

KELLY REGINA COTOSCK

Efeitos de idade e escolaridade em linguagem na atividade cerebral: um estudo por Ressonância Magnética funcional

São Paulo

2021

KELLY REGINA COTOSCK

Efeitos de idade e escolaridade em linguagem na atividade cerebral: um estudo por Ressonância Magnética funcional

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

Programa de Radiologia

Orientador: Prof. Dr. Edson Amaro
Júnior

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 13 de outubro de 2011. A
versão original está disponível na biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2021

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Cotosck, Kelly Regina

Efeitos de idade e escolaridade em linguagem na
atividade cerebral : um estudo por ressonância
magnética funcional / Kelly Regina Cotosck. -- São
Paulo, 2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Radiologia.

Orientador: Edson Amaro Júnior.

Descritores: 1.Envelhecimento 2.Reserva
cognitiva 3.Escolaridade 4.Alfabetismo funcional
5.Ressonância magnética funcional

USP/FM/DBD-166/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

(A LETÍCIA LESSA MANSUR)

No meu mestrado, dediquei meu trabalho às muitas mulheres especiais que passaram pela minha vida e que, de alguma forma, deixaram suas marcas, seus ensinamentos. Agora, no doutorado, dedico à mulher que fez tudo isto aqui acontecer. Que me doou seu tempo, sua história de vida, seu conhecimento e seus encantos. Partilhou comigo seus momentos preciosos, seu lar, sua família, seus gostos e suas dicas sobre tudo. Lembro-me de cada uma. Sim, ela sempre tinha uma dica e um conselho para me dar, não importava qual fosse a situação ou o assunto. E esta pesquisa ela embrulhou com laços de fita e me entregou. E acreditou. E apoiou. E incentivou.

Mais do que uma dedicatória, este é um pedido de desculpas – sim, aqui cabe um pedido de desculpas, porque não há mais tempo para fazer diferente.

Perdão por não ter estado presente. Perdão por não ter finalizado antes para que você visse os resultados do que tanto acreditava: que a aprendizagem transforma (como ela amava aprender! Amava a linguagem e todas as suas maravilhas...). Perdão por não ter feito por você o que tantas vezes fez por mim. Perdão por não ter te ouvido em alguns momentos. Perdão pela minha ausência.

É... quem perdeu fui eu.

Um beijo de luz, minha querida Letícia.

AGRADECIMENTOS

Querido leitor,

Isto é fruto de longos anos de trabalho e construção. Trabalho este que contou com a contribuição de inúmeras pessoas incríveis, e muitas delas não têm tal dimensão. Então, de antemão, já me sinto pesarosa das possíveis injustiças que eu venha a cometer nestes agradecimentos.

Professor Edson Amaro, ser humano dos mais extraordinários que já conheci. Foi uma honra e um prazer ser sua orientanda. Agradeço pela convivência, mesmo que muitas vezes distante (da minha parte); pelos ensinamentos e conversas enriquecedoras, sempre colocando o indivíduo em primeiro lugar; pela paciência com minhas ausências e minhas limitações; por me proporcionar momentos únicos durante meus aprendizados no Canadá. E o mais importante: por ter me acolhido prontamente como orientanda depois de algumas idas e vindas no Instituto do Cérebro do Einstein. Levarei sua amizade eternamente comigo.

Dos professores, inicio lembrando-me de grandes mineiros que conheci quando tudo isto aqui ainda era apenas um sonho. Eduardo Manzoni: quem primeiro acreditou em mim para iniciar meu doutorado, ainda em Engenharia Biomédica na Universidade Federal de Minas Gerais; agradeço pelas conversas sobre filhos e a vida. Agradeço também ao professor Márcio Flávio Dutra de Moraes, que me descortinou o mundo da neurociências; que alegria, que conhecimento, que competência! Ao professor Hani Camille Yehia, que fez a ponte com o professor Márcio e que me ajudou nos meus primeiros passos em Ressonância Magnética funcional. Já aqui em São Paulo, agradeço ao professor Ricardo Nitrini, que me acolheu em suas pesquisas, em seus grupos de estudo; alguém que, mesmo com a agenda lotada, foi até São Miguel Paulista comigo na busca por voluntários. Ao professor Marcelo Tatit Sapienza, que teve a missão de me orientar durante um período desta tese e, mesmo que breve, foi fundamental (e gentil).

Um agradecimento especial a Jed Meltzer, que mesmo distante foi um entusiasta deste trabalho e esteve sempre perto para ajudar e contribuir. Quando me aventurei em passar um mês no Baycrest, centro que abriga os renomados Rotman Research Institute e o Centre for Aging and Brain Health, foi ele que me acolheu, me ensinou, me guiou e, gentilmente, abriu as portas da sua casa. E não posso deixar de agradecer pelas enormes contribuições no “my First Paper”. Quanta gentileza e conhecimento!

Em 2013, muito antes do início desta tese, eu comecei a frequentar algumas reuniões do LIM 44 por sugestão do professor Edson Amaro. E que pessoas incríveis eu encontrei por lá! Lembro-me do primeiro dia, uma quinta-feira à noite, na qual houve discussões acerca de um estudo sobre os efeitos do vinho. Depois vieram os *Jornal Club*, que frio na barriga! Como eu me esforçava para entender tudo... Fui acolhida por todos, sem exceção. E foram muitas trocas e contribuições incomensuráveis dos meus colegas: Alana Batista, Bruno Pastorello, Gilson Vieira, Lucas Campana, Marcelo Batistuzzo,

Paulo Bazán, Raymundo Neto, Andréa de Lima (com grandes contribuições nas análises de neuroimagem da qualificação. Obrigada, Andreia!), Katerina Lukasova (um agradecimento mais do que especial pelos testes neuropsicológicos tão bem conduzidos, pelas grandes contribuições nas análises e discussões do artigo e da tese. Como é bom ter este coração enorme do nosso lado. Você foi essencial e linda!) e Mariana Nucci. Meus aprendizados com todos vocês vão muito além dos mapas de ativação cerebral. Mari, para falar sobre você e sua amizade ao longo deste trabalho, seria preciso um capítulo inteirinho desta tese. Você me ensinou, me ouviu, esteve perto em todos os momentos, em especial nos difíceis. Seu conhecimento de métodos de pesquisa, protocolos e tarefa de neuroimagem e sua curiosidade em entender os dados são ímpares! Você é uma pesquisadora de mão cheia! E ainda sabe tudo de tudo: indicação de médicos e dentistas, de melhores tratamentos, onde comprar dólar, onde encontrar a melhor escola de intercâmbio, onde achar a informação certa... Sim, ela tem resposta para tudo! Acrescenta-se a isso a disponibilidade, a amizade, a prontidão, o papo gostoso, a sinceridade, as afinidades, o carinho com o filho... Você é a irmã que a vida me deu. Amiga, minha querida amiga: você merece o mundo! Voa!

Registro aqui minha profunda admiração por cada um dos voluntários que, apesar das adversidades, estiverem disponíveis para a realização dos exames e dos testes. Muitos nos receberam em suas casas, outros levantaram de madrugada para chegar até o HC às seis da manhã ou mesmo abriram mão dos seus finais de semana para realizarem os exames aos domingos. E todos queriam contribuir para “entender mais sobre a importância da educação em nossa vida”.

Quero deixar registrado que só cheguei até aqui porque duas pessoas de forma muito especial e sempre prontas para ajudar estiveram à frente de uma infinidade de burocracias, documentos, e-mails, agendamentos e pedidos em cima da hora (e não foram poucos!). Deixo aqui dois abraços: um para Adelinda Arruda e outro para Lia Melo.

Ao longo deste trabalho, estive também envolvida com outras belezas do mundo da educação e, nesta jornada profissional, conheci o Espro – Associação de Ensino Social Profissionalizante. Inevitável não me apaixonar! (Pelo trabalho que realizo todos os dias, pelas oportunidades de aprendizado contínuo, pelos desafios e pela possibilidade de fazer a diferença para tantos adolescentes e jovens). E, em grande parte, isto se deve ao meu time de Educação e Aprendizagem, aos meus pares, aos muitos colegas incríveis espalhados pelo Brasil e ao Alessandro Saade, que, além de nos conduzir para muitas transformações boas, ainda foi mentor no caminho para a finalização deste trabalho. Obrigada, Espro, por permitir que eu chegasse até aqui. Foi aí que vi de pertinho que a educação transforma e inclui!

Dos amigos: agradeço a cada um. E foram (e são) muitos os que estiveram ao meu lado nesta caminhada. Não sou muito de abraços, mas recebam meu abraço sincero, apertado e cheio de agradecimento. Alguns de vocês me ajudaram a desopilar as preocupações e as tristezas que em algum momento cruzaram meu caminho. Outros tantos tornaram momentos regados a vinho inesquecíveis. Mais um punhado contribuiu grandemente para meu

desenvolvimento pessoal e profissional. Outros, um pouquinho de cada! E todos, sem exceção, têm meu carinho, minha admiração e minha profunda gratidão: Adriane, Alana, Ana Luiza (agradecimento especial pelos exames médicos realizados nos idosos), Aurélio, Bruno, Cláudio, Fernanda, Fernando Drumond, Fernando Ciriaco, Fernando Dias, Inês, Jaime, Janice, Jerusa (permita-me chamá-la de amiga), João Vianney, John, José Maria Sá, José Maria Silva, Kimika, Laurent, Maria Antônia, Michele, Patrícia, Peter, Rubia, Samira, Samuel, Talitha e Tamara. Sim, eu adoro compartilhar alguns (muitos) amigos do Tarcísio. Agora vocês são meus!

Agradeço às famílias Ribeiro e Cotosck. Cada um de vocês, a seu modo, contribuiu para que eu chegasse até aqui. Tenho certeza de que tudo o que fiz não seria mudado, mas o como fiz cada coisa tem um pouco de vocês. A fé, a graça e a doçura da família Ribeiro; a força, a energia e a inquietude da família Cotosck. São parte de mim as características de vocês, os bons e maus exemplos, as felicidades e os momentos não tão bons vividos. Então peço, humildemente, que considerem esta tese de vocês também. Faço aqui consideração especial a todas as educadoras da família (e não são poucas) e, em especial, à primeira, vó Diná Leite Ribeiro.

Não há quem mais tenha acompanhado esta história desde o comecinho do que o Tarcísio. E como ele acreditou em mim! Sabe aquelas coisas que geralmente agradecemos a quem está do nosso lado ao longo de uma conquista como esta? Pelas noites em claro, pelos apoios incondicionais (inclusive financeiros), pelas palavras de incentivo, pela compreensão com os inúmeros momentos de ausência (e não foram poucos!), pelas diversas discussões sobre o tema e os achados deste trabalho, por mudar toda a vida durante um mês inteiro só para estar ao lado durante um período de pesquisa a 10.000 km de casa... Não, não vou agradecer a estas coisas, apesar de ele ter feito tudo isto. Agradeço-o por duas coisas que lhe são indispensáveis: a primeira é a família, seu mote. Estar perto dos seus é o que lhe há de mais divino. E, nos meses que antecederam este trabalho, ele abdicou de momentos preciosos com os seus para que eu chegasse até aqui. A segunda é a organização. Imaginem a pessoa mais organizada que já conheci na vida conviver por mais de um ano com a sala de jantar cheia de cadernos, artigos, dois computadores, bloco de notas, canetas coloridas, lápis de cor, clips, documentos, garrafa térmica, xícara de chá, vela perfumada e mais uma infinidade de pequenas quinquilharias importantes para o meu bem-estar emocional; e soma-se a isto tudo pandemia e home office intenso. Tichu, jamais esquecerei e serei eternamente grata. Te amo muito!

Há muito anos estou longe de vocês, mas foram inúmeros os momentos em que, mesmo distante, pude sentir a presença carinhosa da minha mãe, as palavras de determinação do meu pai e o cuidado amoroso do meu irmão. Vim em busca de conhecimento e de um sonho. Hoje findo o sonho, mas sigo sedenta de conhecimento. Mesmo que muitas vezes relapsa, vocês foram e me são fundamentais. Obrigada, pai, mãe e Léo, por me abrirem um mundo de possibilidade, por me darem a liberdade e o impulso para seguir e por andarem comigo até aqui. Sinto saudades... Quanta saudade...

Lucas, nos momentos difíceis, pude ter você ao meu lado, me ouvindo, me apoiando, me ensinando. Foi você quem me sustentou quando as dificuldades, alheias a esta tese, apareceram. Você é o que há de mais caro para mim. Suas alegrias e dores são minhas alegrias e dores. Suas conquistas são minhas conquistas. E vê-lo dando os primeiros passos no mestrado me fazem ter a certeza de que muito de você está nas páginas que seguem o sumário. Agradeço-o também por toda coleta e tabulação dos dados do INAF, pelas inúmeras idas ao HC para me ajudar com as coletas de imagens, pelo cuidado e respeito com os voluntários, por ter se deslocado até a casa de muitos deles, mesmo que algumas vezes por longas distâncias, pela sistematização e padronização de alguns processos, pelas observações pertinentes no exame de qualificação, por ter estado até de madrugada ao meu lado ajudando na minha preparação, pelas análises de alguns dados e pelas breves revisões textuais. O mínimo que posso oferecer é o mesmo apoio em sua caminhada. Te amo além até o infinito!

A todos vocês, muito obrigada por TUDO!

Só cheguei até aqui porque tive anjos de Deus na minha vida (obrigada, Pai!).

“O valor em praticar com rigor, por algum tempo, uma ciência rigorosa não está propriamente em seus resultados: pois eles sempre serão uma gota ínfima, ante o mar das coisas dignas de saber. Mas isso produz um aumento de energia, de capacidade dedutiva, de tenacidade; aprende-se a alcançar um fim de modo pertinente. Neste sentido é valioso, em vista de tudo o que se fará depois, ter sido um homem de ciência.”

(Nietzsche, In: *Humano, demasiado humano*)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SIGLAS

LISTA DE SÍMBOLOS

GLOSSÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	31
1.1 Linguagem	32
1.1.1 Fundamentos – organização cerebral da linguagem	33
1.2 Escolaridade	39
1.2.1 Linguagem escrita	42
1.2.2 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)	44
1.3 Envelhecimento cerebral.....	50
1.3.1 Reserva Cognitiva	51
1.4 Ressonância Magnética funcional (RMf).....	52
1.4.1 RMf, redes de linguagem, escolaridade e envelhecimento	54
1.5 Motivação para esta tese	57
1.6 Hipóteses	58
2 OBJETIVOS	61
2.1 Objetivo geral.....	61
2.2 Objetivos específicos	61
3 MÉTODOS.....	63
3.1 Amostra	63
3.1.1 Ética	63
3.1.2 Recrutamento – fluxograma	63
3.1.3 Critérios de inclusão.....	65
3.1.4 Critérios de exclusão.....	66
3.1.5 Avaliação clínica	67
3.2 Questionários	68
3.2.1 Dados pessoais.....	68

3.2.2	Classificação socioeconômica	69
3.2.3	Índice de lateralidade	70
3.2.4	Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS)	71
3.3	Testes neuropsicológicos	74
3.4	Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF).....	76
3.5	Ressonância Magnética (RM).....	77
3.5.1	Equipamento	77
3.5.2	Posicionamento dos voluntários	77
3.5.3	Realização dos exames de RM	77
3.5.3.1	Ressonância magnética estrutural.....	78
3.5.3.2	Paradigma – tarefa de linguagem: atenção auditiva com resposta motora	79
3.5.3.3	Programação da sequência de RMf e ajuste do gradiente....	83
3.5.3.4	Treino do paradigma.....	84
3.6	Análise dos dados.....	85
3.6.1	Amostra, questionários e testes neuropsicológicos	85
3.6.2	Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)	85
3.6.3	Ressonância Magnética funcional (RMf)	86
3.6.3.1	Análise das respostas comportamentais na tarefa de atenção auditiva.....	86
3.6.3.2	Análise das imagens de RMf	88
4	RESULTADOS	92
4.1	Amostra	92
4.2	Questionários	94
4.2.1	Dados pessoais.....	94
4.2.2	Classificação socioeconômica	96
4.2.3	Índice de lateralidade	97
4.2.4	Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS).....	98
4.3	Testes neuropsicológicos	103
4.4	Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF).....	104
4.5	Ressonância Magnética funcional (RMf).....	108
4.5.1	Resultados comportamentais na tarefa de atenção auditiva ..	108
4.5.2	Imagens de RMf.....	117
5	DISCUSSÃO	132
5.1	Amostra.....	132
5.2	Questionários	134

5.3 Testes neuropsicológicos	136
5.4 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)	138
5.5 Ressonância Magnética funcional (RMf)	140
5.5.1 Respostas comportamentais.....	142
5.5.2 Imagens de Ressonância Magnética funcional.....	145
5.6 Limitações do estudo	154
5.7 Direções futuras	156
6 CONCLUSÃO	159
7 ANEXOS	162
7.1 Anexo A – Resultado edital conjunto para propostas de pesquisa 2012	162
7.2 Anexo B – Aprovação do projeto pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	163
7.3 Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido usado nos experimentos desta tese	164
7.4 Anexo D – Avaliação do história de letramento	168
7.5 Anexo E – Avaliação da acurácia auditiva	170
7.6 Anexo F – Avaliação médica	172
7.7 Anexo G – Ficha de dados dos voluntários	180
7.8 Anexo H – Entrevista ressonância magnética	181
7.9 Anexo I – Avaliação socioeconômica	182
7.10 Anexo J – Índice de lateralidade	183
7.11 Anexo K – Listas (A e B) de sequenciamento para aplicação dos testes neuropsicológicos	184
7.12 Anexo L – Formulário de devolutiva dos testes neuropsicológicos	186
7.13 Anexo M – Texto sobre água – Revista Nova Escola edição 31....	188
7.14 Anexo N – Resultado dos testes neuropsicológicos	190
7.14.1 Testes de avaliação do funcionamento cognitivo geral	190
7.14.2 Testes de avaliação de características da linguagem	202
7.15 Anexo O – Mapas RMf 2D do grupo AJAE	209
7.16 Anexo P – Mapas RMf 2D do grupo IBE	210
7.17 Anexo Q – Mapas RMf 2D do grupo IAE	211
7.18 Anexo R – Mapas RMf 2D da comparação entre grupos: AJAE vs. IAE; IBE vs. IAE	212
7.19 Anexo S – Mapas RMf 2D da análise do efeito da covariável idade nos grupos de baixa escolaridade e alta escolaridade idosos – contraste: LD>LN	213

7.20 Anexo T – Mapas RMf 2D da análise do efeito da covariável INAF, proficiência combinada, nos grupos de adultos jovens e idosos – contraste: LD>LN	214
7.21 Anexo U – Artigo “An auditory attentiton task for a native and unknown fMRI language study”	215
8 REFERÊNCIAS	244

LISTA DE ABREVIATURAS

ANCOVA	Análise de covariância
ANOVA	Análise de variância, do inglês, <i>Analysis of variance</i>
cm	Centímetro
dB	Decibéis
desoxi-Hb	desoxi-hemoglobina
EEG	Eletroencefalografia
et al.	e outros, do latim, et alia
FAS	Teste de Fluência verbal – categorias F/A/S, do inglês, <i>Verbal fluency</i>
Hz	Hertz
RAVEN	Matrizes progressivas de RAVEN, do inglês, <i>Raven's Progressive Matrices</i>
vs.	<i>Versus</i>

LISTA DE SIGLAS

ABIPEME	Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
aITS	Rede articulatória relacionada ao sulco temporal anterior inferior, do inglês, <i>anterior inferior temporal sulcus</i>
AJAE	Adulto jovem de alta escolaridade
aMTG	Rede articulatória relacionada ao giro temporal médio, do inglês, <i>anterior middle temporal gyrus</i>
AUDIT	Teste de identificação do distúrbio de uso do álcool, do inglês, <i>Alcohol Use Disorder Identification Test</i>
BA	Área de Brodmann, do inglês, <i>Brodmann Area</i>
BCPR	<i>Brazilian Children's Test of Pseudoword Repetition</i>
BNT-reduzida	<i>Boston Naming Test – versão reduzida</i>
BOLD	Contraste dependente do nível de oxigênio, do inglês, <i>Blood Oxygenation Level Dependent</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CCT	<i>Camel and Cactus Test</i>
CIEJA	Centro de Integração de Educação de Jovens e Adultos
CONFIAS	Consciência fonológica: instrumento de avaliação sequencial, do inglês, <i>Phonological Awareness: Instrument of Sequential Assessment</i>
D	Hemisfério direito
DA	Doença de Alzheimer
DAN	Rede dorsal de atenção, do inglês, <i>Dorsal attention network</i>
D-KEFS	<i>Trail Making Test – Delis-Kaplan Executive Function System</i>
DMN	Rede padrão, do inglês, <i>default mode network</i>
DS	Rede dorsal da linguagem, do inglês, <i>dorsal stream</i>
DTI	Imagens de tensor de difusão, do inglês, <i>Diffusion Tensor Imaging</i>
E	Hemisfério esquerdo
EEG	Eletroencefalografia
EPI	Imagem ecoplanar, do inglês, <i>echo planar imaging</i>

FEAT	<i>fMRI Expert Analysis Tool</i>
FLAIR	<i>Fluid Attenuation Inversion Recovery</i>
FLAME	<i>FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects</i>
FLIRT	Ferramenta de registro linear da imagem, do inglês, <i>FMRIB's Linear Image Registration Tool</i>
FMRI	Imagem de Ressonância Magnética funcional, do inglês, <i>functional magnetic resonance imaging</i>
FMRIB	Centro de imagem de ressonância magnética do cérebro, do inglês, <i>Centre for Functional MRI of the Brain</i>
FOV	Campo de Aquisição, do inglês, <i>Field of View</i>
FPC	Rede de controle frontoparietal, do inglês, <i>frontoparietal control</i>
FSL	<i>FMRIB's Software Library</i>
FWE	Family-Wise Error
GLM	Modelo Linear Generalizado, do inglês, <i>General Linear Model</i>
GM	Substância cinzenta, do inglês, <i>Grey Matter</i>
GNCC	Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAE	Idoso de alta escolaridade
IBE	Idoso de baixa escolaridade
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IL	Índice de lateralidade
LD	Língua desconhecida
LN	Língua nativa
InRad	Instituto de Radiologia
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MNI	<i>Montreal Neurological Institute</i>
MoCA	Teste de avaliação cognitiva, do inglês, <i>Montreal Cognitive Assessment</i>
NIF	Laboratório de Neuroimagem Funcional do InRad
PET	Tomografia por emissão de pósitron, do inglês, <i>Positron emission tomography</i>

pIFG	Giro frontal inferior posterior, do inglês, <i>posterior inferior frontal gyrus</i>
PFvmC	Córtex pré-frontal ventromedial, do inglês, <i>ventromedial prefrontal cortex</i>
PM	córtex pré-motor, do inglês, <i>premotor cortex</i>
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PPVT	<i>Peabody Picture Vocabulary Test – computerized</i>
PROLEC	Prova de Avaliação dos Processos de Leitura
QI	Quociente de Inteligência
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, do inglês, <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância Magnética funcional
ROI	Região de interesse, do inglês, <i>Region of Interest</i>
SIS	Síntese de Indicadores Sociais
Spt	Fissura sylviana no limite parieto-temporal, do inglês, <i>Sylvian fissure at the parieto-temporal</i>
STG	Giro temporal superior, do inglês, <i>superior temporal gyrus</i>
STS	Sulco temporal superior
T1	Tempo de relaxamento no eixo horizontal
T2	Tempo de relaxamento no eixo transversal
TE	Tempo de eco
TR	Tempo de repetição
UNESCO	Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura
USP	Universidade de São Paulo
VAMS	Escala Visual-Analógica de Humor, do inglês, <i>Visual Analog Mood Scale</i>
VF	Teste de fluência verbal, do inglês, <i>Verbal Fluency</i>
VS	Rede ventral da linguagem, do inglês, <i>Ventral Stream</i>
VST	<i>Teste Stroop</i> , do inglês, <i>Victoria Stroop Test</i>
WAIS – III	Escala de Inteligência Wechsler para Adultos, do inglês, <i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
<	Menor que
=	Igual a
>	Maior que
f	Frequência
mm	Milímetro
ms	Milissegundos
s	Segundos
t	Tempo
T	Tesla

GLOSSÁRIO

A seguir são apresentados os termos usados nesta tese.

