schizophrenia. <https://doi.org/10.1007/s00406-013-0425-0>
- Scheuringer, A., Harris, T.A., Pletzer, B., 2020. Recruiting the right hemisphere: Sex differences in inter-hemispheric communication during semantic verbal fluency. *Brain Lang.* 207. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2020.104814>
- Scheuringer, A., Wittig, R., Pletzer, B., 2017. Sex differences in verbal fluency: the role of strategies and instructions. *Cogn. Process.* 18, 407–417. <https://doi.org/10.1007/s10339-017-0801-1>
- Seghier, M.L., 2013. The angular gyrus: Multiple functions and multiple subdivisions. *Neuroscientist* 19, 43–61. <https://doi.org/10.1177/1073858412440596>
- Shelley, B.P., Trimble, M.R., 2004. Behavioural and Neuropsychiatric Attributes in Humans – A Review. *Biol. Psychiatry* 176–200.
- Shenhav, A., Botvinick, M.M., Cohen, J.D., 2013. The expected value of control: An integrative theory of anterior cingulate cortex function. *Neuron* 79, 217–240. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.07.007>
- Smitha, K.A., Akhil Raja, K., Arun, K.M., Rajesh, P.G., Thomas, B., Kapilamoorthy, T.R., Kesavadas, C., 2017. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol. J.* 30, 305–317. <https://doi.org/10.1177/1971400917697342>
- Sokołowski, A., Tyburski, E., Sołtys, A., Karabanowicz, E., 2020. Sex Differences in Verbal Fluency Among Young Adults. *Adv. Cogn. Psychol.* 16, 92–102. <https://doi.org/10.5709/acp-0288-1>
- Soltes, V., Raupp, E.S., 2007. a Intencionalidade Na Propaganda Publicitária 1–22.
- Sreedharan, S., Arun, K.M., Sylaja, P.N., Kesavadas, C., Sitaram, R., 2019. Functional Connectivity of Language Regions of Stroke Patients with Expressive Aphasia During Real-Time Functional Magnetic Resonance Imaging Based Neurofeedback 9, 613–626. <https://doi.org/10.1089/brain.2019.0674>
- Tambini, A., Ketz, N., Davachi, L., 2010. Enhanced Brain Correlations during Rest Are Related to Memory for Recent Experiences. *Neuron* 65, 280–290. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.01.001>
- Tanaka, S., Honda, M., Sadato, N., 2005. Modality-specific cognitive function of medial and lateral human Brodmann area 6. *J. Neurosci.* 25, 496–501. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4324-04.2005>
- Tettamanti, M., Vaghi, M.M., Bara, B.G., Cappa, S.F., Enrici, I., Adenzato, M., 2017. Effective connectivity gateways to the Theory of Mind network in processing communicative intention. *Neuroimage* 155, 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.04.050>
- Tie, Y., Rigolo, L., Norton, I.H., Huang, R.Y., Wu, W., Orringer, D., Mukundan, S., Golby, A.J., 2014. Defining language networks from resting-state fMRI for surgical planning- A feasibility study. *Hum. Brain Mapp.* 35, 1018–1030. <https://doi.org/10.1002/hbm.22231>
- Tremblay, P., Dick, A.S., 2016. Broca and Wernicke are dead, or moving past the classic model of language neurobiology. *Brain Lang.* <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2016.08.004>
- Turken, A.U., Dronkers, N.F., 2011. The neural architecture of the language comprehension network: Converging evidence from lesion and connectivity analyses. *Front. Syst. Neurosci.* <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00001>
- van Polanen, V., Davare, M., 2015. Interactions between dorsal and ventral streams for controlling skilled grasp. *Neuropsychologia* 79, 186–191.

- <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.07.010>
- Vasco, M., Gon, R., 2009. Aquisição Simultânea De Eeg / Ifrm.
- Venneri, A., Jahn-Carta, C., De Marco, M., Quaranta, D., Marra, C., 2018. Diagnostic and prognostic role of semantic processing in preclinical Alzheimer's disease. <https://doi.org/10.2217/bmm-2017-0324>
- Visual Area Topography as Revealed by fMRI vs . PET V . P . Clark , J . Ma . Maisog , T . Keil , L . G . Ungerleider , and J . V . Haxby, 1994. 6353.
- Wagner, S., Sebastian, A., Lieb, K., Tüscher, O., & Tadi, A., 2014. A coordinate-based ALE functional MRI meta- analysis of brain activation during verbal fluency tasks in healthy control subjects. BMC Neurosci. 15, 19. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-19>
- Wallentin, M., 2009. Putative sex differences in verbal abilities and language cortex: A critical review. Brain Lang. 108, 175–183. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2008.07.001>
- WFU PickAtlas Developers Manual v3 . 0, n.d. . Image (Rochester, N.Y.).
- Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A., 2012. *Conn* : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. Brain Connect. 2, 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Wong, D., Pisoni, D.B., Learn, J., Gandour, J.T., Miyamoto, R.T., Hutchins, G.D., 2012. PET imaging of differential cortical activation by monaural speech and nonspeech stimuli. Natl. Institutes Heal. 166, 1–7. <https://doi.org/10.1038/jid.2014.371>
- Xu, Y., He, Y., Bi, Y., 2017. A tri-network model of human semantic processing. Front. Psychol. 8. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01538>