Afasia: déficit no processamento da linguagem devido a disfunções em áreas específicas do cérebro (Radanovic & Mansur, 2011a).

Coordenadas MNI: é um sistema de coordenadas tridimensionais usado para mapear as estruturas do cérebro humano desenvolvido pelo Montreal Neurological Institute; é baseado em larga escala no sistema de coordenadas inicialmente proposto por Talairach e Tournoux. Este sistema é amplamente utilizado em estudos de imagens funcionais.

Efeito BOLD: o efeito do contraste dependente da oxigenação sanguínea, ou BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*), se refere à mudança de sinal de ressonância magnética devido a aumento da defasagem no plano em decaimento T2 quando há maior concentração parcial de hemoglobina não oxigenada (desoxi-hemoglobina). Foi demonstrado em 1990 por Ogawa (Ogawa et al., 1990) em animais experimentais e indicado como um contraste intrínseco – princípio base de Ressonância Magnética funcional.

Escolaridade: neste estudo, foi adotado o conceito de escolaridade como anos de educação formal de acordo com o que preconiza o Ministério de Educação e Cultura (MEC) e a Lei de Diretrizes e Bases (LDB) da Educação.

Template MNI 152: modelo de volume cerebral de imagem de ressonância magnética padrão imparcial para a população normal, gerado a partir de uma série de médias não lineares do banco de dados MNI152 e que combina alta resolução espacial e sinal-ruído (<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Representação esquemática do processamento auditivo das palavras	34
Figura 2 – Modelo de reconhecimento de palavras proposto por Gaskell & Marslen-Wilson (1997).....	35
Figura 3 – Modelo <i>dual stream</i> (dupla rota de resolução multitempo) da percepção da fala proposto por Hickok e Poeppel (2007)	38
Figura 4 – Taxa de analfabetismo brasileiro, em percentual, das pessoas de 15 anos ou mais de idade – Brasil – 2007-2019	40
Figura 5 – Taxa de analfabetismo mundial, em percentual, das pessoas com 15 anos ou mais de idade.....	41
Figura 6 – Taxa de analfabetismo por grupo de idade, em percentual (de cada grupo), das pessoas de 15 anos ou mais de idade – Brasil – 2016-2019....	42
Figura 7 – Evolução do alfabetismo funcional da população de 15 a 64 anos – 2001-2002 a 2018 (em %)	48
Figura 8 – Escolaridade por grupos de alfabetismo	49
Figura 9 – Curva de resposta hemodinâmica da atividade neural devido a um estímulo hipotético	53
Figura 10 – Representação esquemática de modelos de paradigma de imagem de RMf. A) paradigma de imagem de RMf em bloco; e B) paradigma de imagem de RMf relacionada a evento	54
Figura 11 – Três redes de interesse mostradas em ressonância magnética: DMN (em azul), DAN (em vermelho) e FPC (em verde)	56
Figura 12 – Fluxograma dos sujeitos da pesquisa	65
Figura 13 – Formulários da Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS) usados nesta tese: a) VAMS pré; b) VAM pós	73
Figura 14 – Desenho em bloco: 20 blocos de 30 s cada e intervalo entre blocos de 6 s.....	81
Figura 15 – Resultado do fluxograma de recrutamento e seleção dos voluntários	93
Figura 16 – Gráfico de barras da distribuição pelas condições da escala GDS dos voluntários dos grupos IBE e IAE	94
Figura 17 – Diagramas de caixas da idade (em anos) dos voluntários dos grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	95
Figura 18 – Diagramas de caixas da duração da escolaridade (em anos) dos voluntários dos grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)	96

Figura 19 – Gráficos em barras da distribuição das categorias socioeconômicas da ABIPEME dos voluntários dos grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	97
Figura 20 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no índice de lateralidade para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	98
Figura 21 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação nos itens que compõem a VAMS (VAMS pós menos VAMS pré)	99
Figura 22 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no MoCA para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	104
Figura 23 – Distribuição amostral em <i>clusters</i> segundo os resultados na proficiência combinada (letramento e numeramento) do INAF	105
Figura 24 – Diagramas de caixa de dispersão segundo os resultados na proficiência em letramento do INAF	105
Figura 25 – Diagramas de caixa de dispersão segundo os resultados na proficiência em numeramento do INAF	106
Figura 26 – Diagramas de caixa de dispersão segundo os resultados na proficiência combinada do INAF	107
Figura 27 – Distribuição do tempo de reação por grupo para a condição ativa: língua nativa (LN)	109
Figura 28 – Distribuição do tempo de reação por grupo para a condição ativa: língua desconhecida (LD).....	110
Figura 29 – Distribuição do tempo de reação por grupo para a condição <i>baseline</i> (BL).....	110
Figura 30 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções de acertos (em porcentagem) no paradigma de atenção auditiva para todos os sujeitos, independentemente do grupo, nas três condições, assim como no paradigma	111
Figura 31 – Diagramas de caixas da dispersão das taxas de acertos na condição de língua nativa (LN) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	112
Figura 32 – Diagramas de caixas da dispersão das taxas de acertos na condição língua desconhecida (LD) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	113
Figura 33 – Diagramas de caixas da dispersão das taxas de acertos (em porcentagem) nos blocos de silêncio associados a tons senoidais simples (condição BL) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	114
Figura 34 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções, em porcentagem, de erros por omissão e acertos na condição de língua nativa (LN), para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)	115

Figura 35 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções, em porcentagem, de erros por omissão e acertos na condição de língua desconhecida (LD), para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)	116
Figura 36 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções, em porcentagem, de erros por omissão e acertos na condição <i>baseline</i> (BL) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	117
Figura 37 – Mapa estatístico de grupos: a) AJAE (n=24); b) IBE (n=15); c) IAE (n=21)) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua nativa (LN) > língua desconhecida (LD). Mapa de cores limiarizado para p-valor (<i>cluster</i>) > 0,05 (ANOVA; <i>template</i> MNI 152)	119
Figura 38 – Mapa estatístico de grupos: a) AJAE (n=24), b) IBE (n=15), c) IAE (n=21) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (<i>cluster</i>) > 0,05 (ANOVA; <i>template</i> MNI 152)	121
Figura 39 – Mapa estatístico da comparação entre grupos: IAE (n=21) > AJAE (n=24) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (<i>cluster</i>) > 0,05 (ANOVA; <i>template</i> MNI 152)	124
Figura 40 – Mapa estatístico da comparação entre grupos: IAE (n=21) > IBE (n=15) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida > língua nativa). Mapa de cores limiarizado para p-valor (<i>cluster</i>) > 0,05 (ANOVA; <i>template</i> MNI 152)	125
Figura 41 – Mapa estatístico mostrando efeito idade nos três grupos: AJAE, IBE, IAE (n=60) para tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (<i>cluster</i>) > 0,05 (ANOVA; <i>template</i> MNI 152).....	127
Figura 42 – Mapa estatístico mostrando efeito escolaridade nos três grupos: AJAE, IBE, IAE (n=60) para tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (<i>cluster</i>) > 0,05 (ANOVA; <i>template</i> MNI 152).....	129
N-Figura 1 – Diagrama de caixas da dispersão da pontuação no teste RAVEN para os grupos AJAE (em azul); IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	191
N-Figura 2 – Diagrama de caixas da dispersão da pontuação no RAVLT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho), IAE (em verde).....	193
N-Figura 3 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no teste de Rey para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho), IAE (em verde).....	194
N-Figura 4 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no VST para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	196
N-Figura 5 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no D-KEFS para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	198
N-Figura 6 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no WAIS-III para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	200

N-Figura 7 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no PROLEC para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	202
N-Figura 8 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no BCPR para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	203
N-Figura 9 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no CONFIAS para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	204
N-Figura 10 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no PPVT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	205
N-Figura 11 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no BNT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	206
N-Figura 12 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no VF para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	207
N-Figura 13 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no CCT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde).....	207

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela da classificação do INAF (scores de 1 a 5 de acordo com o nível de alfabetismo).....	45
Tabela 2 – Matriz de habilidades do INAF	46
Tabela 3 – Distribuição da população pesquisada por níveis de Alfabetismo e faixas etárias (% por faixa etária)	49
Tabela 4 – Fatores de ponderação dos itens domésticos pela ponderação ABIPEME.....	69
Tabela 5 – Pontuação da escolaridade do(a) chefe de família pela ABIPEME	70
Tabela 6 – Scores socioeconômicos da ABIPEME.....	70
Tabela 7 – Tabela de equivalência entre estados emocionais padronizados dos questionários VAMS e os estados usados no presente estudo.....	72
Tabela 8 – Testes neuropsicológicos (funcionamento cognitivo geral e características relacionadas com a linguagem) e a correspondente principal característica avaliada	75
Tabela 9 – Média e desvio-padrão das diferenças (pós menos pré) dos estados emocionais do VAMS para os grupos AJAE, IBE e IAE	99
Tabela 10 – Valor de p referente às comparações das diferenças (valor VAMS pós – VAMS pré) entre grupos, realizadas dois a dois, para os 16 itens que compõem a escala (análise isolada)	102
Tabela 11 – Valores de p referentes às comparações do VAMS pré entre grupos para os 16 itens que compõem a escala (análise isolada).....	103
Tabela 12 – Valores de p referentes às comparações entre grupos das proficiências em letramento, em numeramento e combinada	107
Tabela 13 – Valores de p referente às comparações entre grupos dos tempos de reação para cada uma das condições do paradigma.....	108
Tabela 14 – Descrição dos <i>clusters</i> do mapa estatístico da média de cada um dos três grupos (contraste: língua nativa maior do que língua desconhecida)	120
Tabela 15 – Descrição dos <i>clusters</i> do mapa estatístico de cada um dos três grupos (contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)	122
Tabela 16 – Descrição dos <i>clusters</i> do mapa estatístico da comparação entre os grupos AJAE vs. IAE (IAE>AJAE; contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)	124
Tabela 17 – Descrição dos <i>clusters</i> do mapa estatístico da comparação entre os grupos IBE vs. IAE (IAE>IBE; contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)	126

Tabela 18 – Descrição dos <i>clusters</i> do mapa estatístico do efeito idade independente dos grupos de alta e baixa escolaridade (contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)	128
Tabela 19 – Descrição dos <i>clusters</i> do mapa estatístico do efeito escolaridade independente dos grupos jovem e idoso (contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)	129
N-Tabela 1 – Valor de p referente às comparações entre grupos para cada um dos testes (e subtestes) neuropsicológicos – Avaliação do funcionamento cognitivo geral.....	201
N-Tabela 2 – Valor de p referente às comparações entre grupos para cada um dos testes (e subtestes) neuropsicológicos – Avaliação das características da linguagem	208

RESUMO

Cotosck KR. *Efeitos da idade e escolaridade em linguagem na atividade cerebral: um estudo de Ressonância Magnética funcional* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Os efeitos da idade e da escolaridade no processamento de linguagem pelo cérebro não são bem conhecidos. Este trabalho foi desenvolvido visando entender como estes dois parâmetros modulam o processamento de linguagem e, para tal, foram selecionadas pessoas com diferentes níveis de idade e escolaridade para mapeamento cerebral por meio de Ressonância Magnética funcional (RMf). A análise dos resultados foi realizada com ênfase em três sistemas cerebrais: rede ventral de linguagem (VS), rede dorsal da linguagem (DS) e rede de controle frontoparietal (FPC). Foram selecionados voluntários saudáveis para compor três grupos de estudo: adultos jovens entre 21 e 37 anos de idade com mais de 15 anos de escolaridade (grupo de adultos jovens de alta escolaridade – AJAE); idosos com mais de 60 anos, com menos de seis anos de escolaridade ou analfabetos (idosos de baixa escolaridade – IBE); e idosos com mais de 15 anos de escolaridade (idosos de alta escolaridade – IAE). Tais voluntários foram selecionados na própria comunidade do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) e em Centros de Integração de Educação de Jovens e Adultos (CIEJAs) da cidade de São Paulo. Estes indivíduos foram avaliados em relação ao alfabetismo funcional por meio do Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF) e o processamento de linguagem foi avaliado por meio de Ressonância Magnética funcional (RMf). Os exames de RMf foram realizados no HC-FMUSP em equipamento de 3.0 T. Para analisar o processamento de linguagem nestes grupos, foi utilizada tarefa auditiva em que o mesmo texto padronizado foi apresentado em duas versões: uma versão em língua nativa (português) e outra em língua desconhecida (japonês). Gravações do texto com locução em entonação neutra por profissional bilíngue foram apresentadas auditivamente por meio de fones de ouvido enquanto imagens de RMf eram adquiridas. Os voluntários foram instruídos a apertar um botão todas as vezes em que uma palavra-alvo era ouvida. Para condição de controle de percepção auditiva simples, foram apresentados tons senoidais, sendo os voluntários orientados a pressionar o botão de resposta quando ouvirem um tom-alvo. A apresentação dos textos foi realizada em blocos de 30 s com as três condições: língua nativa (LN), língua desconhecida (LD) e *baseline* (BL). As imagens de RMf foram analisadas por meio de softwares de domínio público (FSL, Universidade de Oxford, Reino Unido e MRICroGL, Universidade da Carolina do Sul, EUA). A resposta cerebral foi maior em idosos em regiões da rede VS (regiões occipitais), além de regiões parietais e temporal esquerda (*cluster-based* ANOVA; $p < 0,05$ FWE; AJAE, $n=24$; IAE, $n=21$), comparando-se LD>LN em idosos/jovens (efeito idade). A resposta cerebral foi maior para alta

escolaridade em regiões presentes na rede FPC (regiões frontoparietais do hemisfério direito) e regiões presentes na rede VS (regiões occipitais), além de regiões cerebelares (*cluster-based* ANOVA; $p < 0,05$ FWE; IBE, $n=15$; IAE, $n=21$), comparando-se LD>LN em idosos alta/baixa escolaridade (efeito escolaridade). As regiões da rede DS (bi-parietais e temporal esquerda) (*cluster-based* ANOVA; $p < 0,05$ FWE; AJAE, $n=24$; IBE, $n=15$; IAE, $n=21$) mostraram maior atividade quanto menor a idade, controlando-se para o efeito escolaridade e comparando-se LD>LN. As regiões da rede FPC (regiões órbito-frontais do hemisfério direito), além de regiões cerebelares (*cluster-based* ANOVA; $p < 0,05$ FWE; AJAE, $n=24$; IBE, $n=15$; IAE, $n=21$), mostraram maior atividade quanto maior a escolaridade, controlando-se para o efeito idade e comparando-se LD>LN; e menor resposta cerebral nas regiões do córtex opercular central direito e giro pré-central direito. Em conclusão, há efeitos da idade e da escolaridade no processamento da linguagem em áreas distintas do cérebro nas principais redes de linguagem. Este resultado permite desenho de estudos para melhor compreensão de processos de aprendizagem ou de mecanismos de doença em relação à idade e à escolaridade na população brasileira.

Descritores: Envelhecimento; Reserva cognitiva; Escolaridade; Alfabetismo funcional; Ressonância Magnética funcional.

ABSTRACT

Cotosck KR. *Effects of age and schooling in language on brain activity: a functional magnetic resonance imaging study* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

The effects of age and schooling on language processing by the brain are not well known. This research was developed aiming to understand how these two parameters module language processing, and, for that, people with different age and education levels were selected for analysis using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The analysis of the results was carried out with emphasis on three brain systems: ventral language networks (VS), dorsal language networks (DS) and fronto-parietal control network (FPC). Healthy volunteers were selected to compose three study groups: young adults between 21 and 37 years of age with more than 15 years of schooling (group of young adults with high schooling – AJAE); elderly people over 60 years old with less than six years of schooling or illiterate (elderly with low education – IBE); and elderly people over 15 years of schooling (elderly with high education – IAE). Participants were selected in the *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* (HC-FMUSP) community and at *Centro de Integração de Educação de Jovens e Adultos* (CIEJAs) from the city of São Paulo. These individuals were assessed for functional literacy using the Functional Literacy Indicator (INAF) and language processing was assessed using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The fMRI exams were performed at the HC-FMUSP using 3.0 T equipment. An auditory task was used to analyze the language processing using two versions of the same standardized text were presented: a version in a native language (Portuguese) and another in an unknown language (Japanese). These texts were recorded by a bilingual professional with voice-over using neutral intonation and presented audibly through headphones while fMRI images were acquired. Study participants were instructed to press a button every time a target word was heard. Sinusoidal tones were presented as a control condition, and the volunteers were instructed to a button when they heard a target tone. Stimulus presentation was carried out in blocks of 30 s with the three conditions: native language (LN), unknown language (LD), and baseline (BL). fMRI images were analyzed using public domain software (FSL, University of Oxford, United Kingdom and MRICroGL, University of South Carolina, USA). The cerebral response was increased in the VS network (occipital regions), in addition to parietal and left temporal regions (cluster-based ANOVA; $p < 0.05$ FWE; AJAE, $n = 24$; IAE, $n = 21$), comparing LD > LN in the elderly compared to young group (age effect). The cerebral response was increased in the FPC network (fronto-parietal regions of the right hemisphere) and regions of the VS network (occipital regions), in addition to cerebellar regions (cluster-based ANOVA; $p < 0.05$ FWE; IBE, $n = 15$; IAE, $n = 21$), comparing LD > LN in elderly with high compared to low education (schooling effect). The regions of the DS network

(bi-parietal and left temporal) (cluster-based ANOVA; $p < 0.05$ FWE; AJAE, $n = 24$; IBE, $n = 15$; IAE, $n = 21$) showed greater activity the higher the education, controlling for the effects of aging and comparing LD > LN. The regions of the FPC network (orbito-frontal regions of the right hemisphere), in addition to cerebellar regions (cluster-based ANOVA; $p < 0.05$ FWE; AJAE, $n = 24$; IBE, $n = 15$; IAE, $n = 21$), showed greater activity when greater the level of education, when the effect of age was removed and comparing LD > LN; and less cerebral response in the regions of the right central opercular cortex and right pre-central gyrus. In conclusion, there are effects of age and schooling on language processing in different areas of the brain in the main language networks. These results are important to design new studies for better understanding of learning processes or disease control mechanisms regarding aging and schooling from the Brazilian population.

Descriptors: Aging; Cognitive reserve; Educational status; Functional literacy; Functional magnetic resonance.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Dado o envelhecimento natural da população mundial e o avanço da ciência e da Medicina, surgem novas fronteiras e desafios. O envelhecimento da população associado ao aumento da escolaridade (e em paralelo à desigualdade de acesso à educação) e suas transformações sociais são fenômenos que embasam a motivação desta pesquisa. A literatura indica que a baixa escolaridade ou o analfabetismo pode influenciar no envelhecimento cerebral saudável. A linguagem tem papel fundamental na convivência social e sua relação com a escolaridade é ainda pouco conhecida. A comunicação, como elemento essencial de qualquer ser humano, é afetada pela escolaridade. Nesta tese, procurou-se desenvolver um estudo considerando as características de nossa população, que contém grupos de indivíduos ainda não alfabetizados de diferentes idades. Foram selecionados adultos jovens de alta escolaridade (mais de 15 anos de escolaridade), entre 21 e 37 anos, e idosos com mais de 60 anos, tanto de baixa (menos de seis anos de escolaridade ou analfabetos) quanto de alta escolaridade (mais de 15 anos de escolaridade). Estes indivíduos foram voluntários para estudos de caracterização psicológica e de neuroimagem no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo entre 2014 e 2019.

Nos parágrafos a seguir, são introduzidos os fatores estudados – escolaridade e envelhecimento cerebral – considerando sua importância social e individual no processamento da linguagem. Ainda nesta seção, é feita revisão da literatura, tratando de diferentes dimensões da linguagem, da escolaridade, do envelhecimento cerebral e dos princípios metodológicos da Ressonância Magnética funcional. Por fim, são descritas as hipóteses desta tese.

Nos itens seguintes, o texto desta tese se desenvolve nas seções regulamentares com a intenção de avaliar as diferenças no processo cognitivo humano baseado em dois fatores: idade e escolaridade a partir de protocolo com estímulo de linguagem (referido nesta tese como “tarefa de atenção auditiva”) em Ressonância Magnética funcional. Com isso, visa-se contribuir

para a literatura com aspectos pontuais referentes a essas questões e, conseqüentemente, possibilitar compreensão melhor do envelhecimento e da escolaridade no indivíduo.

1.1 Linguagem

Pode-se definir linguagem como a capacidade de codificar pensamentos e sentimentos que têm, portanto, uma função simbólica (Radanovic & Mansur, 2011). E, embora falar seja uma característica intrinsecamente humana, a comunicação entre os indivíduos não é vantagem só da nossa espécie, pois outros animais apresentam sistemas de comunicação e os utilizam de diversas outras formas. Mas é nos seres humanos que a comunicação encontra as mais diferentes formas, sendo única em sua riqueza e em sua complexidade (Lent, 2005; Radanovic & Mansur, 2011).

A American Speech-Language-Hearing Association (ASHA, 1983) definiu a linguagem como “um sistema complexo e dinâmico de símbolos convencionais que é usado em vários modos de pensamento e comunicação”. Observa-se que ela é objeto de interesse das mais diferentes áreas, tais como Medicina, Linguística, Filosofia, Ciências Sociais, Psicologia, Fisioterapia, Ciências Computacionais, entre outras (Radanovic & Mansur, 2011). Hoje, os estudos da linguagem abarcam aspectos biológicos, fisiológicos, sociais e psicológicos. E é também importante lembrar que a Linguística, ciência que estuda a linguagem humana, é constituída, inicialmente, por todas as manifestações de linguagem humana, sejam de quaisquer tipos de sociedades, de todas as épocas e de todas as formas de expressão. Por essa vasta abrangência, a Linguística deve delimitar e definir a si própria (Saussure, 2014).

A codificação dos pensamentos e dos sentimentos é conseguida por um conjunto de sons associados com significado particular (léxico-semântico). Assim, definem-se fonemas como as unidades mais simples da linguagem falada, podendo criar sílabas e palavras. E ao conjunto de palavras

associadas por meio de regras específicas (sintaxe), dá-se o nome de frases (Lent, 2005).

O sistema de regras que especifica como esses sons podem ser reunidos, formando palavras, frases e sentenças, é denominado gramática, e a morfologia é a regra gramatical que especifica como as palavras podem ser derivadas umas das outras. A sintaxe estabelece a relação entre as palavras, enquanto a fonologia estabelece as regras das combinações de sons na formação das palavras, e a escolha do vocabulário é influenciada pelo que se deseja comunicar e como se deseja que esta comunicação seja realizada. Já a prosódia, também chamada de curva melódica, “permite que o mesmo conjunto de palavras possa expressar uma afirmação ou uma pergunta, dependendo da melodia usada na pronúncia” (Radanovic & Mansur, 2011).

O primeiro passo para se estudar os aspectos neurobiológicos da linguagem é descrever e entender os vários componentes da linguagem, tais como a percepção dos sons, a produção da fala e a organização cerebral das letras, das palavras, das frases e do discurso (Radanovic & Mansur, 2011).

Antes de iniciar a análise dos fundamentos da organização cerebral da linguagem, é importante informar que, nesta tese, será utilizada a distinção entre percepção e reconhecimento da fala descrita por Hickok & Poeppel em 2007. Segundo estes autores, a percepção da fala envolve apenas tarefas sublexicais, enquanto o reconhecimento refere-se aos processos que envolvem a transformação dos sinais acústicos em uma representação relacionada ao léxico mental.

1.1.1 Fundamentos – organização cerebral da linguagem

Todas as experiências de comunicação entre os indivíduos são armazenadas na forma de representações mentais, permitindo que essas representações sejam evocadas quando necessário (Lent, 2005). E o conhecimento sociocultural de uma pessoa é usado na produção e na compreensão do discurso, em que as representações deste conhecimento podem ser usadas em situações similares (Radanovic & Mansur, 2011).

A identificação das palavras ou o processamento acústico-fonético é a base para a compreensão do discurso. O esquema proposto por Radanovic & Mansur (2011) (Figura 1) mostra as etapas envolvidas na compreensão do discurso, na qual os sons linguísticos estão dentro de certa faixa de frequência, periodicidade e regularidade, enquanto os ruídos ambientais, que chegam aos ouvidos simultaneamente, são irregulares e não têm periodicidade. Quando a sequência de fonemas se combina para formar as palavras, o léxico mental é ativado. Como exemplo, pode-se citar a palavra “lar”, reconhecida pelo léxico mental como item familiar e com significado, enquanto a pseudopalavra “ral” não tem significado e não é reconhecida pelo léxico mental.

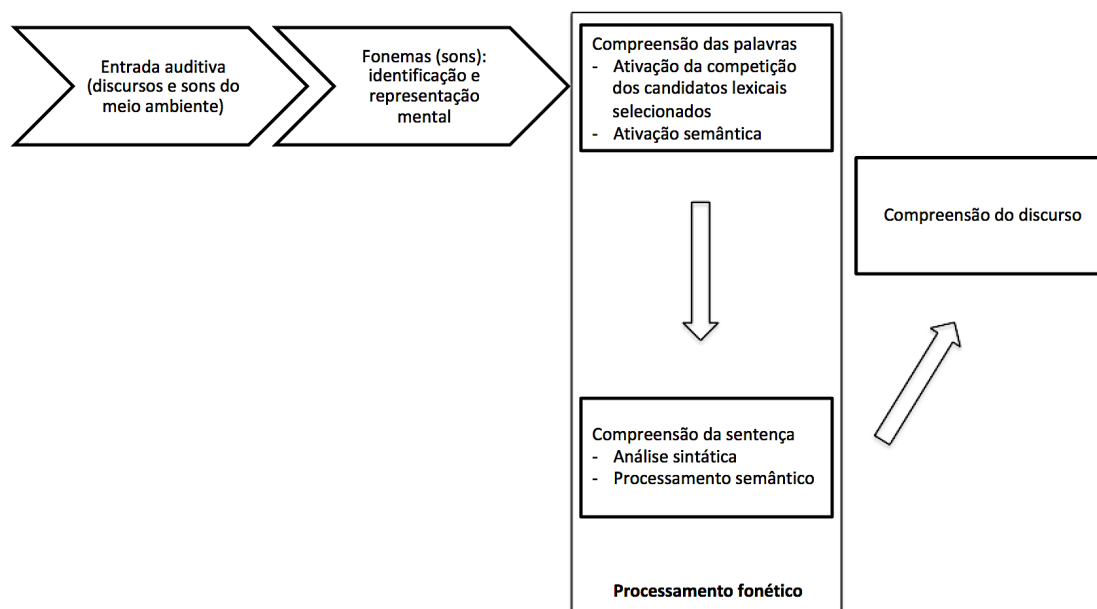


Figura 1 – Representação esquemática do processamento auditivo das palavras
Fonte: Adaptada de Radanovic & Mansur (2011).

O processamento das informações pode se dar de duas formas: a) *bottom-up* – o processamento é desenvolvido na detecção progressiva dos sinais auditivos, que, juntos, formam as palavras, no qual as representações lexicais são ativadas a partir da entrada fonológica, mas levam em conta também o contexto em que a palavra é falada; e b) *top-down* – o processamento é desenvolvido com a participação da memória armazenada na forma de quadros, scripts e esquemas (Radanovic & Mansur, 2011). No processamento *top-down*, há “integração contínua” entre a entrada (palavra

falada) e a informação contextual (o contexto da sentença, por vezes, tem efeitos iniciais).

Quando o estímulo é familiar, quadros, scripts e esquemas previamente armazenados são recrutados, enquanto estímulos novos se baseiam na forma *bottom-up* para dar início ao processamento até que seja alcançada certa familiaridade com a situação (Figura 2).

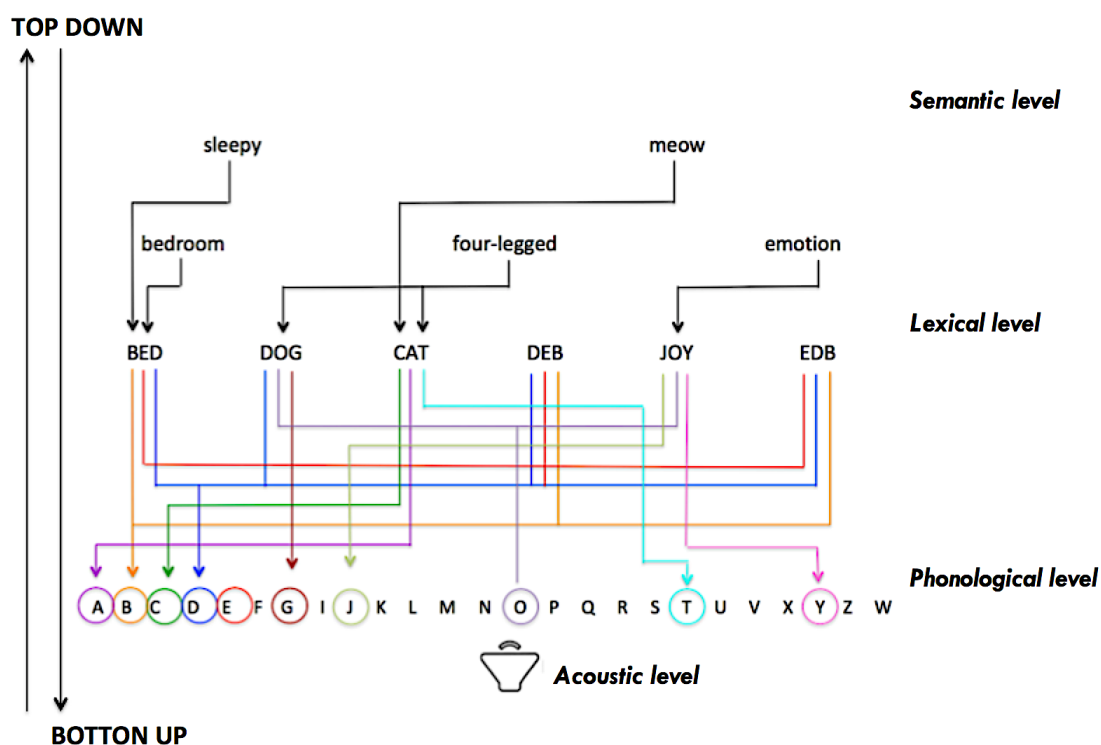


Figura 2 – Modelo de reconhecimento de palavras proposto por Gaskell & Marslen-Wilson (1997)

Fonte: Adaptada de Radanovic & Mansur (2011)

Compreender o que foi dito é, na maioria das vezes, rápido e simples, porém, para que o processo de compreensão da linguagem ocorra, são realizadas inúmeras operações sob a superfície da consciência (Moore et al., 2010). Para Kemmerer (2015), o que difere a compreensão da linguagem das muitas outras formas de processamento auditivo são as cinco operações apresentadas a seguir:

- I. conversão dos padrões acústicos em códigos digitais em vários níveis da estrutura específica de idioma, incluindo fonemas, sílabas e palavras;
- II. distinção entre as sutis variações acústicas, seja nos fonemas que distinguem palavras (como mato, pato, fato, gato, jato, nato, rato), seja nas diferenças de voz dos emissores, como uma criança ou um idoso;
- III. identificação dos limites entre as palavras, mesmo não havendo lacunas correspondentes na forma de onda acústica, o que permite o mapeamento ordenado dos itens lexicais;
- IV. as operações i, ii e iii anteriores, entre outras, devem ser executadas em curtíssimo intervalo de tempo para que a compreensão do discurso aconteça em ritmo normal;
- V. por fim, a entrada da fala deve ser enviada não somente para os sistemas gramaticais que irão analisar as formas e os significados, mas também para o sistema motor, que participa da articulação devido ao fato de o processo de aprendizagem de uma nova palavra depender de “transformações auditivas-motoras de alta fidelidade”.

Modelos psicolinguísticos têm sido usados com o objetivo de se explicar como a onda acústica, cuja entrada é o sistema auditivo, é mapeada em fonemas e como a sequência de fonemas leva ao léxico mental. Também procura-se compreender como as palavras são concatenadas formando frases com significado, bem como de que forma esses processos cognitivos são estruturados, organizados e implementados no cérebro (Saussure, 2014; Radanovic & Mansur, 2011; Lent, 2005).

Caminhos auditivos e processamento auditivo

Os modelos clássicos da linguagem foram baseados, em especial, em observações clínicas e indicaram duas áreas cerebrais principais (área de Broca e área de Wernicke), assim como algumas conexões entre elas. Porém, diante de estudos mais recentes, em especial com a utilização de técnicas de neuroimagem, pôde-se formular modelos que descrevem a complexidade

envolvida no processamento da linguagem. Tais modelos pressupõem, além das áreas clássicas, redes de linguagem que interagem de forma hierárquica e dinâmica (Jung-Beeman, 2005; Price, 2012, 2010; Hickok & Poeppel, 2007; Specht, 2014). O modelo *dual stream* (dupla rota) proposto por Hickok e Poeppel (2007) (Figura 3), por sua vez, é uma das teorias modernas mais influentes. Como o próprio nome diz, é formado por duas vias principais (uma dorsal – DS e outra ventral – VS) descritas nos parágrafos seguintes. Ambas as vias (ou redes) são subsequentes ao primeiro estágio do processamento da fala, realizado nos córtices auditivos primários localizados bilateralmente no plano supratemporal (em particular no giro de Hersh). Sua representação e o processamento fonológico envolvem as áreas média e posterior do sulco temporal superior (STS) bilateralmente.

A partir desse ponto, o sistema se divide em dois fluxos. Uma via dorsal (em azul, Figura 3), que seria principalmente responsável pela percepção da fala e que, portanto, “mapeia as representações sensoriais ou fonológicas em representações motoras articulatórias”, estando envolvida com tarefas sublexicais. E uma via ventral (em rosa, Figura 3), que seria principalmente responsável pelas tarefas de reconhecimento da fala e “mapeia representações sensoriais ou fonológicas em representações lexicais conceituais”, portanto, está envolvida com léxico mental (Hickok & Poeppel, 2007; Hickok, 2012). Enquanto a via dorsal é fortemente dominante à esquerda, a via ventral é bilateral, com um pequeno viés à esquerda.

O fluxo dorsal (sombreadas em azul) ocorre em estruturas do lobo frontal posterior e na porção mais dorsal posterior do lobo temporal e do opérculo parietal. Já o fluxo ventral (sombreadas em rosa), que é organizado bilateralmente, ocorre em estruturas das porções superior e média do lobo temporal.

A região posterior do fluxo dorsal corresponde a uma área na fissura sylviana na junção temporoparietal (SPT) que se propõe a ser uma interface sensório-motora, enquanto as posições mais anteriores no lobo frontal, que provavelmente envolvem a área de Broca e área pré-motora mais dorsal,

correspondem a porções da rede articulatória da porção anterior do sulco temporal inferior (aITS) e do giro temporal médio (aMTG).

As regiões mais posteriores do fluxo ventral e as porções posterior e inferior dos lobos temporais correspondem à interface lexical, que liga as informações fonológica e semântica.

Enquanto as regiões na cor verde estão nas áreas da superfície dorsal do giro temporal superior (STG), que envolvem na análise espectro-temporal as regiões sombreadas em amarelo, na metade posterior do STS estão associadas aos processos de nível fonológico (Hickok & Poeppel, 2007).

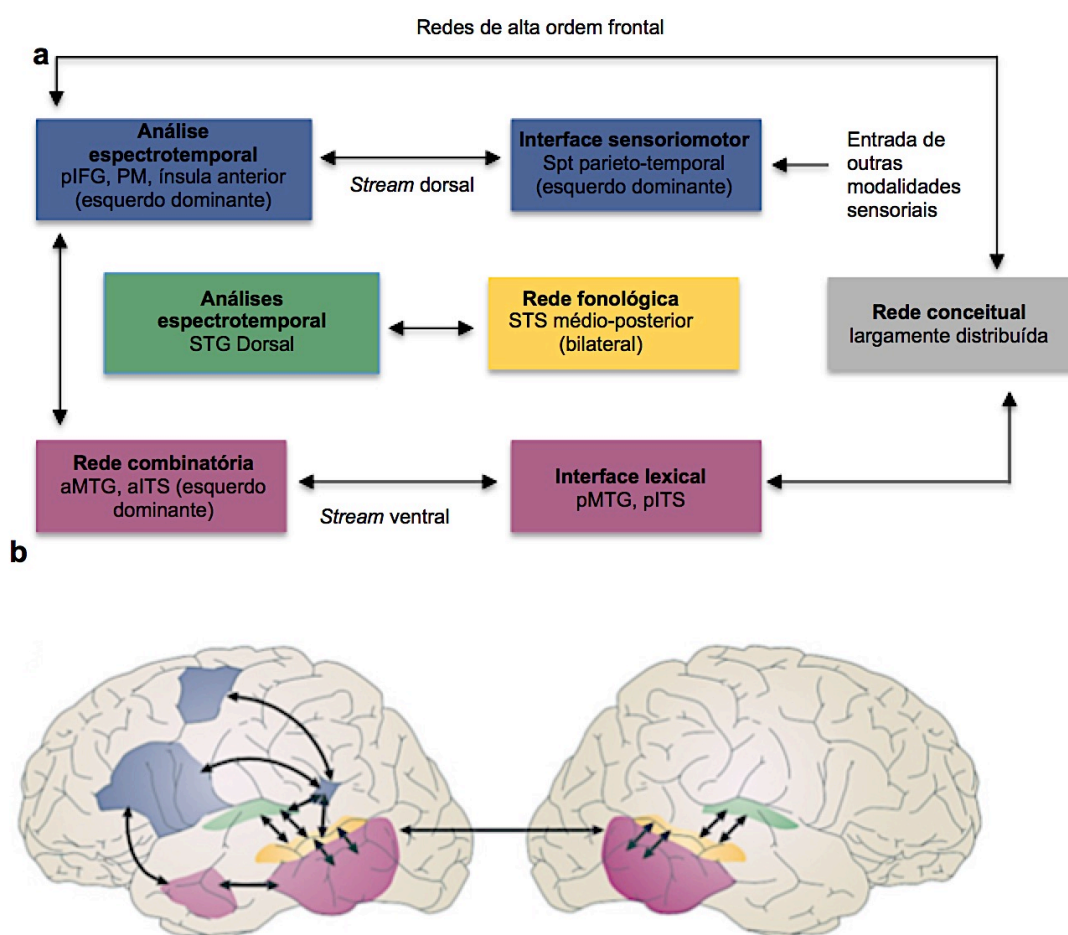


Figura 3 – Modelo *dual stream* (dupla rota de resolução multitempo) da percepção da fala proposto por Hickok e Poeppel (2007)

a) Diagrama esquemático do modelo *dual-stream* (Giro frontal inferior posterior [pIFG]; córtex pré-motor [PM]; bordas do sulco temporal superior [STS]; giro temporal superior [STG]; fissura silviana no limite parieto-temporal [SPT]; rede articulatória próxima ao sulco temporal anterior inferior [aITS]; rede articulatória do giro temporal médio [aMTG]).

b) Localizações anatômicas aproximadas dos componentes do modelo *dual stream*.

Fonte: Adaptada de Hickok & Poeppel (2007).

Segundo estes autores, observa-se, portanto, a existência de sistemas distintos que envolvem a percepção e o reconhecimento da fala, mesmo que em algum ponto as tarefas se sobreponham e o reconhecimento exija um caminho de acesso lexical e mapeamentos paralelos (Hickok & Poeppel, 2007).

Por outro lado, sendo a linguagem um sistema complexo, é de se esperar que não seja fácil sua apreensão. A vida em sociedade também diz respeito à passagem de conhecimentos, e, nisso, a linguagem não só é conteúdo passado como também meio de transmissão. O processamento da linguagem confirma a importância das duas regiões “clássicas” do cérebro, as áreas de Broca e Wernicke, que fazem parte de redes conectadas maiores. O desempenho em linguagem é modificado de sobremaneira com a escolaridade, já que ela envolve uma das principais formas de transmissão de conhecimentos humanos (Richards & Sacker, 2003).

1.2 Escolaridade

De acordo com o que preconiza o Ministério de Educação e Cultura (MEC) e a Lei de Diretrizes e Bases (LDB) da Educação, o conceito de escolaridade relaciona-se com anos de educação formal. E, além disto, é importante frisar que, dentre as várias áreas do conhecimento trabalhadas na educação brasileira, a língua portuguesa tem posição de destaque exatamente pela importância da linguagem como conteúdo em si e como instrumento de transmissão de conhecimento de outras áreas.

A Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (UNESCO) tem como principal diretriz no setor de Educação apoiar seus países-membros para alcançarem as metas de Educação para Todos, “promovendo o acesso e a qualidade da educação em todos os níveis e modalidades, incluindo a educação de jovens e adultos”. Quando avaliados os dados do analfabetismo na América Latina e no Caribe, num total de 139 países, apenas 39 deles atingiram a meta estabelecida pela organização de diminuir em 50% o índice de analfabetismo até 2015. O Brasil foi um dos

países que não cumpriram este percentual e, embora seja um direito garantido na Constituição Brasileira, em 2015 havia cerca de 11 milhões de analfabetos (com 15 anos ou mais) no país (Figura 4), sem contabilizar os milhares de brasileiros com baixa escolaridade (UNESCO, 2017). Cabe ressaltar que a pesquisa considera alfabetizado quem sabe ler e escrever um bilhete simples, como, por exemplo, “Maria, fui no mercado”.

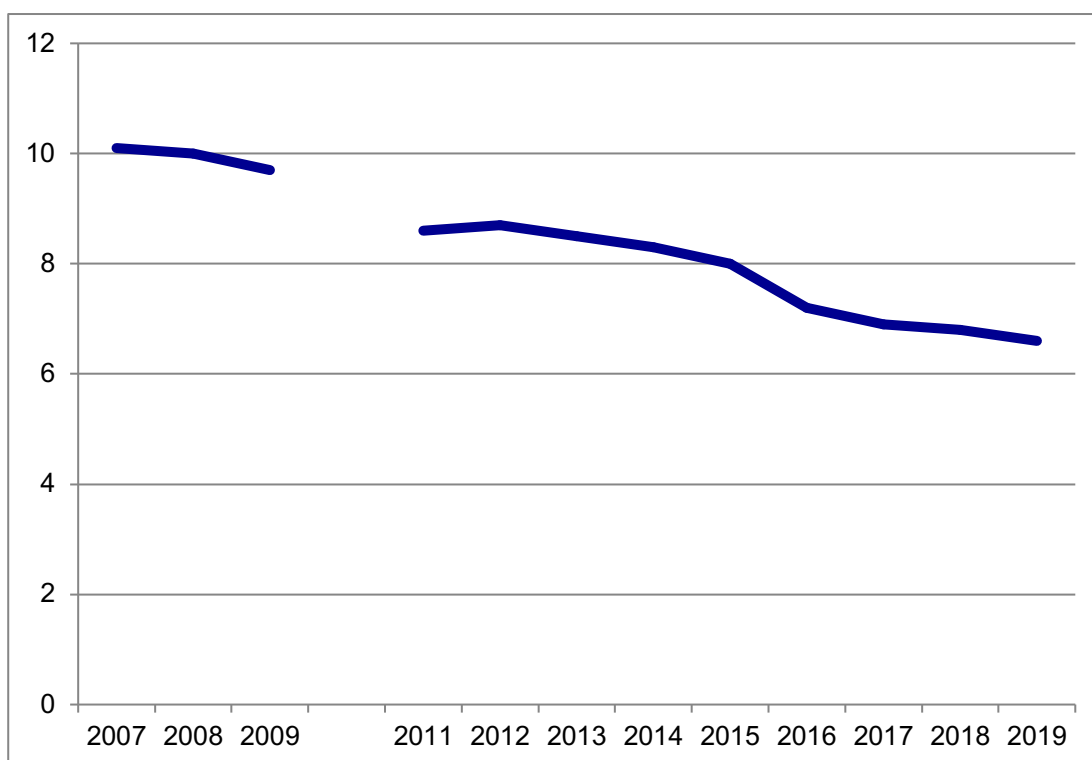


Figura 4 – Taxa de analfabetismo brasileiro, em percentual, das pessoas de 15 anos ou mais de idade – Brasil – 2007-2019

Fonte: Adaptada de IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2020. Em 2010, não houve pesquisa.

Os impactos da baixa escolaridade têm seus reflexos na vida privada de quem não pôde estudar ou estudou poucos anos, atingindo até a sociedade em geral. A falta de acesso à educação era a maior responsável pelo alto índice de analfabetos ou pela baixa escolaridade no Brasil, e, embora a educação formal esteja mais acessível recentemente, para muitos da população brasileira, persiste a privação desse direito em virtude da necessidade de se trabalhar.

A Região Nordeste é a região brasileira que apresentou a maior taxa de analfabetismo em todos os anos analisados, chegando a corresponder a 13,90% do total de analfabetos em 2019. Em contrapartida, a Região Sudeste, juntamente com a Região Sul, é a que apresenta menor taxa, 3,30% (em 2019).

Em termos de dados globais, em 2019 havia cerca de 750 milhões de jovens adultos que não sabiam ler nem escrever. Isto significa que cerca de 10% da população mundial era formada por analfabetos, e, nesse dado, há variação significativa na taxa de alfabetização entre países, variando de 99% da população alfabetizada em países desenvolvidos contra menos de 30% em países como Mali, Níger e Sudão do Sul (International Adult Literacy Survey, 1998). A Figura 5 mostra a variação de analfabetismo mundial entre os anos de 1976 e 2015.

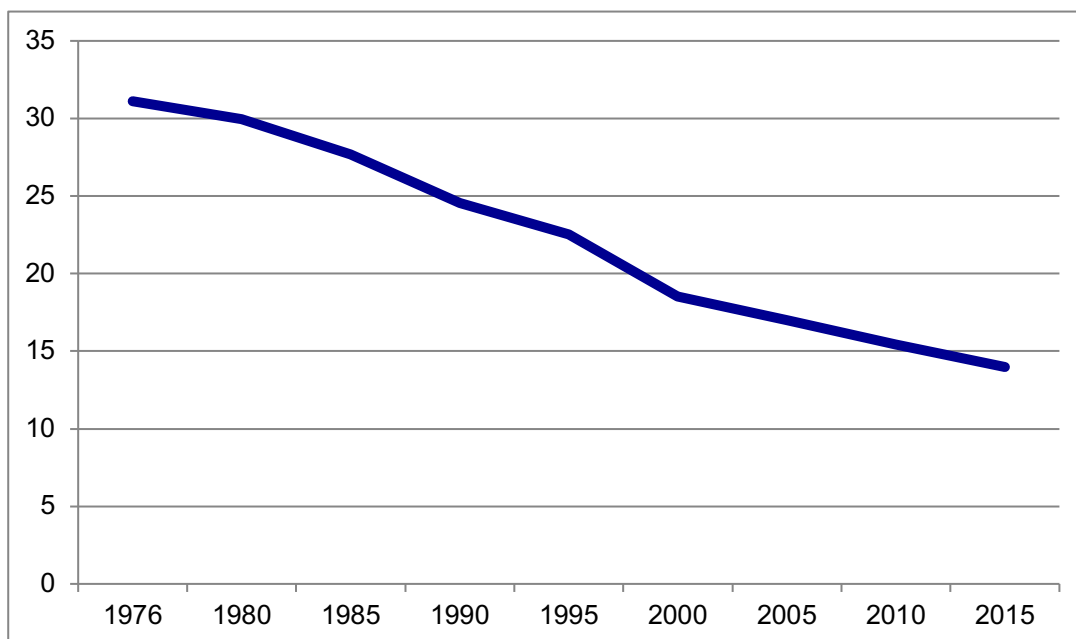


Figura 5 – Taxa de analfabetismo mundial, em percentual, das pessoas com 15 anos ou mais de idade

Fonte: Our World in Data (2018).

O índice de analfabetismo atinge todas as faixas etárias, porém é no grupo de idosos com 60 anos ou mais que ele é mais acentuado. Em 2019, 18% do total populacional desse grupo, cerca de 5,2 milhões de brasileiros, eram analfabetos. Em contraposição, do total, cerca de um milhão em meio

de adultos jovens eram analfabetos, impactando 6,6% da população com 15 anos ou mais, segundo PNAD (Figura 6).

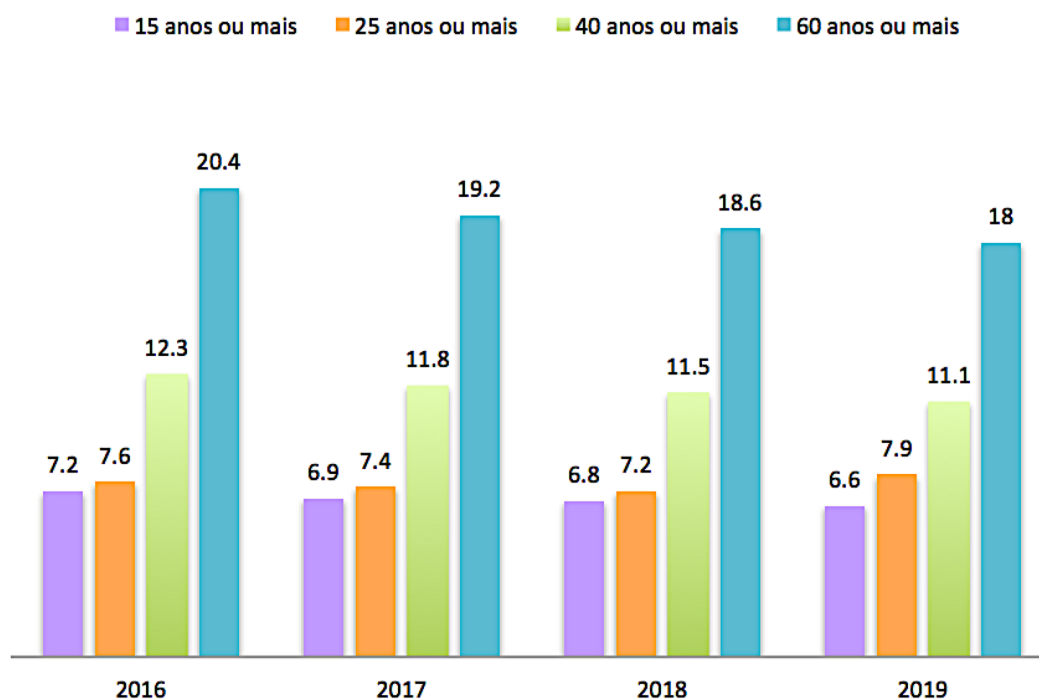


Figura 6 – Taxa de analfabetismo por grupo de idade, em percentual (de cada grupo), das pessoas de 15 anos ou mais de idade – Brasil – 2016-2019

Fonte: Adaptada de IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento, Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios 2020.

No estado de São Paulo, a relação entre a taxa de analfabetismo para a população com 60 anos ou mais (9,7%) e a taxa de analfabetismo para a população com 15 anos ou mais (3,3%) é de aproximadamente três vezes, acompanhando a relação da população brasileira. Esta relação se mantém em quase todos os estados da Federação.

1.2.1 Linguagem escrita

A linguagem escrita, adquirida no processo de alfabetização e ocorrida a partir do primeiro ano de escolaridade, não somente desempenha papel de mediador da cognição, mas também estende o conhecimento dos indivíduos acerca do mundo; e a falta de conhecimento da escrita, ou mesmo o conhecimento pobre, limita a compreensão do mundo externo em função da

informação sensorial imediata e das condições ambientais concretas (Ardila et al., 2010). A baixa escolaridade e, em especial, o analfabetismo podem influenciar no desempenho dos indivíduos em praticamente todos os testes neuropsicológicos adotados para avaliação de linguagem, inteligência e funções executivas (Ardila et al., 1989; Caramelli et al., 1997; Adlam, 2010). Na mesma direção, pesquisadores latino-americanos, dentre eles vários brasileiros, avaliaram a influência da escolaridade sobre a cognição, mostrando os largos efeitos positivos da alfabetização (Brucki et al., 2003; Nitrini et al., 2004) em quase todas as medidas neuropsicológicas. O aprendizado da leitura e da escrita reforça e modifica características fundamentais nas habilidades cognitivas de alto nível, tais como: consciência fonológica, habilidades visuoespaciais e visuomotoras e memória verbal e visual (Ardila, 2010; Petersson et al., 1999, 2000, 2007). As habilidades relacionadas à linguagem são fortemente influenciadas pelo nível de escolaridade, e testes de avaliação semântica, como Camel and Cactus (CCT), são usados para verificar os efeitos decorrentes da baixa escolaridade (Caramelli et al., 1997; Adlam, 2010). Portanto, o impacto do analfabetismo e da baixa escolaridade no desempenho dos testes neuropsicológicos representa abordagem fundamental para a compreensão da cognição humana e da sua organização cerebral tanto em sujeitos saudáveis quanto em sujeitos com algum comprometimento cognitivo.

A aquisição da escrita se dá pela alfabetização e tem três dimensões principais: visual, fonológica e motora. Além dessas dimensões, a escrita também apresenta uma série de diferentes níveis, que vão de letras individuais e passam por palavras, sentenças e discursos (Dehaene et al., 2010). Quando se aprende a ler, as funções dos sistemas cerebrais envolvidas com a linguagem (visão inicial, análise de letras, análises fonológicas e interconexões recíprocas) são reorientadas (Dehaene et al., 2010).

A função principal da leitura é recuperar o idioma falado usando a visão. Sendo assim, não é surpresa que quase toda a rede de linguagem perisylviana à esquerda (exceto o córtex auditivo primário e sua vizinhança)

responda de forma robusta tanto em frases escritas quanto em linguagem falada em alfabetizados, mas não em adultos analfabetos (Benson, 2001; Xu et al., 2005). O estudo de Castro-Caldas et al. (1998) usando PET mostrou, pela primeira vez, que a alfabetização melhora as ativações evocadas pela linguagem falada. O estudo comparou adultos analfabetos e alfabetizados em tarefa de repetição falada e revelou que os participantes alfabetizados, em comparação com os analfabetos, tiveram maior ativação das áreas corticais e subcorticais distribuídas em resposta a pseudopalavras em relação às palavras; essa diferença encontrada entre os grupos ocorreu, provavelmente, devido à codificação fonológica de pseudopalavras ser mais pobre em indivíduos analfabetos (Dehaene, 2010). A aquisição da linguagem escrita também prova modificações estruturais no cérebro daqueles alfabetizados (Carreiras, 2009).

1.2.2 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)

Estudos¹ desenvolvidos pela Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OCDE) mostraram que, enquanto em alguns países havia pessoas que apresentavam bom desempenho em indicadores de alfabetismo apesar da baixa escolaridade, em outros a alta escolaridade não correspondia a resultados de níveis maiores de alfabetismo. Isso levanta a questão de que a educação formal pode não ser a única responsável pelo alfabetismo.

As taxas de analfabetismo indicadas pelas PNADs, que contabilizam aqueles que possuem 15 anos ou mais e se autodeclararam analfabetos, podem ser ainda maiores se for levada em consideração a quantidade de pessoas que, apesar dos anos de escolaridade e da capacidade de leitura, não são capazes de compreender o que se leu e utilizar a informação em seu dia a dia (Lima & Catelli Jr., 2018).

¹ International Adult Literacy Survey (IALS) e Programme for the International Assessment of Adult Competencies (PIAAC) (OECD, 2012).

No Brasil, o Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF), criado em 2001 pela Ação Educativa e pelo Instituto Paulo Montenegro, duas organizações da sociedade civil, é um estudo que tem o objetivo de medir o nível de alfabetismo da população brasileira por meio da avaliação das práticas e habilidades de leitura, escrita e matemática, todas aplicadas ao cotidiano.²

Ao longo de mais de dez anos, o INAF já avaliou mais de 20 mil brasileiros de 15 a 64 anos; possui intervalo de confiança estimado em 95%, e a margem de erro máxima estimada é de 2,2 pontos percentuais para mais ou para menos (Lima & Catelli Jr., 2018). A última edição do INAF, ocorrida em 2018, agrupa os níveis de alfabetismo em cinco classificações (“1”, “2”, “3”, “4” e “5”), apresentados na Tabela 1, nos quais os dois primeiros (Analfabeto + Rudimentar) são classificados, pelo instrumento, como “analfabetos funcionais”³; e os três últimos (Elementar + Intermediário + Proficiente) são classificados com “funcionalmente alfabetizados” (Figura 7).

Tabela 1 – Tabela da classificação do INAF (scores de 1 a 5 de acordo com o nível de alfabetismo)

Classificação INAF	Nível de alfabetismo	Intervalo
1	Analfabeto	$0 < x \leq 50$
2	Rudimentar	$50 < x \leq 95$
3	Elementar	$95 < x \leq 119$
4	Intermediário	$119 < x \leq 137$
5	Proficiente	> 137

Para cada nível de alfabetismo, está estabelecido o intervalo do score para o instrumento de avaliação do INAF.

O instrumento de avaliação do alfabetismo funcional foi elaborado pela primeira vez entre os anos de 2001 e 2002 com a finalidade de avaliar as habilidades de leitura (domínio letramento) e matemática (domínio

² Explicação feita com base em informações encontradas no site <https://ipm.org.br/inaf>.

³ Analfabetos funcionais: para efeitos de estudo do INAF, uma pessoa é considerada analfabeta funcional quando não possui as competências necessárias que atendam as demandas cotidianas objetivando a viabilidade de se desenvolver pessoal e profissionalmente, mesmo que saiba ler e escrever algo simples.

numeramento). Em 2007, incluiu-se a Teoria de Resposta ao Item (TRI) à metodologia de análise dos testes, o que permitiu a organização de escalas e a parametrização do banco.

A metodologia possibilitou a integração dos domínios do letramento e do numeramento (proficiência em letramento e proficiência em numeramento) em uma escala única (Ribeiro et al., 2015), denominada de “proficiência combinada”.

O instrumento avalia três esferas: 1) doméstica; 2) trabalho; e 3) escolar. Adota a definição de alfabetismo como a capacidade de “compreender, utilizar e refletir sobre informações contidas em materiais escritos de uso corrente para alcançar objetivos, ampliar conhecimento e participar da sociedade” (Ribeiro et al., 2015). Para cada esfera, utiliza-se uma matriz contextual com os seguintes descritores: funções (como documento, registro e memória), gêneros (como lista, calendário e agenda) e objetivos (como guardar, estabelecer e lembrar). A esfera doméstica envolve administração doméstica, cuidado e educação das pessoas; a esfera trabalho envolve empregar-se, realizar e aprender tarefas relativas ao trabalho; já a esfera escolar envolve assistir aulas, estudar, fazer exercícios, exames e trabalhos escolares. Com o objetivo de se elaborar os itens que compõem o INAF e de se avaliar de forma qualitativa os resultados, o instrumento conta com uma matriz de habilidades, dividida em “habilidades funcionais” e “habilidades elementares” (Tabela 2).

Tabela 2 – Matriz de habilidades do INAF

Habilidades funcionais	Habilidades elementares
<ul style="list-style-type: none"> • Localização • Integração • Elaboração • Avaliação 	Reconhecimento de letras, algarismos e sinais gráficos usuais Reconhecimento de números e palavras (fluência) Reconhecimento do tipo ou finalidade de textos/instrumentos Registro escrito

Cada uma das habilidades apresentadas na Tabela 2 é categorizada em “letramento” e “numeramento”.

As habilidades funcionais são divididas em:

- Habilidade de localização: é a habilidade de identificar várias informações em um texto quando expressas de forma literal ou não;
- Habilidade de integração: é a habilidade de estabelecer relação entre dois ou mais elementos, sendo que esta relação pode ser de comparação, ordenação, referenciação, sinonímia, causa/efeito ou outras formas de nexos lógicos;
- Habilidade de relação: é a habilidade de criar, recriar ou elaborar textos ou de resolver problemas tomando como base elementos textuais;
- Habilidade de avaliação: é a habilidade de correlacionar informações textuais com informações extratextuais a partir de conhecimento prévio, podendo emitir opiniões sem ignorar o texto em si.

Já as habilidades elementares correspondem a:

- Habilidade de reconhecimento de letras, algarismos e sinais gráficos usuais: está relacionada à habilidade de conhecer as letras do alfabeto e os dez algarismos indo-arábicos por meio de seus sons ou valores;
- Habilidade de reconhecimento de números e palavras: está relacionada à habilidade de reconhecer palavras e números, domínio da prosódia e fluência de leitura de textos que envolvam palavras e expressões matemáticas cotidianas, como, por exemplo, expressões que denotam horários;
- Habilidade de reconhecimento do tipo ou finalidade de textos/instrumentos: está relacionada à habilidade de identificar e apreender o “sentido global do texto” (Ribeiro et al., 2015), envolvendo, além do texto, gráficos, tabelas, ilustrações, data, preço etc. em diferentes formatos: jornal, aviso, convite, receita;
- Habilidade de registro escrito: está relacionada à capacidade de dominar as regras do sistema ortográfico e do sistema de numeração com o objetivo de se realizar um registro.

A Figura 7 a seguir apresenta a distribuição da população brasileira nesses cinco níveis entre os anos 2001 e 2018. Pode-se observar que o nível proficiente praticamente não variou, ficando entre 11% e 13%, com a exceção de 2015, quando essa taxa caiu para 8% porque houve aumento significativo do nível elementar. A taxa do nível de alfabetismo “Analfabeto” vinha caindo em todos os anos do estudo, porém dobrou de 2015 para 2018 (de 4% para 8%), na contramão do que mostrou a PNAD de 2019, quando houve uma redução da taxa de analfabetismo. E embora o total dos analfabetos funcionais tenha caído entre 2001 (39%) e 2018, eles ainda somam 29% do total da população.

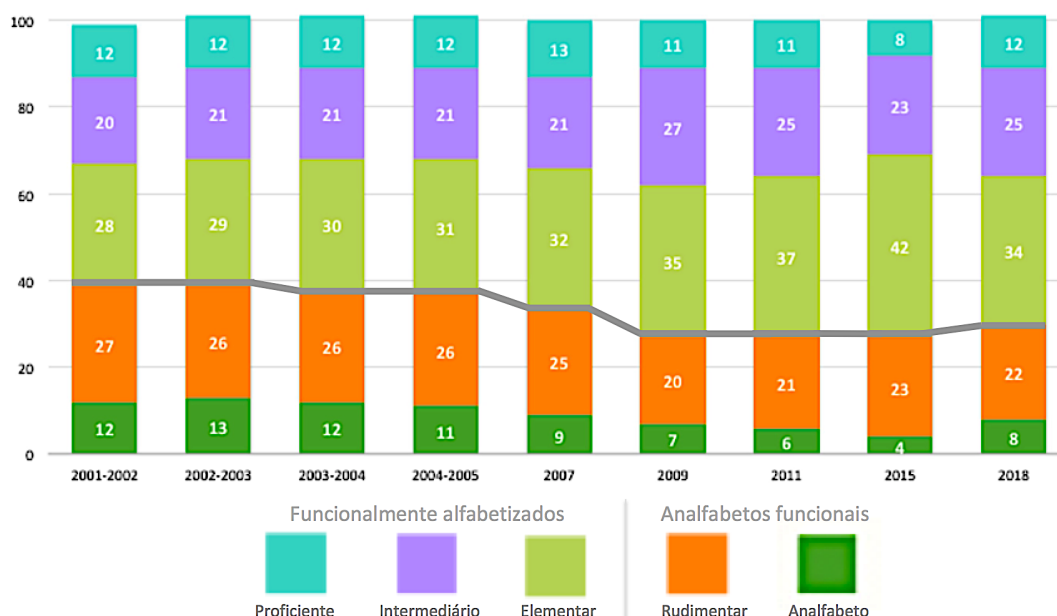


Figura 7 – Evolução do alfabetismo funcional da população de 15 a 64 anos – 2001-2002 a 2018 (em %)

Fonte: Anuário Brasileiro da Educação Básica (2019).

Embora o grau de escolaridade não seja garantia de quais níveis de habilidades serão atingidos no INAF, a educação é um item determinante nos níveis de alfabetismo (Figura 8). Ainda assim, pode-se encontrar aqueles que são funcionalmente alfabetizados dentre os que não têm nenhuma escolaridade e aqueles que são analfabetos funcionais dentre aqueles que possuem Ensino Superior.

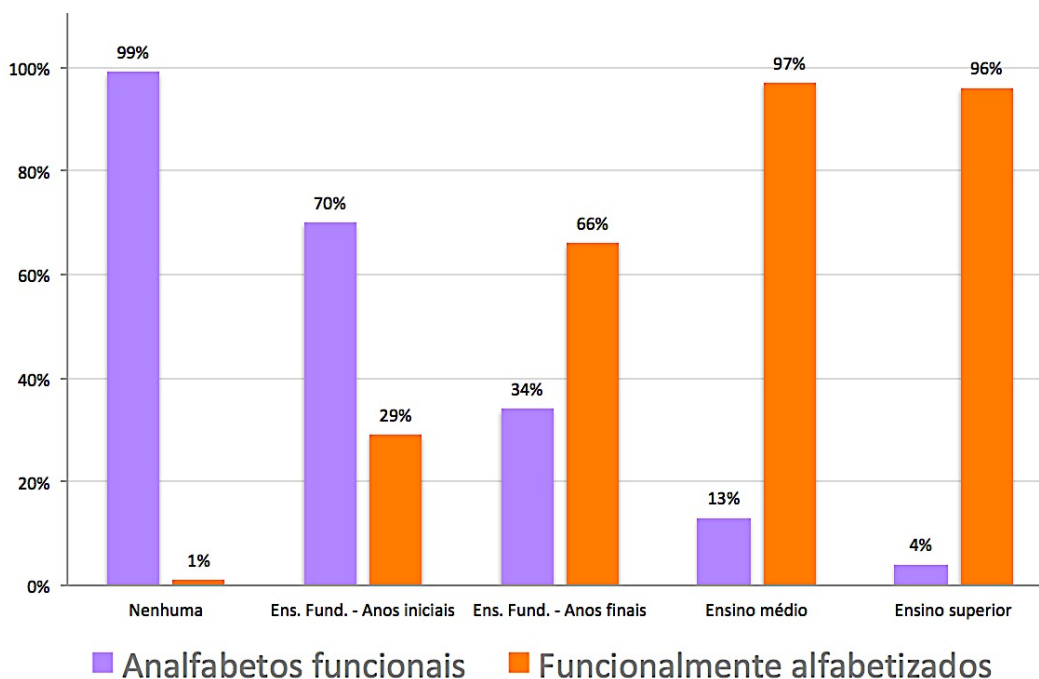


Figura 8 – Escolaridade por grupos de alfabetismo
Fonte: INAF Brasil (2018).

Observa-se que, para os diferentes níveis de escolaridade, existe correspondência direta entre o INAF e o nível de escolaridade; desta maneira, justifica-se a utilização de *scores* do INAF como covariáveis para análise de dados de RMf. Por fim, a Tabela 3 mostra que a taxa mais elevada de analfabetos entre os idosos, mostrada pela PNAD, também pode ser vista na distribuição da população avaliada pelo INAF.

Tabela 3 – Distribuição da população pesquisada por níveis de Alfabetismo e faixas etárias (% por faixa etária)

	Total	25-34 anos	25-34 anos	35-49 anos	50-64 anos
Analfabeto	8%	1%	2%	8%	20%
Rudimentar	22%	11%	16%	25%	34%
Elementar	34%	37%	36%	36%	27%
Intermediário	25%	35%	30%	20%	15%
Proficiente	12%	16%	15%	11%	5%
Analfabetos Funcionais	29%	12%	18%	33%	53%
Funcionalmente Alfabetizados	71%	88%	82%	67%	47%

Fonte: INAF Brasil – Resultados preliminares (2018).

Embora especule-se que essa diferença estatística tenha explicações sócio-históricas, também se sabe que a escolaridade tem papel importante ao

longo da vida, dado que sua função é justamente tentar fazer um indivíduo integrado ao seu meio (Ref. INAF 10 anos). No campo das ciências, pode-se perguntar o que, concretamente, a escolaridade causa no processo neural do envelhecimento. Compreender os efeitos da escolaridade e suas contribuições para o envelhecimento cerebral saudável (Bosch et al., 2010; Sorg et al., 2007) torna-se importante, uma vez que mesmo o envelhecimento saudável está associado ao declínio de algumas funções cognitivas em idosos (Li et al., 2015).

1.3 Envelhecimento cerebral

O envelhecimento é um processo natural dos seres vivos e, nos cérebros humanos, tem inúmeras características marcantes, tais como: diminuição volumétrica do cérebro; apresentação de alguns giros mais finos e separados por sulcos mais abertos e profundos; e ventrículos e outras cavidades mais largos, resultando em diminuição da espessura das regiões corticais (Lent, 2005; Li et al., 2015). Além desses sinais macroscópicos, a observação microscópica mostra outros sinais do envelhecimento, como queda na quantidade de neurônios e sinapses em diferentes regiões (Lent, 2005). Por conseguinte, o envelhecimento está associado ao declínio cognitivo e a mudanças nos substratos neurais da cognição humana (Lent, 2005; Damoiseaux, 2008; Li et al., 2015).

Durante todo o século XX, a proporção de idosos na população brasileira era inferior a 10%, sendo equivalente à de outros países menos desenvolvidos. Porém, segundo o IBGE, na Síntese de Indicadores Sociais (SIS) de 2016, que analisa anualmente as condições de vida do brasileiro, esse perfil mudou rapidamente: entre 2005 e 2015, a proporção passou de 9,8% para 14,3%, tendo velocidade de crescimento superior à média mundial e taxa que se aproxima à dos países desenvolvidos.

Com o envelhecimento da população brasileira, a preocupação com o declínio cognitivo e seus vários fatores tem se tornado mais frequente. É verdade que mesmo o envelhecimento saudável está associado ao declínio

cognitivo em idosos, no qual funções como atenção, memória de trabalho e processamento de informação são comprometidos. Inúmeros estudos investigam as causas desse declínio ou mesmo como minimizá-lo (Bosch et al., 2010). Dentre os diversos fatores, o nível de escolaridade é apontado como um deles (Caramelli et al., 2007; Ardila et al., 2010), o que corrobora o conceito de reserva cognitiva.

1.3.1 Reserva cognitiva

O conceito de reserva cognitiva teve o objetivo de explicar a dissociação entre o desfecho clínico e o grau de dano cerebral muitas vezes observados; e essa reserva é caracterizada por diferenças individuais no processamento das tarefas que promovem variações na forma com que os indivíduos lidam com as doenças que afetam o cérebro por meio de compensação neural (Stern, 2002, 2009; Kartschmit et al., 2019). A reserva cognitiva está associada à eficiência e à flexibilidade em diferentes tarefas cognitivas e redes cerebrais, assim como à capacidade de compensar possíveis danos advindos do envelhecimento cerebral usando redes alternativas às de processamento padrão (Stern, 2009). A importância de se compreender melhor as bases neurais da reserva cognitiva tem foco principal em suas implicações no envelhecimento e na demência, em especial a Doença de Alzheimer (Pettigrew et al., 2019).

Partindo de que os mecanismos de plasticidade neural dependentes da experiência ao longo da vida variam, um dos aspectos mais importantes estudados é quais fatores podem contribuir para a reserva cognitiva (Cheng, 2016; Evans et al., 2018; Mendez et al., 2019), sendo que dentre eles está a escolaridade (Mungas et al., 2018; Wilson et al., 2019). Se as taxas de incidência de demência são mais baixas em indivíduos com maior escolaridade (Stern, 2005; Mungas et al., 2018; Xu et al., 2016) e o início da demência é mais tardio (Xu et al., 2016), a escolaridade pode contribuir para a reserva cognitiva e, conseqüentemente, pode ser um biomarcador para o envelhecimento saudável (Bosch et al., 2010; Sorg et al., 2007). Resta, então, entender o material usado nos estudos circundantes ao tema analisado.

Tendo em vista que a escolaridade é fator protetor da funcionalidade das redes relacionadas com a memória, com a linguagem e com a atenção (Ardila, 2009), estudos usando RMf têm mostrado a relevância da técnica para avaliação da participação de tais redes no envelhecimento cerebral e na reserva cognitiva (Stern, 2009).

1.4 Ressonância Magnética funcional (RMf)

Tendo seu início na década de 1990, a RMf (Ogawa et al., 1990) é uma técnica de neuroimagem não invasiva que mapeia temporoespacialmente a variação da atividade cerebral (Detre & Wang, 2002). O sinal medido por RMf, conhecido como sinal BOLD, depende do nível de oxigenação sanguínea nas áreas ativadas.

O aumento da atividade cerebral nos neurônios e o consequente aumento do fluxo sanguíneo implicam no imediato aumento do consumo de oxigênio e, como resultado, há aumento da relação entre oxi-hemoglobina (oxi-Hb) e a desoxi-hemoglobina (desoxi-Hb) sanguínea na área em que ocorreu o aumento da atividade (Detre & Wang, 2002; Amaro Jr. & Barker, 2006). Tal aumento do fluxo sanguíneo cerebral na região em que ocorreu aumento da atividade sináptica leva ao incremento de oxigênio e de glicose em resposta à demanda metabólica dos neurônios e, como decorrência desse aumento de atividade sináptica, ocorrerá aumento da concentração de oxi-Hb e diminuição da desoxi-Hb (Mathews & Jezzard, 2005). As pesquisas usando imagens de RMf baseiam-se na intervenção por meio de um estímulo (tarefa cognitiva ou paradigma) no cérebro e na observação da modulação da resposta BOLD ao estímulo (indicado em vermelho na Figura 9) (Amaro Jr. & Barker, 2006).

Entre um ou dois segundos após o estímulo, é observada desoxigenação pela diminuição do sinal ou contraste BOLD, enquanto após cinco segundos, aproximadamente, é entregue excesso de sangue à área da atividade, ocorrendo aumento gradual no sinal BOLD (Amaro Jr. & Barker, 2006). Após mais cinco segundos, aproximadamente, ocorre o retorno gradual

do sinal para o nível da linha de base e, eventualmente, ele é ultrapassado: o chamado efeito rebote (*undershoot*). A duração do processo completo é de cerca de 12 segundos e é chamada de “curva de resposta hemodinâmica da atividade neuronal” (Figura 9).

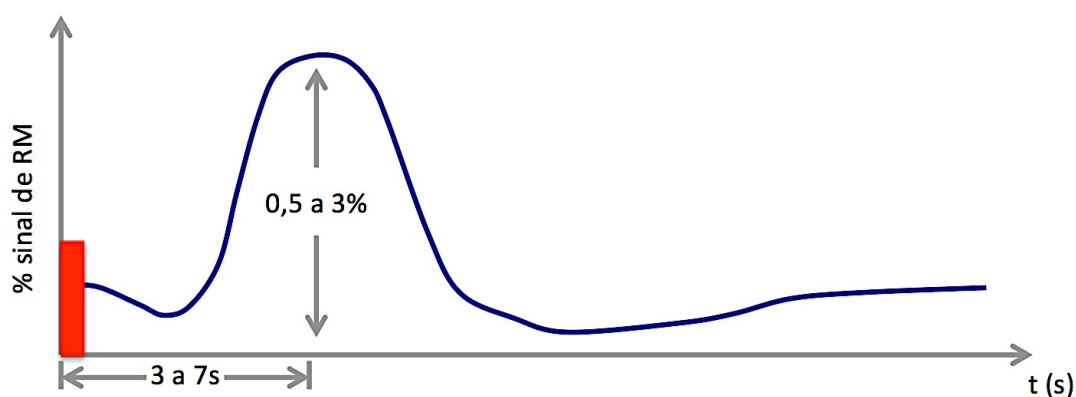


Figura 9 – Curva de resposta hemodinâmica da atividade neuronal devido a um estímulo hipotético

Fonte: Adaptada de Amaro Jr. & Barker, 2006.

Os esquemas convencionais de apresentação dos estímulos são em bloco ou relacionados a evento. O paradigma em bloco é baseado na manutenção do engajamento cognitivo na tarefa por meio da apresentação sequencial dentro de uma condição. No paradigma que utiliza estímulo relacionado a evento, a apresentação dos estímulos pode ser randomizada, e o tempo de apresentação do estímulo também pode variar; é uma técnica rápida e, portanto, tem menos sensibilidade aos artefatos de movimentos de cabeça, e as respostas a cada estímulo são detectadas e podem ser avaliadas em detalhe (Amaro Jr. & Barker, 2006) (Figura 10).

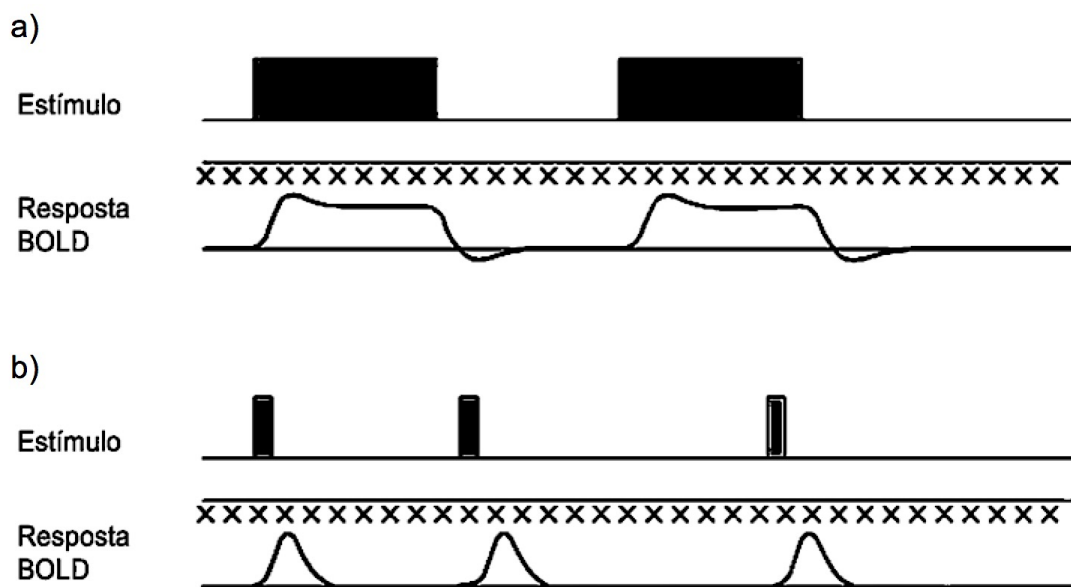


Figura 10 – Representação esquemática de modelos de paradigma de imagem de RMf. a) paradigma de imagem de RMf em bloco; e b) paradigma de imagem de RMf relacionada a evento

Para o design em bloco, um período de estímulo relativamente longo (30 segundos) é alternado com um período de controle. Para o desenho de evento relacionado, é usado um breve período de estímulo, que tanto pode ser periódico quanto randomizado. Em ambos os casos, o volume de dados (indicado pelas cruzes) é coletado continuamente.

Fonte: Adaptada de Amaro Jr. & Barker (2006).

O estudo das variações do sinal BOLD pode ser realizado a partir de imagens adquiridas em períodos curtos de tempo, que geralmente duram alguns poucos minutos. O objetivo básico nas análises de experimentos de imagens funcionais é identificar os *voxels* que mostram alterações do sinal e que variam com as mudanças dos estados cerebrais de interesse ao longo da série de imagens adquiridas (Mathews & Jezzard, 2005). As imagens são analisadas com tratamento estatístico complexo (Detre & Wang, 2002), pois a magnitude do sinal BOLD é pequena e varia entre 0,5% e 3% do sinal de base.

1.4.1 RMf, redes de linguagem, escolaridade e envelhecimento

Embora a compreensão de como o cérebro humano produz e analisa a linguagem tenha sido modelada pelo estudo da afasia, nos últimos anos, diversos estudos utilizando PET e RMf têm procurado maior compreensão dos processos que envolvem a linguagem (Wise et al., 1991; Mazoyer, 1993;

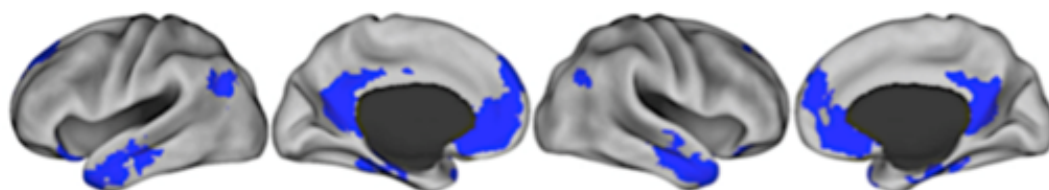
Benson, 2001; Tracy et al., 2003; Xu et al., 2005; Mason & Just, 2006; Jobard, 2007; Meltzer, 2011; Sugiura et al., 2011; Kielar, 2015). Nos anos 1980, os estudos utilizando PET e RMf propiciaram investigações das bases neurais da linguagem no cérebro humano saudável. Essas técnicas de investigação têm possibilitado avaliar componentes específicos da linguagem cerebral com o uso e a adaptação de paradigmas neurolinguísticos experimentais (Xu et al., 2005; Mason & Just, 2006; Jobard et al., 2007; Price, 2010) (estudos descritos nas próximas seções). Como exemplo, pode-se citar os estudos de Petersson et al. (1999, 2000, 2007) e de Castro-Caldas et al. (1998), que mostraram os efeitos de como a aquisição da leitura é capaz de mudar a ativação do cérebro.

O nível de escolaridade de uma pessoa afeta não somente as estratégias do dia a dia, mas também a atividade das redes cerebrais (Springer et al., 2005; Stern et al., 2005) tanto em adultos jovens quanto em idosos. Vale ressaltar a importância do nível de escolaridade na modulação da atividade em regiões da rede padrão (DMN) durante o desempenho de tarefas de memória (Sumowski et al., 2010). No que tange às redes importantes associadas a funções executivas, tais como a rede dorso atencional (DAN) e a rede de controle frontoparietal (FPC), há pouca literatura de estudos de neuroimagem funcional que avalie a influência do nível de escolaridade.

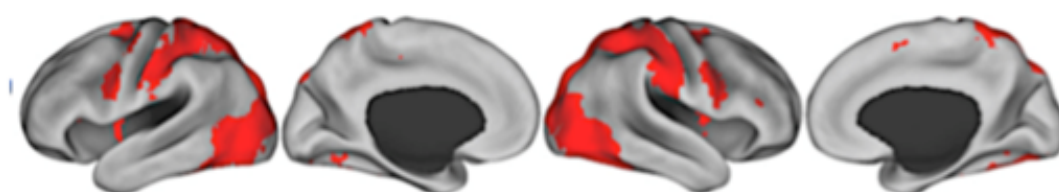
As redes DAN (Fox et al., 2006; Corbetta et al., 2008) e FPC (Vincent et al., 2008; Spreng et al., 2010) têm sido relacionadas a tarefas que tenham demandas externas. A DAN inclui o córtex parietal superior e os campos visuais frontais, e supõe-se que seja mediadora da atenção dirigida em processos *top-down* ou de atenção dirigida a um objetivo durante uma tarefa em curso. A FPC inclui os lóbulos do córtex pré-frontal ventromedial (PFvmC) e parietais inferiores, e atribui-se a ela o papel de agente primário de controle cognitivo para guiar comportamentos; ela está estrutural e funcionalmente interposta entre a DAN e a DMN (Vincent et al., 2008). Há algumas evidências de que a FPC pode agir como interruptor que incorpora a DMN vertida para o interno ou a DAN vertida para o externo quando recrutada por novas

demandas da tarefa (Spreng et al., 2013). A Figura 11 mostra as principais regiões do cérebro que compõem essas três redes: DMN, DAN e FPC, em azul, vermelho e verde respectivamente.

Rede padrão (DMN)



Rede dorsal de atenção (DAN)



Rede de controle frontoparietal (FPC)

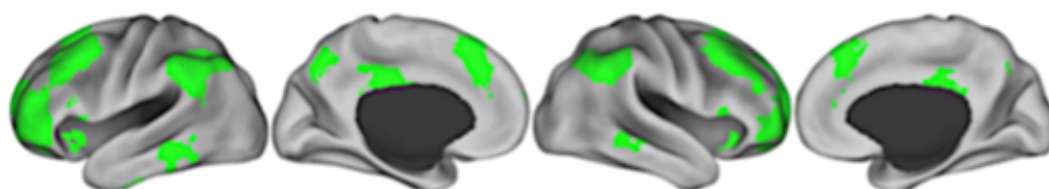


Figura 11 – Três redes de interesse mostradas em ressonância magnética: DMN (em azul), DAN (em vermelho) e FPC (em verde)
Fonte: Adaptada de Spreng (2010).

A neuroimagem funcional é também uma importante ferramenta usada na investigação do envelhecimento cerebral, e inúmeros pesquisadores têm observado a dissociação entre estruturas anatômicas e redes funcionais cerebrais pela avaliação de imagens de RMf (Biswal, 1997; Spreng et al., 2013). E, comumente, tem-se avaliado as diferenças relacionadas à idade durante tarefas cognitivas (Damoiseaux et al., 2008; Grady et al., 2010; Park et al., 2010; Spreng et al., 2012), observando-se que as influências do envelhecimento na atividade cerebral parecem ser ainda mais críticas para o comportamento de adultos mais idosos. Idosos têm consistentemente

demonstrado ter implicações nas modulações de atividade relacionadas à tarefa na rede padrão (DMN) do cérebro quando comparados a adultos jovens (Lustig et al., 2003; Grady et al., 2010). O efeito do envelhecimento em outras redes cerebrais tem recebido menos atenção na literatura. No entanto, há evidências de que os idosos apresentam reduzido engajamento da rede de controle frontoparietal (FPC) durante as tarefas que requerem inibição da informação distratora (Campbell et al., 2012), embora atividades nas regiões FPC e rede dorsal de atenção (DAN) possam ser mantidas em adultos mais idosos em algumas condições de tarefa (Grady et al., 2010).

1.5 Motivação para esta tese

Os números do analfabetismo no Brasil, em especial entre os idosos, evidenciam a necessidade social de compreensão do analfabetismo no envelhecimento da população quanto à disponibilidade relativa, absoluta e significativa de sujeitos para o enquadramento dos três grupos deste estudo (adultos jovens de alta escolaridade [AJAE], idosos de baixa escolaridade [IBE] e idosos de alta escolaridade [IAE]). Sendo a candidata professora há 30 anos, pôde observar as mudanças tácitas, decorrentes da escolaridade, no desenvolvimento de muitas crianças, jovens e adultos. Avaliar por meio da ciência as diferenças decorrentes da sua prática profissional foi o ponto de partida do seu interesse por este estudo.

Ainda, observa-se que há pouca informação na literatura científica que avalie especificamente a influência da escolaridade, associada à idade, em redes cerebrais relacionadas à linguagem, em especial ao processamento de língua desconhecida. Na verdade, se a escolaridade constitui um mecanismo para a reserva cognitiva (Stern, 2009), então idosos com baixa escolaridade deveriam se assemelhar a indivíduos com comprometimento cognitivo quando comparados aos idosos com alta escolaridade (Sorg et al., 2007; Bosch et al., 2010).

Nesse contexto, o Laboratório de Neuroimagem Funcional (NIF) do Laboratório de Investigação Médica (LIM-44), em conjunto com

pesquisadores do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento (GNCC) e com os grupos de pesquisa dos Departamentos de Radiologia e de Neurologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), estabeleceu uma parceria com pesquisadores da Universidade de Toronto (Neurocognitive Aging Lab – Rotman Research Institute, Baycrest Health Science) e obteve recursos para desenvolvimento do projeto por meio do edital conjunto para propostas de pesquisa de 2012 (Anexo A).

Assim, foi criada a oportunidade de se realizar um estudo único, que conta com a participação de pesquisadores com experiência em envelhecimento cerebral, neuroimagem funcional e linguagem. Esta tese, portanto, é fruto da interação desses grupos, e aqui foi proposto avaliar, usando questionários autoaplicáveis, Indicador de Alfabetismo Funcional e neuroimagem funcional em um desenho experimental de atenção auditiva, como a idade e a escolaridade interagem.

1.6 Hipóteses

Espera-se observar diferenças no padrão de ativação cerebral no processamento da linguagem em indivíduos de diferentes faixas etárias e escolaridade durante a tarefa de atenção auditiva.

Em especial, esperam-se os seguintes resultados:

- a) haverá diferenças nos padrões de ativação cerebral no processamento da linguagem durante tarefa de atenção auditiva quando comparados adultos jovens e idosos, ambos de alta escolaridade. Espera-se menor ativação na rede FPC em idosos, uma vez que nesta faixa etária foi observada redução no engajamento nesta rede na execução de tarefas que requerem inibição da informação distratora (Campbell et al., 2012). No desenho de estudo desta tese, espera-se que esta diferença ocorrerá quando for comparado o processamento da língua desconhecida (LD) em relação à língua nativa (LN), uma vez que a LD tem maiores elementos distratores do que a LN.

- b) haverá diferenças nos padrões de ativação cerebral no processamento da linguagem durante tarefa de atenção auditiva quando comparados indivíduos idosos de baixa e alta escolaridade. Espera-se que tais diferenças ocorram no processamento da língua desconhecida (LD), mas não no processamento da língua nativa (LN), uma vez que sujeitos (Castro-Caldas et al., 1999) com alta escolaridade apresentam menor extensão de ativação na rede DS. Acredita-se que este resultado será observado devido a uma maior especialização inter-hemisférica em indivíduos com maior escolaridade para o processamento da LD em relação à LN.
- c) haverá diferenças nos padrões de ativação cerebral no processamento da linguagem durante tarefa de atenção auditiva quando analisada a relação entre a idade, independentemente do grupo de escolaridade (baixa ou alta); e vice-versa quando analisada a relação entre a escolaridade, independentemente dos grupo de idade (adulto jovem ou idoso). Acredita-se que, ao analisar a regressão do efeito BOLD e a idade, haverá maior participação de redes cerebrais envolvidas em funções de controle atencional (rede FPC) e eventualmente primárias (percepção auditiva e motora), uma vez que o fator idade será preponderante na comparação entre áreas cerebrais no processamento da língua desconhecida (LD) em relação à língua nativa (LN). E quando realizada a análise de regressão do efeito BOLD e a escolaridade, espera-se maior participação de regiões cerebrais envolvidas em processamento de linguagem escrita (rede VS), uma vez que este componente está presente em indivíduos com mais alta escolaridade durante o processamento da língua desconhecida (LD) em relação à língua nativa (LN).

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito da idade e da escolaridade no processamento de linguagem por meio de Ressonância Magnética funcional em tarefa auditiva em três grupos de sujeitos com diferentes níveis de idade e escolaridade.

2.2 Objetivos específicos

1. Investigar as diferenças nos padrões de ativação cerebral em imagens de Ressonância Magnética funcional no processamento de linguagem, por meio de tarefa de atenção auditiva, em dois grupos de indivíduos de alta escolaridade: jovens e idosos;
2. Investigar as diferenças nos padrões de ativação cerebral em imagens de Ressonância Magnética funcional no processamento de linguagem, por meio de tarefa de atenção auditiva, em dois grupos de indivíduos idosos: de baixa e alta escolaridade;
3. Investigar, em imagens de Ressonância Magnética funcional, como os fatores idade e escolaridade modulam o processamento da linguagem por meio de análise de regressão, independentemente dos grupos do estudo.

3 MÉTODOS

3 MÉTODOS

O desenho utilizado na pesquisa conduzida nesta tese foi observacional, transversal, prospectivo, não controlado e unicêntrico, e foi conduzido no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) com a participação dos CIEJAs de São Miguel Paulista e Santo Amaro.

3.1 Amostra

A amostra de voluntários foi dividida em três grupos de acordo com os critérios de idade e escolaridade. São eles: adulto jovem de alta escolaridade (AJAE), idoso de baixa escolaridade (IBE) e idoso de alta escolaridade (IAE). Tais grupos foram comparados por meio de ativação cerebral detectada pela RMf e de resultados comportamentais durante tarefa de atenção auditiva, bem como testes de avaliação do alfabetismo funcional, utilizando o INAF.

3.1.1 Ética

Este estudo teve a aprovação (Anexo B) do comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) (Protocolo 150/14 de 26 de maio de 2014).

Os sujeitos da pesquisa tiveram plenos esclarecimentos acerca do protocolo de pesquisa, bem como dos objetivos, métodos e etapas do estudo. Após tais esclarecimentos, todos assinaram o termo de consentimento (Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Anexo C) por escrito ou por digitais impressas quando o voluntário não sabia assinar.

3.1.2 Recrutamento – fluxograma

Os critérios de idade e anos de escolaridade utilizados para a definição dos três grupos foram:

- a) idade – os voluntários adultos jovens deveriam ter entre 21 e 37 anos, enquanto os voluntários idosos deveriam ter idade acima de 60 anos.
- b) escolaridade – todos os voluntários de baixa escolaridade deveriam ter seis anos ou menos de escolaridade ou deveriam ser analfabetos; e todos os voluntários de alta escolaridade deveriam ter mais de 15 anos de escolaridade.

Os locais para recrutamento dos voluntários foram: na própria comunidade do HC-FMUSP, no setor de Odontologia da USP (por meio de divulgação no Portal da Terceira Idade) no bairro de Perdizes, zona oeste de São Paulo, e em diferentes CIEJAs da região metropolitana de São Paulo, em especial no CIEJA de Santo Amaro.

Embora Thirion et al. (2007) e Desmond & Glover (2002) mostraram que, em experimentos usando modelos de efeitos randômicos conservadores, o tamanho amostral deve ser igual a 20 (poder de 80% com limiar de aproximadamente 0,05) para pesquisas usando a técnica de RMf, os resultados obtidos pelo fMRIPower⁴ na análise realizada em um grupo de indivíduos saudáveis e para as áreas de interesse da tarefa mostraram-se significativas com n maior ou igual a 15.

A Figura 12 apresenta o fluxograma dos sujeitos quanto aos critérios de inclusão e exclusão.

⁴ fmripower.org

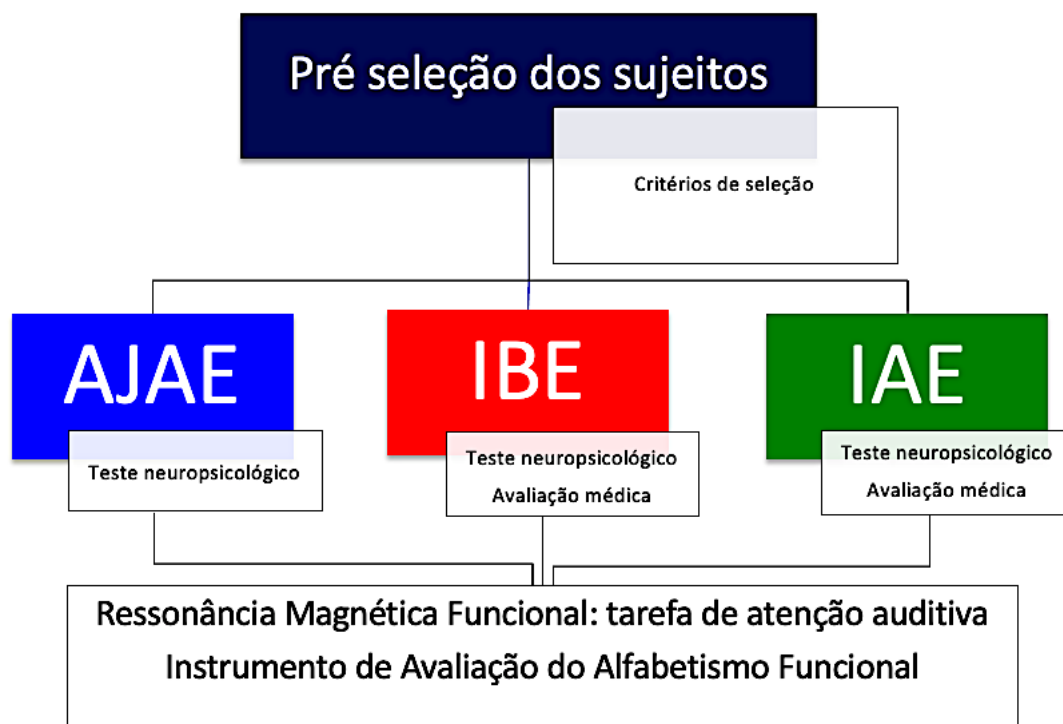


Figura 12 – Fluxograma dos sujeitos da pesquisa
Fonte: Presente estudo (2021).

A equipe de pesquisadores envolvida neste projeto entrou em contato com os voluntários pessoalmente, por telefone ou por e-mail e solicitou as informações essenciais para o estudo: idade, escolaridade, outras formas de contato e se havia interesse em participar da pesquisa. Após esse primeiro contato, foi feito novo contato com aqueles que tinham interesse e que preenchiam os critérios de idade e escolaridade para esclarecimentos sobre o projeto, além de coleta de novas informações.

3.1.3 Critérios de inclusão

Além da idade e da escolaridade, os voluntários também preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- a) monolinguismo (português), uma vez que o bilinguismo influencia tanto a conectividade estrutural quanto a funcional (Sugiura, 2011);
- b) vida em comunidade;

- c) ausência de doenças que pudessem impactar nas funções gerais cognitivas, bem como estabilidade do ponto de vista de saúde.

3.1.4 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram:

- a) *score* inferior a 24 para os grupos de alta escolaridade e *score* inferior a 12 para o grupo de baixa escolaridade no teste neuropsicológico MoCA, teste de rastreio do funcionamento cognitivo geral (Cesar et al., 2019);
- b) presença de sintomas depressivos clinicamente significantes pelo risco de participação insuficiente nas atividades e pela interferência dessa condição nos testes neuropsicológicos, conforme descrito no item 3.1.5;
- c) uso de tratamentos com drogas que atuam no sistema nervoso central (hipnóticos, anticonvulsivantes, estabilizadores de humor, neurolépticos) durante o período da pesquisa;
- d) diagnóstico para déficit visual acima de seis graus positivos e/ou negativos (em virtude dos graus das lentes para óculos compatíveis com ressonância magnética disponíveis no InRad);
- e) achados de alteração estrutural nas imagens de ressonância magnética, mesmo que assintomáticos;
- f) identificação de histórico de fracasso escolar por meio de anamnese e questionário semiestruturado desenvolvido especificamente para este fim (Anexo D);
- g) identificação de histórico de etilismo, conforme também descrito no item 3.1.5;
- h) diagnóstico (*score* maior que dez pontos) para déficit auditivo identificado com o uso do Questionnaire Hearing Handicap Inventory for the Elderly – Screening version (HHIE-S).

Os critérios “b”, “g” e “h” foram aplicados apenas para os grupos de idosos.

3.1.5 Avaliação clínica

A avaliação clínica foi realizada em ambos os grupos de idosos (alta e baixa escolaridade) pela médica A.L.V.S.F., com especialização em Neurologia pela Santa Casa de São Paulo e sete anos de experiência. Todas as escalas descritas nesta seção foram aplicadas pela mesma avaliadora.

Foi aplicado também o questionário Hearing Handicap Inventory for the Elderly – Screening version (HHIE-S) (Anexo E), tomando como base o estudo da sensibilidade e especificidade (2009) para a avaliação da acurácia auditiva, que é característica importante no presente estudo.

O questionário HHIE-S é um instrumento de triagem auditiva com alto grau de especificidade e sensibilidade na identificação de perdas auditivas, composto por dez perguntas, dividido em duas escalas (escala social/situacional e escala emocional, cada uma com cinco itens) (Rosis et al., 2009).

As perguntas foram lidas para os voluntários idosos de ambos os grupos (IBE e IAE), que deveriam escolher apenas uma resposta para cada item: sim (quatro pontos), algumas vezes (dois pontos) ou não (zero ponto). O *score* total varia entre zero e 40 e é dividido em três categorias, sendo elas: sem percepção do *handicap* (zero a nove pontos); percepção leve a moderada (dez a 23 pontos) e percepção significativa do *handicap* (24 a 40).

Com o objetivo de avaliar a saúde geral dos grupos de idosos, foram usados questionários de antecedentes pessoais, incluindo questões específicas para mulheres e sobre tabagismo e antecedentes familiares neuropsiquiátricos (Anexo F). Além dos questionários citados anteriormente, foi avaliado o uso de medicamentos de uso contínuo e de uso esporádico; para os medicamentos de uso contínuo, foram aplicadas as seguintes questões: nome do medicamento, período do tratamento e outras (Anexo F).

A existência ou não de depressão foi avaliada com a escala Geriatric Depression Scale (GDS), versão 15 itens. Foram excluídos idosos com seis pontos ou mais. A GDS foi escolhida por ser uma escala com questões simples de cotação dicotômica e que podem ser lidas pelo examinador e

respondidas com facilidade por analfabetos (Anexo F) (Almeida & Almeida, 1999).

Para a avaliação de abuso e dependência de álcool, foi utilizado o instrumento de detecção de problemas relacionados ao uso do álcool (AUDIT) (Saunders, 1993; Mendez, 1999). O instrumento é composto por dez questões com respostas dicotômicas, e indivíduos com duas ou mais respostas positivas foram excluídos do estudo (Anexo F).

Entre o grupo de adultos jovens, todos os voluntários incluídos eram saudáveis e, durante as avaliações, não faziam uso de nenhum medicamento de atuação no sistema nervoso central.

3.2 Questionários

3.2.1 Dados pessoais

Os dados pessoais dos voluntários, tais como idade, escolaridade, endereço, fluência em outra língua além da língua nativa (e, em caso afirmativo, idade do início dos estudos), dentre outras informações, foram adquiridos por meio de uma ficha estruturada (Anexo G). Já informações relacionadas à segurança em ressonância magnética, tais como presença no corpo de materiais e/ou dispositivos que os impedissem de participar em exame de RM ou que prejudicassem a análise das imagens, foram obtidas por meio de um questionário padronizado de segurança do InRad (Anexo H). A ficha de dados pessoais foi preenchida por um dos pesquisadores deste estudo, enquanto o questionário de segurança padronizado foi aplicado pela equipe de enfermagem do Instituto de Radiologia.

A escolaridade, a idade, a fluência em outra língua e a possibilidade de período residido fora do Brasil tiveram a finalidade de dimensionar as variáveis idade e escolaridade, fundamentais para este estudo, bem como a garantia de que todos os voluntários eram monolíngues. Foi usado como critério de exclusão para monolingüismo o voluntário ter adquirido uma segunda língua

antes dos sete anos de idade (Flory & Souza, 2009; Ferreira et al., 2019) ou ter residido fora do Brasil, independentemente do tempo.

3.2.2 Classificação socioeconômica

A classificação socioeconômica foi realizada segundo o critério de classificação da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME) (Anexo I). O questionário é formado por nove itens de conforto doméstico e pela informação, também fornecida pelo voluntário, da escolaridade do(a) chefe da família. Para cada item, o voluntário informou as quantidades existentes em sua residência. Devido à alta variabilidade do nível de escolaridade entre os grupos, a própria pesquisadora preencheu a quantidade de itens domésticos para cada um dos voluntários, procurando manter o padrão no estudo.

Apesar de as populações participantes deste estudo apresentarem elevada variação quanto à classificação socioeconômica, procurou-se realizar a comparação entre os três grupos (AJAE, IBE e IAE) e caracterizá-los de acordo com as cinco classes socioeconômicas (A, B, C, D e E). Com esta caracterização, tem-se a intenção de avaliar, a posteriori, a possível variável de confusão em função da não homogeneidade socioeconômica dos grupos.

Todos os participantes tiveram seus questionários preenchidos e foram classificados de acordo com cinco classes econômicas: A, B, C, D e E, cujos scores para cada item doméstico estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4 – Fatores de ponderação dos itens domésticos pela ponderação ABIPEME

Itens domésticos	0	1	2	3	4	5	mais que 6
Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo o do carro)	0	2	3	5	6	8	9
Máquina de lavar roupa	0	8	8	8	8	8	8
Videocassete ou DVD	0	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	0	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com freezer	0	7	7	7	7	7	7

O cálculo do *score* é definido pela soma das respostas ponderadas (Tabelas 5 e 6) a dez itens – nove itens de conforto doméstico e um item que dependeu da escolaridade do(a) chefe da família.

Tabela 5 – Pontuação da escolaridade do(a) chefe de família pela ABIPEME

Escolaridade	Pontuação
Analfabeto/Primário incompleto	0
Primário completo/Ginasial incompleto	5
Ginasial completo/Colegial incompleto	10
Colegial completo/Superior incompleto	15
Superior Completo/	21

Tabela 6 – Scores socioeconômicos da ABIPEME

Classe	Pontuação
A	89 ou mais
B	59 a 88
C	35 a 58
D	20 a 34
E	0 a 19

3.2.3 Índice de lateralidade

Sabe-se que a linguagem é uma das funções cognitivas de maior lateralidade hemisférica, embora, como visto, diferentes estudos apontem para bilateralidade. Objetivando avaliar o índice de lateralidade dos participantes dos grupos (AJAE, IBE, IAE) e a consequente avaliação da homogeneidade desses grupos, fez-se uso do Inventário de Dominância Lateral de Edimburgo (Oldfield, 1971). Todos os participantes foram avaliados pelo Inventário e, devido à baixa escolaridade dos voluntários de um dos grupos deste estudo, a própria pesquisadora anotou as respostas, procurando manter padrão com todos os participantes.

O inventário é formado por 12 atividades (Anexo J), tais como varrer, comer e arremessar um objeto. Na sua aplicação, foi solicitado aos voluntários que escolhessem sua lateralidade de preferência: no caso de preferência absoluta, a pesquisadora marcou duas cruzes no referido lado; no caso de

preferência por algum lado (esquerdo ou direito), mas podendo utilizar o outro (direito ou esquerdo), foi marcada uma cruz no lado de preferência; e, no caso de não preferência, a pesquisadora marcou uma cruz em cada um dos lados.

As informações obtidas pelo inventário de lateralidade foram compiladas e, para se obter o IL, utilizou-se a fórmula apresentada a seguir:

$$IL = \frac{(D - E)}{(D + E)}$$

Nessa fórmula, D é o somatório dos pontos referentes a atividades preferencialmente realizadas com a mão (ou olho) esquerda(o); E é o somatório de pontos referentes a atividades preferencialmente realizadas com a mão (ou olho) esquerda(o); e IL é o índice de lateralidade. A partir dos resultados obtidos, os voluntários foram classificados como destros (IL maior do que 0) ou canhotos (IL menor do que 0).

A partir dos resultados obtidos, realizou-se avaliação da dispersão do índice de lateralidade entre os grupos AJAE, IBE e IAE.

3.2.4 Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS)

A Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS) (Zuardi & Karniol, 1981) é composta por 16 itens com dois estados emocionais opostos, como, por exemplo, alegre-triste. Após a coleta de imagens de RMf dos pilotos deste estudo (entre março de 2015 e julho de 2015), observou-se que os voluntários com baixa escolaridade tinham elevada dificuldade no entendimento de algumas palavras (listadas na Tabela 7, coluna à esquerda), no preenchimento da graduação da escala ou mesmo na leitura dos itens que compunham o questionário.

O estudo de Guimarães et al. (1998) observou que o preenchimento da VAMS sem o treinamento prévio implicou em uma distribuição de scores concentrada nas extremidades. O treinamento prévio minimiza o “erro de interpretações das informações escritas”, e a distribuição aproxima-se da

curva normal (Guimarães, 1998), aumentando a confiabilidade dos resultados obtidos.

Outros estudos mostram também que o baixo nível educacional é fator preditor significativo de pouca habilidade com números e grandezas matemáticas (Bruine de Bruin & Carman, 2012; Johnson et al., 2013). Isto pode levar a dificuldades de se realizar avaliações em termos quantitativos, como é o caso das percepções de risco, por exemplo, implicando no uso excessivo da percentagem de 50% (Johnson et al., 2013) como medida. Portanto, com o objetivo de que todos os estados emocionais que fazem parte dos questionários VAMS fossem compreendidos por todos os participantes, foi elaborada uma tabela (Tabela 7) de relação entre seis estados emocionais, a saber:

Tabela 7 – Tabela de equivalência entre estados emocionais padronizados dos questionários VAMS e os estados usados no presente estudo

Estado emocional padronizado	Estado emocional equivalente usado no presente estudo
Apático	Sem interesse
Perspícaz	Raciocínio fácil**
Hostil	Irritado
Amistoso	Amigável*
Retraído	Querendo ficar sozinho
Sociável	Querendo ficar com as pessoas*

*Com equivalência no dicionário Houaiss (2015); **no questionário VAMS, o estado emocional oposto a “perspícaz” é “raciocínio difícil”.

Devido à diferença do nível de escolaridade entre os grupos de alta e baixa escolaridade, a pesquisadora deste estudo conduziu o preenchimento desses questionários para todos os voluntários participantes da pesquisa. Para tanto, fez uso de uma escala adaptada para este estudo para todos os itens com o objetivo de manter a homogeneidade entre todos os participantes (Figuras 13a e 13b).

a) I.D.: H:h.....min DATA:/...../..... b) I.D.: H:h.....min DATA:/...../.....

V A M S – PRÉ

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

ALERTA					
CALMO					
FORTE					
CONFUSO					
ÁGIL					
APÁTICO					
SATISFEITO					
PREOCUPADO					
RACIOCÍNIO DIFÍCIL TENSO					
ATENTO					
INCAPAZ					
ALEGRE					
HOSTIL					
INTERESSADO					
RETRAÍDO					

V A M S – PÓS

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

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

Figura 13 – Formulários da Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS) usados nesta tese: a) VAMS pré; b) VAM pós.

Para cada um dos 16 itens que compõem a VAMS, foram realizadas as medidas da distância entre a extremidade esquerda e a marcação realizada pela pesquisadora na linha de 10 cm de comprimento. O valor ponderado dos itens das linhas quatro (confuso-com ideias claras), seis (apático-dinâmico), oito (preocupado-tranquilo), nove (raciocínio difícil-perspicaz), dez (tenso-relaxado), doze (incapaz-capaz), quatorze (hostil-amistoso) e dezesseis (retraído-sociável) foi computado pela seguinte equação matemática:

$$\text{Valor ponderado} - 10 - \text{medida obtida (em cm)}$$

Já para os itens das linhas um (alerta-sonolento), dois (calmo-agitado), três (forte-fraco), cinco (ágil-desajeitado), sete (satisfeito-insatisfeito), onze (atento-distraído), treze (alegre-triste) e quinze (interessado-desinteressado), o valor foi computado pela seguinte igualdade matemática:

$$\text{Valor ponderado} - \text{medida obtida (em cm)}$$

Cabe aqui ressaltar que, em função da utilização de palavras (ou expressões) diferentes daquelas padronizadas, foram feitas análises isoladas para cada um dos 16 itens que compõem a VAMS.

Com os resultados obtidos dos valores ponderados para cada item de cada um dos voluntários, foi realizada análise isolada da diferença (delta) entre o VAMS pós (depois da realização do exame) e o VAMS pré (antes da realização do exame) para cada um dos 16 itens. Em seguida, realizou-se a avaliação da dispersão e o cálculo das medidas de tendência central dos *scores* por grupo: AJAE, IBE e IAE.

3.3 Testes neuropsicológicos

A aplicação dos testes neuropsicológicos e de linguagem teve duração média de 2 h e foi supervisionada pela neuropsicóloga K.L., doutora em Ciências pela FMUSP com 21 anos de experiência e com expertise em distúrbios de desenvolvimento.

Tal aplicação foi realizada nos voluntários de todos os grupos, e, para efeito de aleatoriedade, foram criadas duas listas (A e B) (Anexo K) de sequências de aplicação dos testes; todos os voluntários receberam devolutiva, por e-mail ou pessoalmente, conforme formulário não padronizado (Anexo L) desenvolvido pela equipe de pesquisadores envolvidos neste projeto. Quando se observou algum resultado fora do esperado, o voluntário foi chamado para nova avaliação de alguns testes e/ou encaminhado para o serviço de psicologia da Faculdade Mackenzie ou para o grupo de Neurologia Cognitiva da USP.

A seleção dos testes usados nesta pesquisa foi previamente elaborada pelos seguintes pesquisadores colaboradores desta pesquisa: J.M. (Universidade de Toronto), L.L.M. (*in memoriam*) (Universidade de São Paulo) e K.L. (Universidade Federal do ABC).

Os testes de avaliação neuropsicológica podem ser divididos em dois grupos, a saber (Tabela 8):

- Avaliação do funcionamento cognitivo geral (em cinza-claro);

- Avaliação de características de linguagem (sem marcação).

Tabela 8 – Testes neuropsicológicos (funcionamento cognitivo geral e características relacionadas com a linguagem) e a correspondente principal característica avaliada

Teste	Principal característica avaliada
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Rastreo de funcionamento cognitivo geral
Matrizes progressivas de RAVEN (RAVEN)	Inteligência geral
Rey auditory – verbal learning test (RAVLT)	Memória e aprendizagem verbal
The Rey-Osterrieth Complex Figure (Figuras Complexas de Rey)	Percepção visual, memória visual imediata e funções executivas
Victoria Stroop Test (VST)	Velocidade de processamento, atenção e funções executivas
Trail Making Test – Delis-Kaplan Executive Function System (D-KEFS)	Funções executivas e atenção
Códigos e Símbolos da bateria Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS – III)	Velocidade de processamento e atenção e Dígitos (ordem direta e inversa) (memória de trabalho)
Leitura de letras, palavras e pseudopalavras do Evaluation Tests of Reading Processes (PROLEC)	Nível de leitura
Brazilian Children’s Test of Pseudoword Repetition (BCPR)	Linguagem e processamento fonológico
Phonological Awareness: Instrument of Sequential Assessment (CONFIAS)	Testes de identificação de sílabas, produção de palavras e rimas, exclusão e transposição de fonemas (linguagem e processamento fonológico)
Peabody Picture Vocabulary Test Computerized (PPVT)	Vocabulário receptivo e memória semântica
The Boston Naming Test – versão reduzida (BNT-versão reduzida)	Vocabulário expressivo, memória semântica e fluência verbal
Teste de Fluência Verbal (VF)	Vocabulário e fluência verbal para palavras dele grupo fonêmico e funções executivas e fluência verbal para palavras dele grupo semântico
Camel and Cactus (CCT)	Linguagem e processamento semântico

Um vez que o objetivo foi verificar se os sujeitos participantes da pesquisa tinham desempenho cognitivo esperado para o seu grupo, utilizou-se apenas o teste MoCA para triagem do funcionamento cognitivo geral.

O MoCA é um teste neuropsicológico que requer cerca de 15 minutos para ser realizado e avalia vários domínios cognitivos, tais como: funções executivas, visuoespaciais e percepção visual, nomeação de animais, memória semântica, memória de trabalho, cálculo, atenção, linguagem e fluência verbal, abstração, orientação temporal e espacial, memória verbal imediata e evocação tardia. Foi desenvolvido para identificar comprometimento cognitivo leve (CCL), com *score* de corte de 26 pontos (em um total de 30 pontos), e mostrou-se uma excelente ferramenta de rastreio do Comprometimento Cognitivo Leve (CCL) e da Doença de Alzheimer (DA) (Pinto, 2019), devido à maior acurácia quando comparado ao Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (Cesar et al., 2019) e devido à sua validação para a população brasileira realizada no estudo de Cesar et al. (2019), que ponderou o *score* para diferentes níveis de idade e escolaridade.

3.4 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)

O pesquisador voluntário L.C.L. foi treinado previamente pela equipe de pesquisadores da Ação Educativa (R.C. e L.R.), aplicou o INAF em todos os voluntários e realizou a tabulação de todas as respostas. O processamento estatístico das respostas foi realizado pela Ação Educativa e pelo estatístico C.A.H.C., que é o responsável pelo processamento dos dados do INAF desde a implementação da metodologia de teoria de resposta ao item (TRI). Para tanto, os dados dos voluntários desta pesquisa foram analisados com todo o banco de dados já avaliado pelo INAF nos últimos cinco anos, sendo adotada somente a proficiência combinada (proficiência em letramento e proficiência em numeramento) como referência para as análises de neuroimagem.

O instrumento foi cedido para uso exclusivo nesta tese para aplicação em seus voluntários.

3.5 Ressonância magnética

3.5.1 Equipamento

A avaliação de todos os voluntários foi realizada no Instituto de Radiologia (InRad) do HC-FMUSP, utilizando-se equipamento de ressonância magnética (RM) de 3.0 T (Achieva, Phillips Medical Systems, Netherlands), bobina receptora de 8 canais dedicada para crânio e com a mesma versão de software de operação (Release 3.2.3.2). O aparelho teve seu comportamento aferido pelo controle de qualidade do HC-FMUSP durante a realização do experimento.

3.5.2 Posicionamento dos voluntários

Com o objetivo de obter melhor qualidade das imagens adquiridas, utilizaram-se os seguintes procedimentos em todos os voluntários:

- a) colocação de duas fitas adesivas levemente fixadas envolvendo a cabeça do voluntário e o fone de ouvido, que levava os estímulos auditivos;
- b) colocação de dois coxins, um em cada lado da cabeça do voluntário, para fixação da cabeça.

3.5.3 Realização dos exames de RM

Durante todo o período de realização do exame de ressonância magnética, os voluntários foram acompanhados pela pesquisadora deste estudo. Para cada voluntário, foram adquiridas imagens estruturais e funcionais do encéfalo, sendo que todos foram lembrados diversas vezes da importância de não realizar movimentos com a cabeça.

3.5.3.1 Ressonância magnética estrutural

Com o objetivo de excluir possíveis alterações na anatomia das estruturas cerebrais, foram realizadas as seguintes sequências estruturais:

- a) sequência de pulso para obtenção de imagens de planejamento *gradiente de ecos*: três planos, com cinco cortes cada um; tempo de repetição (TR) de 9,8 s; tempo de eco (TE) de 4,6 s; tempo total da sequência (t) 19 s; matriz 256x128; espessura de 5 mm; e espaçamento de 1 mm. Quando houve posicionamento inadequado do paciente, este foi reposicionado;
- b) sequência de pulso para obtenção de imagens de planejamento *fast spin echo*: plano sagital; TR de 4,5 s; TE de 1,6 s; matriz 256x128; espessura de 5 mm; espaçamento de 1 mm; dez níveis, incluindo apenas as porções medianas e paramedianas, até o limite lateral dos núcleos da base, t = 0,3 s. O localizador coronal ou axial foi orientado no eixo de maior desvio em relação ao posicionamento ideal. Tal sequência permitiu a adequada identificação das comissuras anterior e posterior no corte mediano;
- c) sequência de pulso para obtenção de imagens 3DT1: plano axial; TR de 7,0 ms; TE de 3,2 ms; campo de aquisição (FOV) 230x183x140 mm; espessura de 60 mm; ângulo de *flip* = 8 graus;
- d) sequência de pulso para obtenção de imagens *Fluid-Attenuated Recovery*: plano axial, com TR de 11000 ms; TE de 130 ms, TE de 130 s; FOV = 230x183x140 mm; *gap* = 0,5 mm; *slices* = 28; espessura de 4,5 mm; e *voxel* 0,65x0,86x4,5 mm, para identificação de lesões no parênquima encefálico, bem como para avaliação e quantificação das alterações na substância branca.

As imagens estruturais da sequência FLAIR e 3DT1 foram analisadas por inspeção visual de um neurorradiologista, E.A.Jr., com mais de 20 anos

de experiência e certificado pelo Colégio Brasileiro de Radiologia, por meio do programa FSLView⁵.

3.5.3.2 Paradigma – tarefa de linguagem: atenção auditiva com resposta motora

O paradigma foi desenvolvido buscando-se a comparação entre língua nativa (LN) e língua desconhecida (LD) e objetivando-se isolar os componentes da percepção auditiva, atenção simples (não específica) à resposta motora. Desta maneira, este paradigma permite avaliar a variabilidade nas três principais redes de linguagem: rede dorsal (DS), rede ventral (VS) e rede de controle frontoparietal (FPC). Tal desenho permite diferenciá-las de forma otimizada. A tarefa pode ser facilmente explicada e, ao mesmo tempo, é um tanto desafiadora de se realizar para todos os participantes. Além disto, utiliza um único conjunto de instruções de tarefas.

O monitoramento de palavras é comumente utilizado em estudos de psicolinguística e requer atenção e vigilância constantes. O paradigma desenvolvido tem menor diferença da modulação da atenção auditiva simples entre os componentes principais da tarefa (LD e LN). Entretanto, este monitoramento se torna mais fácil na condição LN devido ao papel da predição e indica o envolvimento seletivo de regiões cerebrais envolvidas no processamento do conteúdo semântico da linguagem, especialmente o fluxo ventral. Já executar a mesma tarefa em LD deve exigir maior envolvimento do processamento fonológico e recursos adicionais de atenção, uma vez que os participantes terão que usar exclusivamente a capacidade de monitoramento do conteúdo acústico do sinal, pois não podem fazer uso da previsão semântica.

Buscando atender os objetivos descritos anteriormente, o grupo de pesquisadores envolvidos neste estudo desenvolveu um paradigma usando tarefa de atenção auditiva com três diferentes condições (LN, LD e BL), sendo duas condições ativas (LN e LD) e uma condição *baseline* (BL).

O desenho experimental teve um total de 20 blocos, com 30 s de

⁵ FMRIB, *Analysis Group*, Oxford, UK, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>

duração cada um, alternando entre as três diferentes condições (Figura 14). A condição LN é dada por áudios de trechos de um único texto na língua nativa – português – de todos os participantes, e a condição LD é dada por áudios dos mesmos trechos do texto traduzidos para uma língua desconhecida – japonês. A condição BL, que antecedeu todas as condições ativas, é dada por silêncio acrescida de tons senoidais simples ($f = 1056$ Hz; valor de pico = 0,5 dB; tempos de subida e de descida iguais a 0,038 s); e duração de 1 s cada.

As condições LN, LD e BL foram apresentadas em uma sequência pseudoaleatória (conhecida pelos pesquisadores, porém desconhecida pelos participantes da pesquisa), e cada uma foi precedida por uma palavra-alvo, no caso das condições LN e LD, ou tom-alvo, no caso da condição BL. Tal palavra-alvo ou tom-alvo deveria ser identificado pelo voluntário durante a apresentação das condições ativas ou da condição *baseline* respectivamente. Dessa forma, os voluntários deveriam apertar um botão de resposta única (Zurc & Zurc, São Paulo, Brasil), mantido em sua mão esquerda, sempre que identificassem as palavras-alvo ao longo dos áudios das condições LN e LD ou o tom-alvo apresentado ao longo da condição BL. Embora a quantidade total de palavras nos blocos das condições LN e LD fosse diferente, mesmo para os trechos correspondentes nas duas línguas, a quantidade de palavras-alvo em LN e LD foi idêntica para os trechos correspondentes e variou entre um e quatro. Para fins de balanceamento da resposta motora, a quantidade de tons senoidais em cada bloco da condição *baseline* também variou entre um e quatro. Ressalta-se que a palavra-alvo em cada língua (nativa e desconhecida) sempre se manteve a mesma em todos os blocos de condição ativa e era correspondente nas duas línguas.

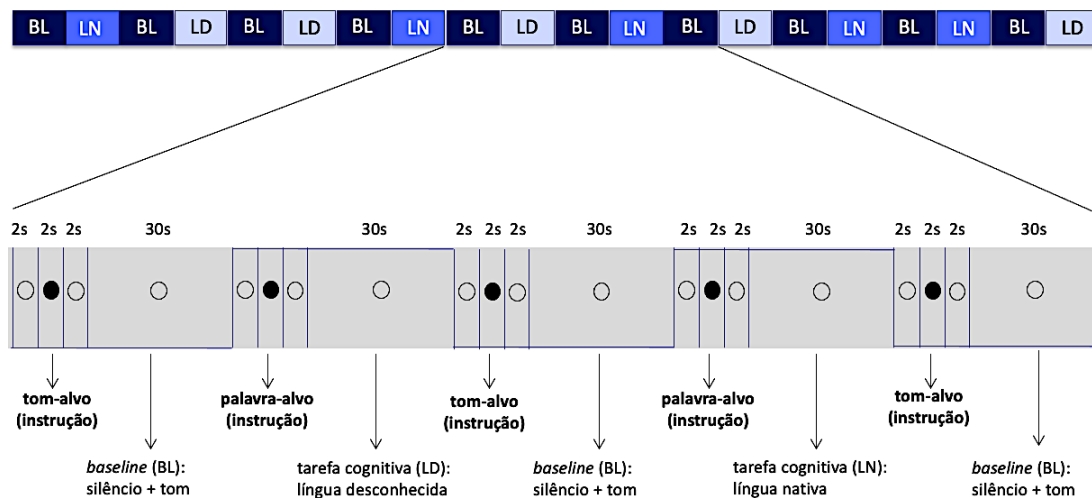


Figura 14 – Desenho em bloco: 20 blocos de 30 s cada e intervalo entre blocos de 6 s
 Fonte: Presente estudo (2021).

As condições LN e LD totalizaram dez blocos, sendo cinco blocos de cada condição, enquanto a condição BL totalizou dez blocos. Cada bloco, das três condições, foi precedido por intervalos com duração igual a 6 s. Esses intervalos foram divididos da seguinte forma: 2 s de apresentação do círculo preto vazado, sem nenhum áudio associado; seguidos de 2 s de apresentação de círculo preto cheio associado a áudios das palavras-alvo (quando precediam as condições ativas) ou tom-alvo senoidal (quando precedia a condição *baseline*); e, por fim, mais 2 s de apresentação do círculo preto vazado sem nenhum áudio associado (Figura 14). O círculo preto cheio teve o objetivo de chamar a atenção do voluntário para a palavra-alvo (ou para o tom-alvo) apresentada ao voluntário pelo fone de ouvido (Figura 14). A duração total da coleta de dados foi de 12 minutos e 10 segundos.

Os estímulos auditivos e as imagens projetadas (círculos pretos vazados ou preenchidos) na tela foram gerados por meio do software e-Prime (versão 1.1, Psychology Software Tools, Sharpsburg, EUA). Além dos estímulos, esse software foi utilizado para a aquisição dos dados comportamentais (resposta motora) da tarefa de atenção auditiva.

Para a apresentação dos estímulos visuais, utilizou-se um projetor multimídia instalado na sala de comandos, cuja projeção chegava a uma tela de material não ferromagnético instalada no interior da sala do magneto da

RM. Os estímulos projetados nessa tela foram observados pelos voluntários por um jogo de espelhos fixado na estrutura da bobina de crânio, e durante todo o experimento os voluntários permaneceram com os olhos fixos na tela de projeção.

Os áudios chegaram até os sujeitos por meio de sistemas de amplificação, de transdutores e de *headphones* com alta atenuação, bem como por meio de caixas de som instaladas no console de RM. Estes equipamentos foram construídos e adaptados para o ambiente de ressonância magnética (Zurc & Zurc, São Paulo, Brasil).

Desta maneira, utilizou-se a comparação entre a língua nativa, LN, em que há o processamento fonológico e semântico, e a língua desconhecida, LD, em que ocorre o processamento fonológico abstrato, em especial a comparação LD>LN; já a condição BL teve o objetivo de garantir o controle da resposta motora, uma vez que o foco era a identificação das ativações cerebrais decorrentes da tarefa de atenção auditiva nos blocos de condição ativa (LN ou LD).

Textos, áudios e sistema de som utilizados no paradigma

A língua desconhecida foi escolhida como condição LD pelo fato de que seus sons não são familiares para a maioria dos brasileiros, permitindo a comparação dos padrões de ativação nessas duas condições (LN e LD).

O texto na língua nativa foi retirado da revista Nova Escola nº 180 (Anexo M), e os trechos do texto usados foram balanceados do ponto de vista da simplicidade de vocabulário, bem como do ponto de vista semântico e lexical por duas profissionais (L.L.M. [*in memoriam*] e S.M.A.) experientes em neurolinguística, linguagem e processamento computacional da língua nativa (com mais de 15 anos de experiência).

Todos os áudios utilizados no paradigma foram gravados em um estúdio profissional (Universidade Braz Cubas, Mogi das Cruzes, Brasil) e testados com diferentes locutoras com o objetivo de avaliar a locução que melhor se adaptasse ao experimento. Para tanto, realizaram-se testes

equivalentes ao paradigma com as três diferentes locuções realizadas com entonação neutra e optou-se pela 3ª locutora (N.M., professora de educação infantil em língua japonesa), devido à melhor adequação tonal com o ambiente do exame no qual os voluntários estariam expostos.

Para a realização da padronização e do balanceamento temporal dos trechos de áudio de forma que todos os trechos tivessem 30 s de duração cada, bem como para o ajuste da intensidade tonal da fala, foi utilizado o software Audacity (versão 2.1.3, Audacity Team, Pittsburg, EUA). Para a validação dos áudios e do paradigma final, foram realizados testes-piloto com seis voluntários no mesmo equipamento de Ressonância Magnética funcional que posteriormente seria utilizado no experimento. Os dados desses seis voluntários não fizeram parte da amostra final deste estudo.

A seguir, é apresentado um dos trechos de cada uma das condições ativas:

Condição ativa: Língua nativa (LN)

Para produzir muitas das coisas do nosso dia a dia, precisa-se de muita água. Desde o guardanapo que você passou pela boca, até o combustível do seu carro, que também contém a substância. Usando uma expressão que tem a ver com o tema, seria “chover no molhado” dizer que a água é essencial para a nossa vida. A nossa própria sobrevivência fica comprometida sem ela em grande quantidade e com boa qualidade. Também ficam comprometidos o desenvolvimento econômico-social e a nossa rotina. Só existimos porque há água na Terra.

Condição ativa: Língua desconhecida (LD)

Mainiti no niizuni awase iroirona monowo seisan suru tameniwa, takusanno mizu ga hitsuyoudesu. Nafukin kara, kuruma no nenryou made, subete kono busshitsuga fukumarete iru. “Ame wa nureru” towa atarimaeno youni, mizu wa watashitaino seikatsuni kakasu kotoga dekinainodesu. Mata keizai shakai no hatten to nitijyoutekini komitto shiteiru. Watashitaino ikite irarerunowa mizu ga tikyuuu ni arukarade aru.

3.5.3.3 Programação da sequência de RMf e ajuste do gradiente

Os volumes do cérebro inteiro foram adquiridos usando sequências EPI *soft tone*, fator de 3,7 do *slew rate*. Por se tratar de estímulos auditivos, optou-se pelo ajuste de redução máxima de ruído da sequência de pulso *soft tone* (Rondinoni et al., 2013). Apesar de resultar em artefatos mais visíveis nas imagens, em especial no córtex frontal e no cerebelo, a utilização desta opção

levou à redução de 12dB (cerca de 74%) no ruído durante a aquisição das imagens (Rondinoni et al., 2013; Wyss, 2018), condição importante para uma tarefa de atenção auditiva. A aquisição EPI utilizou os seguintes parâmetros: TR = 2 s, TE = 30 ms, FOV = 240x240x139 mm, volume do *voxel* = 3.0x3.0x4.0 mm³, 31 fatias, 0,5 mm gap, matriz = 3x3x4 mm e 365 volumes.

3.5.3.4 Treino do paradigma

Os participantes foram treinados antes de entrar na ressonância magnética em tarefa análoga à do paradigma (tarefa de atenção auditiva com resposta motora), usando computador portátil em uma sala reservada destinada às pesquisas. O tempo de treino variou entre os voluntários de 8 a 20 min, porém manteve-se o padrão na sequência de apresentação e na duração dos estímulos. As instruções e os procedimentos usados durante o treino foram padronizados, e ele sempre foi realizado pela mesma pesquisadora. Os participantes foram também instruídos a prestarem muita atenção aos áudios, pois as palavras-alvo ou os tons-alvo poderiam aparecer uma vez ou mais e a qualquer momento.

Durante o treino, os trechos de texto apresentados aos voluntários foram diferentes dos apresentados durante as coletas de imagens, porém retirados do mesmo texto, e foi informado aos participantes que os áudios, bem como as palavras-alvo que os precediam, seriam “na nossa língua” (LN) ou em uma “outra língua” (LD).

Do total de oito trechos gravados de cada uma das condições (LN e LD), cinco foram utilizados para o paradigma durante a aquisição das imagens e três foram usados para o treinamento dos voluntários, mudando-se apenas as palavras-alvo, que também foram correspondentes: “mundo” para LN e “sekai” para LD. As palavras-alvo, tanto do treino quanto do paradigma, também foram gravadas pela mesma locutora.

3.6 Análise dos dados

3.6.1 Amostra, questionários e testes neuropsicológicos

Para as análises estatísticas da amostra, dos dados obtidos nos questionários e dos testes neuropsicológicos, utilizou-se a linguagem de programação R (versão 3.6.3, R Foundation for Statistical Computing, Nova Zelândia). Com o objetivo de descrever os resultados por grupos, foram usados a média e o desvio-padrão da média de cada grupo. Inicialmente, foi usado o teste Shapiro-Wilk para avaliar o comportamento dos dados em relação à sua normalidade.

Na comparação entre dois grupos (AJAE vs. IAE ou IBE vs. IAE) e para variáveis contínuas e paramétricas, usou-se o teste *t de Student* para comparar as médias entre os grupos quando as amostras eram independentes ou pareadas; e para amostras não paramétricas, foi utilizado o teste Wilcoxon-Mann-Whitney. Para as variáveis discretas (risco para depressão e classificação socioeconômica), foi usado do teste Chi-quadrado para comparação entre os grupos.

Para a comparação entre os três grupos, foi utilizada a ANOVA. Para os testes neuropsicológicos, covariados pelo INAF (proficiência combinada), foi utilizada a ANCOVA, seguida pelo teste *post hoc*, com correção de Bonferroni. E para as amostras não paramétricas, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis, seguido pelo teste *post hoc* com correção de Bonferroni.

Em todas as análises, foi adotado o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.6.2 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)

Os *scores* de cada uma das proficiências (em letramento, em numeramento e combinada), para cada um dos voluntários, foram obtidos usando o modelo estatístico de Teoria de Resposta ao Item (TRI), já aplicado no INAF Brasil (Huaira-Contreras & Lima, 2012).

Para a visualização da distribuição da amostra, usou-se, além dos diagramas de caixa, o gráfico *scatter* no software Excel (versão 16.48, Microsoft, Seattle, EUA) para a representação dos scores obtidos na proficiência combinada em cada grupo.

3.6.3 Ressonância Magnética funcional (RMf)

3.6.3.1 Análise das respostas comportamentais na tarefa de atenção auditiva

Com os dados comportamentais obtidos na tarefa de atenção auditiva (paradigma de RMf), foram feitas duas análises:

- a) Análise dos tempos de reação dos acertos (alternativas válidas) para cada um dos três grupos e para cada uma das três condições;
- b) Análise da acurácia (alternativas válidas) e dos erros (erro por omissão e erro⁶), também para os três grupos.

Para a análise dos tempos, foram realizadas as seguintes etapas:

- I. Recálculo dos tempos de reação com o objetivo de concatenar os blocos na mesma série temporal;
- II. Geração do histograma completo do paradigma;
- III. Geração do histograma de cada uma das condições;
- IV. Definição do intervalo válido por meio de identificação visual do histograma e de aperto (do sujeito);
- V. Determinação dos tempos de corte para intervalos válidos – de até 2,5 s para mais ou para menos da maior incidência de apertos válidos;
- VI. Enumeração dos picos (maior incidência de voluntários próximo ao tempo de reação esperado) de cada um dos 20 blocos para realização do cálculo da média;

⁶ Erro por omissão: quando a palavra-alvo (ou tom-alvo) ocorreu e o voluntário não pressionou o botão dentro do intervalo definido como aceitável (no momento em que a resposta era esperada); erro: quando o voluntário pressionou o botão e não havia palavra-alvo ou tom-alvo.

- VII. Verificação da existência de apertos válidos do mesmo voluntário dentro do mesmo intervalo. Em caso positivo, eliminou-se a repetição e considerou-se resposta válida (aperto válido) a resposta mais próxima da média;
- VIII. Deslocamento das respostas válidas a partir do eixo de origem: subtração do tempo de reação da primeira resposta considerada válida (independentemente do grupo ao qual pertencia o voluntário) pelo tempo de reação de cada voluntário;
- IX. Geração de gráficos de cada condição.

Para a análise da acurácia, foi realizada a avaliação da porcentagem de acertos (respostas válidas) para cada condição e para cada grupo. A taxa mínima de acerto considerada aceitável (valor de corte) foi de 80% de média entre os blocos para cada voluntário para a condição ativa LN, independentemente do grupo ao qual o voluntário pertencia. A taxa de erro foi calculada pela relação entre o somatório de vezes que o voluntário apertou o botão indevidamente (erros) e o total de vezes em que o botão foi pressionado pelo mesmo voluntário (acertos + erros).

$$erro(\%) = \frac{\sum \text{erros}}{\sum (\text{acertos} + \text{erros})}$$

Já a taxa de erro por omissão foi determinada pela relação entre a diferença entre os acertos devidos e os acertos obtidos e o total de acertos devidos.

$$erro \text{ por omissão}(\%) = \frac{\text{acertos devidos} - \sum \text{acertos}}{\text{acertos devidos}}$$

Os desempenhos comportamentais foram analisados utilizando-se as médias de acerto para cada uma das três condições e para o paradigma inteiro, considerando todos os grupos, bem como cada grupo separadamente.

Para os erros, a análise foi feita apenas considerando cada grupo separadamente e para cada uma das três condições.

Para as análises estatísticas dos dados comportamentais, também utilizou-se a linguagem de programação R (versão 3.6.3, R Foundation for Statistical Computing, Nova Zelândia).

3.6.3.2 Análise das imagens de RMf

A análise das imagens foi realizada utilizando-se o software FMRIB's Software Library (FSL), versão 5.0.9⁷. Inicialmente, foi executado o pré-processamento das imagens geradas usando-se os seguintes procedimentos: correção de movimento, suavização espacial pelo uso de filtro Gaussiano de 5 mm para aumento da relação sinal-ruído, correção do tempo de aquisição entre fatias, remoção de *voxels* em estruturas extraencefálicas e filtro temporal passa-altas com tempo máximo de passagem de 100 s, com o objetivo de se controlar os limites de oscilação do sinal de ativação em resposta ao estímulo.

Com o objetivo de posterior análise de grupo (análise de segundo nível), a imagem funcional EPI de cada sujeito foi registrada no espaço padrão MNI 152 por meio da ferramenta de registro linear (FLIRT) do FSL. A transformação para o espaço MNI foi realizada após a transformação inicial da imagem funcional para sua respectiva imagem estrutural de alta resolução (3DT1).

Os mapas de ativação individual e análise de primeiro nível foram obtidos pelo uso do GLM, modelo linear generalizado, e foram analisadas as duas condições (LN e LD) utilizando-se a série temporal de cada *voxel*. A série temporal foi obtida por meio da convolução da função estímulo com a função da resposta hemodinâmica canônica dada pela função Gamma (tempo para o pico de 6 s e desvio-padrão de 3 s). Ainda em primeiro nível de análise, as diferenças entre as médias de sinal entre as duas condições experimentais de

⁷ Oxford Centre for Functional Magnetic Resonance of Brain [FMRIB], Analysis Group, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>, Oxford, Reino Unido.

interesse foram avaliadas utilizando-se os seguintes contrastes: LN>LD e LD>LN.

Na análise de segundo nível, as imagens de cada um dos sujeitos, relacionadas a cada um dos contrastes de primeiro nível, foram analisadas utilizando-se teste *t de Student* para uma amostra com o objetivo de se produzir mapas de ativação de cada grupo (AJAE, IBE, IAE).

Nas análises de grupo, considerou-se a variabilidade entre os sujeitos, utilizando-se a ferramenta FMRIB's Local Analysis of Mixed Effects (FLAME) e possibilitando, assim, a generalização dos resultados não só para a amostra do estudo como para toda a população. Ainda na análise de grupo, foram considerados significativos os *clusters* compostos por *voxels* resultantes do limiar de corte "*Z score*" = 3,1 e corrigidos para comparações múltiplas, com nível de significância de 0,05 (Worsley, 2001).

Com o propósito de responder ao primeiro objetivo desta tese (avaliar as diferenças nos padrões de ativação cerebral em imagens de Ressonância Magnética funcional no processamento de linguagem em adultos jovens e idosos que possuem alta escolaridade) e ao segundo objetivo (avaliar as diferenças no padrões de ativação cerebral em imagens de Ressonância Magnética funcional no processamento de linguagem em idosos que possuem baixa e alta escolaridade), avaliou-se a diferença entre grupos por meio do teste *t de Student* para amostras independentes e utilizou-se o limiar de corte *Z score* > 2,3.

Para avaliar a associação entre o efeito BOLD entre a idade e a escolaridade (objetivo 3), o modelo de análise foi implementado num teste de análise de covariância (ANCOVA), onde foram realizadas medidas de regressão utilizando estas duas variáveis e levando-se em conta o efeito dos grupos. Em particular, a escolaridade foi representada pelo INAF, uma vez que a variação deste indicador permitiu a utilização da metodologia, tendo em vista que o número de anos de educação formal não tinha grande variação entre os indivíduos de alta escolaridade. Além disto, para uma análise com este grau de refinamento, a utilização de educação formal pode trazer viés, uma vez que no Brasil há diferenças entre educação pública e privada.

Foi utilizada a ferramenta FSL para realizar duas análises do tipo ANCOVA, tanto para a idade quanto para a escolaridade. Essa divisão foi necessária uma vez que a ferramenta permite somente a elaboração de modelos que contenham pelo menos uma variável categórica. Na primeira análise, a covariável idade foi utilizada para modular o efeito aditivo da escolaridade representada pelas categorias alta e baixa escolaridade. Na segunda análise, a covariável INAF foi utilizada para modular o efeito aditivo da idade representada pelas categorias de adultos jovens e idosos. Nas duas análises, a covariável foi centralizada subtraindo-se o valor médio geral do valor do *score* da idade ou da escolaridade (INAF). Este procedimento é realizado em cada sujeito individualmente e, desta maneira, os regressores foram aplicados levando-se em conta o efeito BOLD, independentemente dos grupos. Para estas análises, foi considerado o contraste língua desconhecida > língua nativa, e foram verificados os efeitos positivo e negativo das variáveis de interesse relativas à idade e à escolaridade em relação ao efeito BOLD para cada indivíduo. Desta maneira, a análise realizada permite avaliar se há relação linear entre a resposta cerebral medida por RMf e idade (anos de vida) e escolaridade (valor do INAF proficiência combinada), além da sua direção (positiva ou negativa).

O sistema de coordenadas MNI também foi usado para a localização anatômica e a apresentação das áreas de ativação cerebral, e o software MRICroGL⁸ foi usado para a visualização das ativações e a construção das imagens 2D e 3D deste estudo.

⁸ www.mccauslandcenter.sc.edu/microgl, University of South California, Columbia, SC, US, versão 03/2016.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

Nas subseções apresentadas neste capítulo, encontram-se a amostra final e os resultados dos questionários, do teste neuropsicológico MoCA e das proficiências em letramento e em numeramento do Indicador de Alfabetismo Funcional, além dos resultados dos estudos de Ressonância Magnética funcional.

4.1 Amostra

Foram incluídos 119 voluntários inicialmente, dos quais 68 eram idosos (33 com alta escolaridade, 31 com baixa escolaridade e quatro com escolaridade entre sete e 14 anos de educação formal) e 37 eram adultos jovens de alta escolaridade. Onze adultos jovens possuíam escolaridade inferior a 15 anos de educação formal e três voluntários não possuíam nem os cortes de idade e nem os de escolaridade (Figura 15).

Dos adultos jovens de alta escolaridade, quatro voluntários tinham conhecimentos prévios de algumas palavras na língua japonesa (língua desconhecida), uma voluntária apresentou resultado neuropsicológico abaixo do esperado para a média do grupo, três voluntários eram canhotos, três não realizaram o INAF, um não terminou o exame de RM e um alegou que não escutou as palavras. Dentre os idosos de baixa escolaridade, três voluntários não conseguiram terminar o exame de RM (dois deles apresentaram claustrofobia), um não compreendeu bem os áudios, cinco apresentaram depressão, um estava num quadro de nevralgia no momento do exame, três foram excluídos após avaliação neurológica por distúrbios de aprendizagem e linguagem e três não realizaram o INAF; dos idosos de alta escolaridade excluídos, três voluntários tinham conhecimento prévio de algumas palavras na língua desconhecida, dois apresentaram depressão, cinco apresentaram claustrofobia durante o exame de RM ou desistiram de realizá-lo, um não pôde realizá-lo em virtude de placa de titânio no cérebro e um não realizou o INAF.

Nas avaliações HHIE e AUDIT, nenhum voluntário foi excluído devido a abuso de álcool ou percepção de déficit auditivo.

Desta forma, do total de voluntários incluídos inicialmente, a amostra final foi de 60 participantes, sendo 24 no grupo AJAE, 15 no grupo IBE e 21 no grupo IAE. A taxa de exclusão (*dropout*) global foi de 49,6% para uma amostra inicial de 119 voluntários (Figura 15).

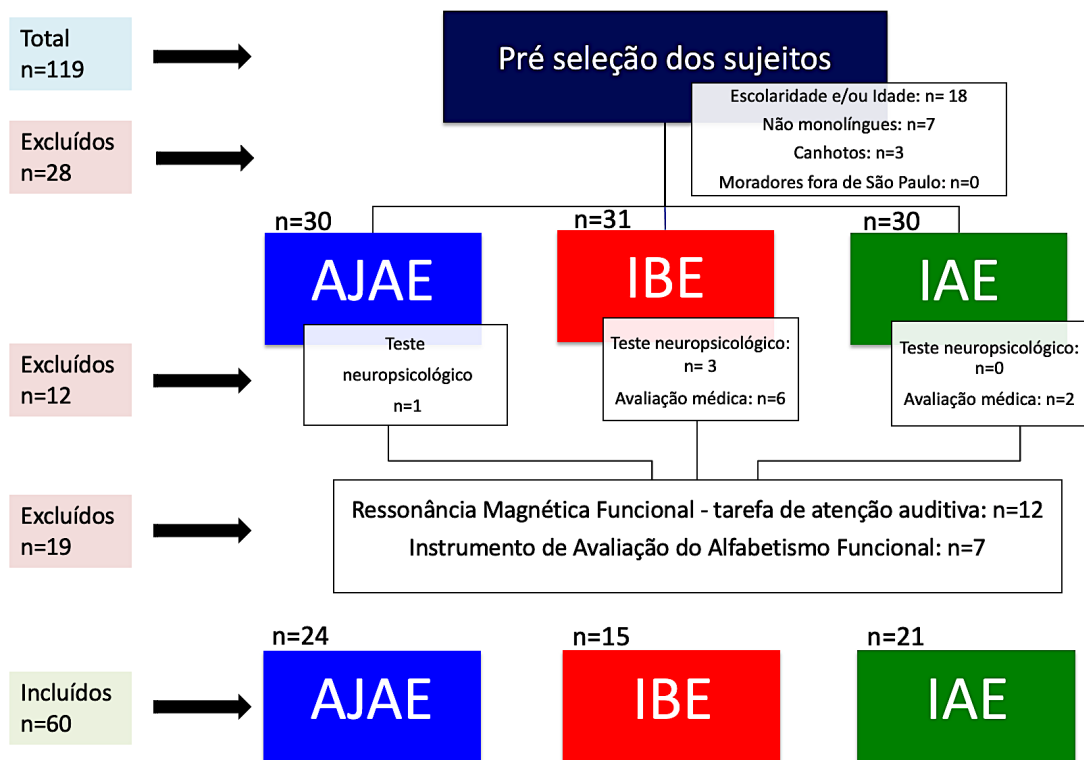


Figura 15 – Resultado do fluxograma de recrutamento e seleção dos voluntários
Fonte: Presente estudo (2021).

Tais grupos foram comparados por meio de ativação cerebral detectada pela RMf e de resultados comportamentais durante a tarefa de atenção auditiva, bem como por meio dos resultados obtidos no INAF.

Na escala GDS, que avalia a depressão geriátrica, do total de 63 idosos avaliados nesta escala, oito voluntários – sendo seis (19% do total) do grupo IBE e dois (6% do total) do grupo IAE (Figura 16) – apresentaram depressão de acordo com os critérios adotados para a avaliação GDS.

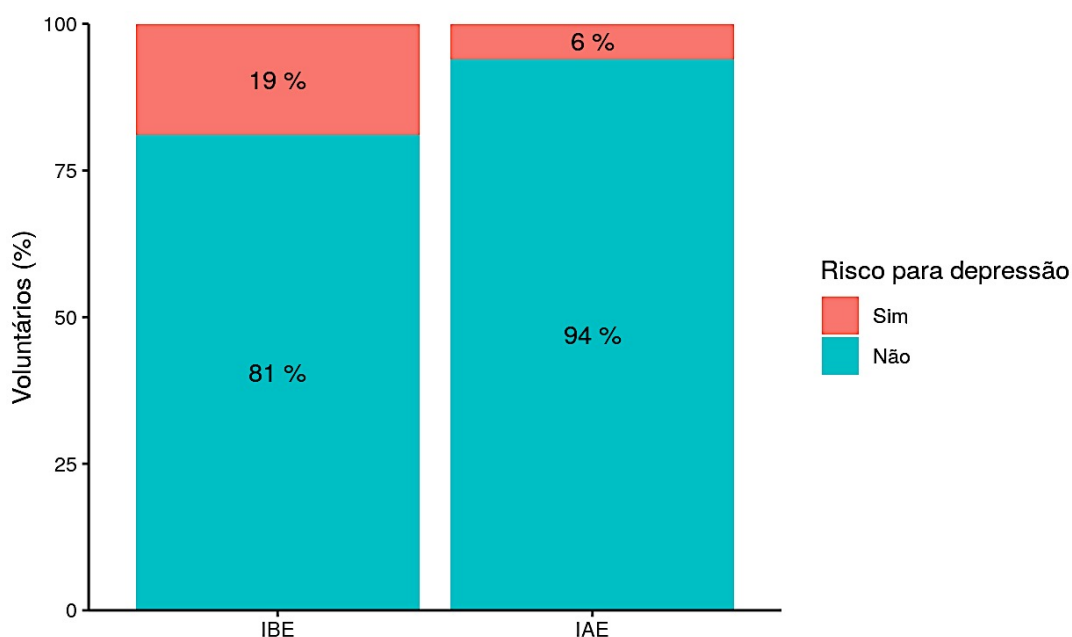


Figura 16 – Gráfico de barras da distribuição pelas condições da escala GDS dos voluntários dos grupos IBE e IAE
Fonte: Presente estudo (2021).

4.2 Questionários

4.2.1 Dados pessoais

a) Idade

Os grupos foram distribuídos da seguinte forma: 24 voluntários no grupo AJAE (16 mulheres, média de idade = $27,6 \pm 4,9$), 15 voluntários no grupo IBE (12 mulheres, média de idade = $69,0 \pm 7,5$) e 21 voluntários no grupo IAE (14 mulheres, média de idade = $67,2 \pm 4,5$) (Figura 17).

Não houve diferença das idades entre os dois grupos de idosos, IAE e IBE ($p=0,82$).

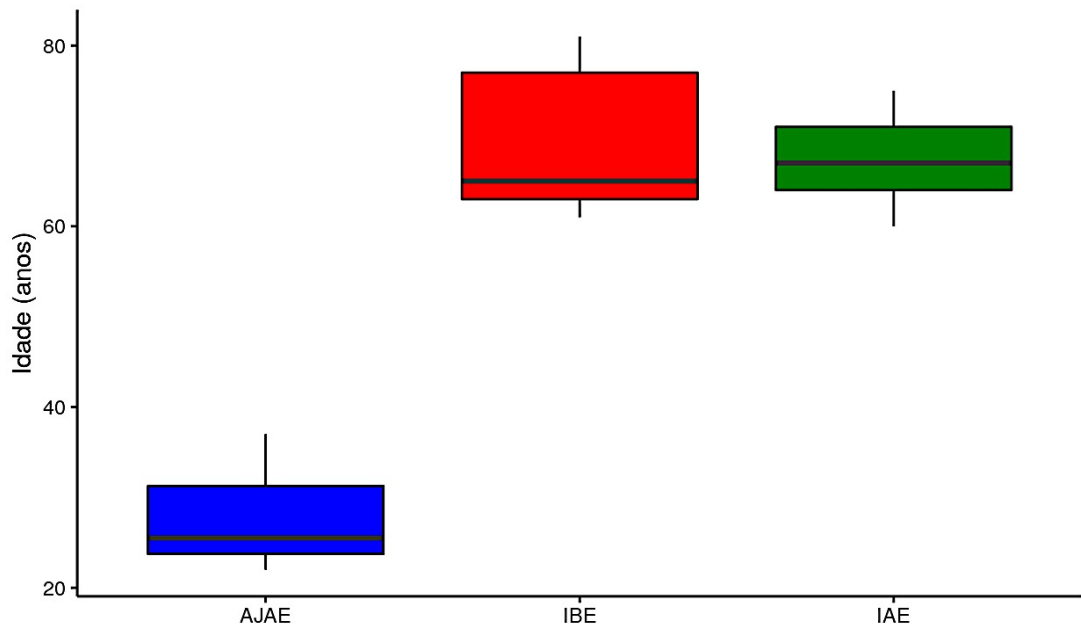


Figura 17 – Diagramas de caixas da idade (em anos) dos voluntários dos grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

b) Escolaridade

A duração média da escolaridade no grupo AJAE foi de $15,9 \pm 1,3$ anos (variando de 15 a 20 anos); no grupo IBE, a duração média da escolaridade foi de $3,8 \pm 1,3$ anos (variando de um a seis anos), não havendo nenhum analfabeto nesse grupo; e no grupo IAE a duração média da escolaridade foi de $16,1 \pm 1,6$ anos (variando também de 15 a 20 anos).

Não houve diferença da duração da formação educacional entre os grupos IAE e AJAE ($p=0,97$) (Figura 18).

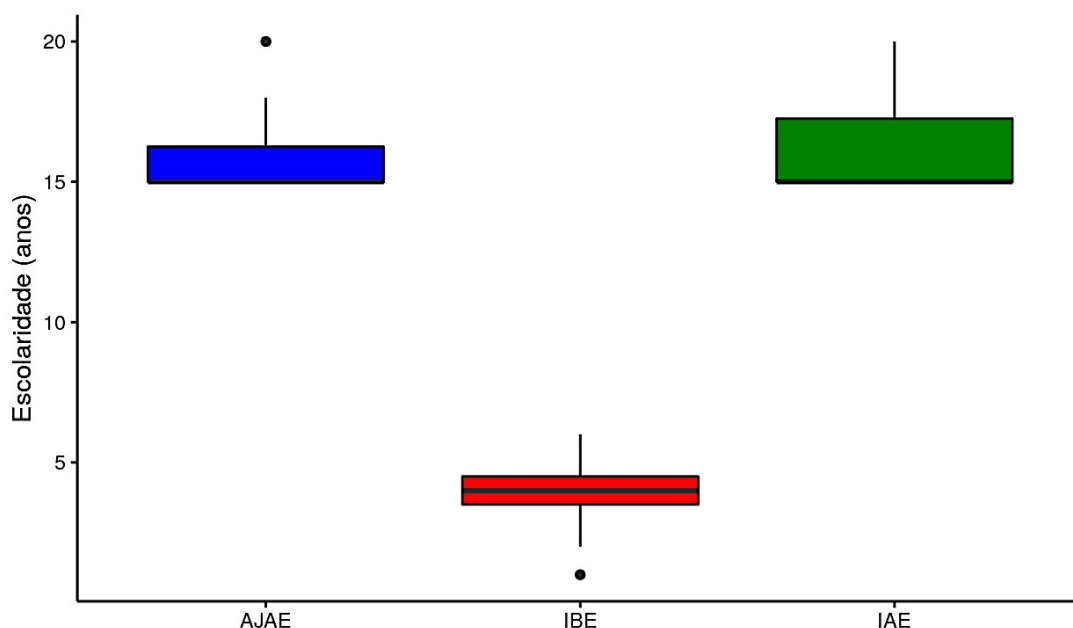


Figura 18 – Diagramas de caixas da duração da escolaridade (em anos) dos voluntários dos grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

4.2.2 Classificação socioeconômica

Com base nos scores obtidos das respostas aos itens do questionário econômico (ABIPEME), realizou-se a distribuição dos voluntários dos três grupos entre as classes A, B, C, D e E e a respectiva comparação desta distribuição.

Apenas um voluntário do grupo AJAE (4% do total de voluntários do grupo) e dois voluntários do grupo IBE (equivalendo a 13,3% do total de voluntários do grupo) não preencheram o questionário. No grupo IAE, um voluntário do grupo deixou o questionário incompleto (equivalendo a 4,8% do total de voluntários do grupo).

A Figura 19 mostra as distribuições dos voluntários nas categorias (A, B, C, D e E) socioeconômicas. No grupo AJAE, 12% pertenciam à categoria A; 48% à B; e 36% à C. No grupo IBE, a distribuição foi de 66,7% na categoria C; 13,3% na D; e 6,7% na E. E no grupo IAE, a distribuição foi de 23,8% na categoria A; 57,1% na B; e 14,3% na C.

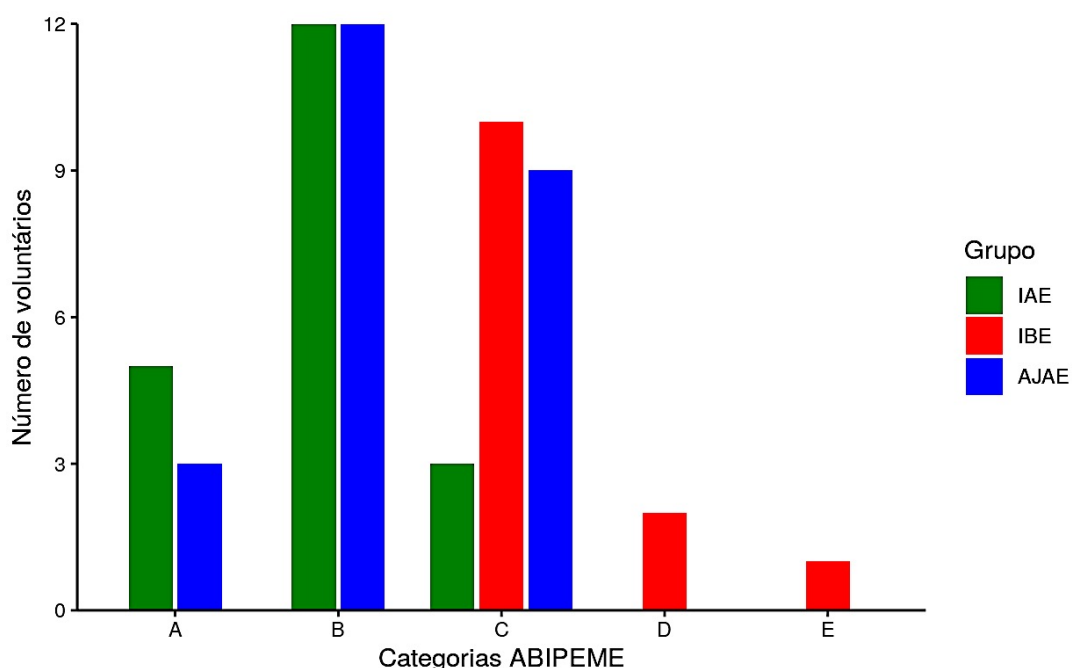


Figura 19 – Gráficos em barras da distribuição das categorias socioeconômicas da ABIPEME dos voluntários dos grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Houve diferença entre as categorias socioeconômicas dos grupos baixa escolaridade vs. alta escolaridade ($p < 0,001$). Entre os grupos de alta escolaridade, não houve diferença ($p = 0,084$).

4.2.3 Índice de lateralidade

Os questionários do índice de lateralidade pelo inventário de Edimburgo dos 60 voluntários foram analisados, e, de acordo com o IL, todos são destros. Os voluntários que se autodeclararam canhotos foram excluídos da amostra.

A média do índice de lateralidade no grupo AJAE foi de $0,71 \pm 0,20$; no grupo IBE, foi de $0,82 \pm 0,19$; e a do grupo IAE foi de $0,77 \pm 0,19$. (Figura 20). Não houve diferenças na lateralidade ($p = 0,30$).

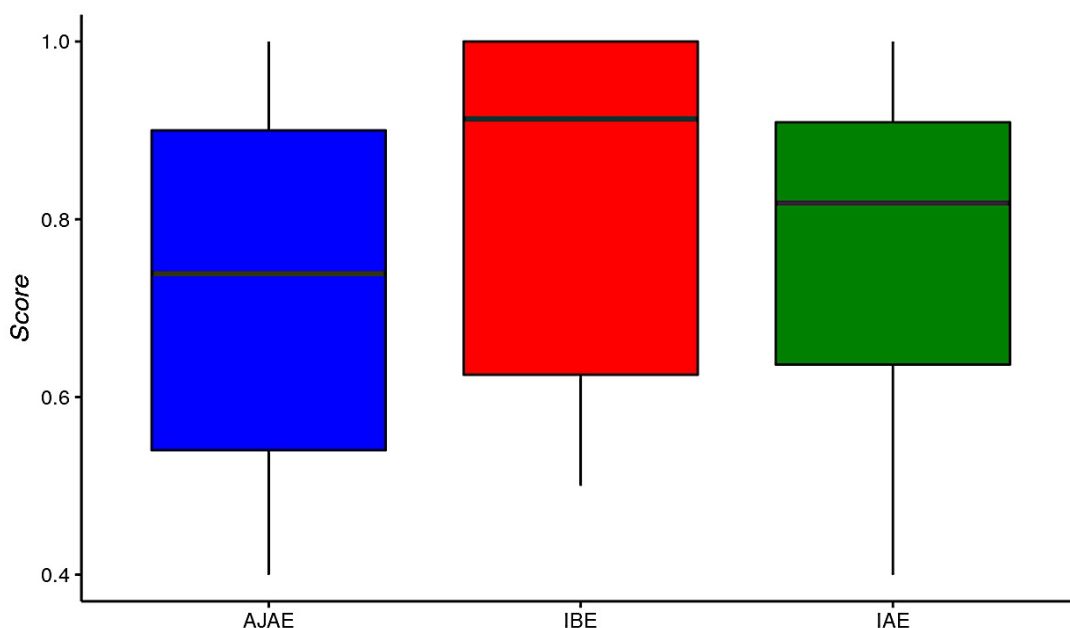


Figura 20 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no índice de lateralidade para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Na comparação entre os grupos e na comparação dois a dois, não houve diferenças na lateralidade ($p=0,26$).

4.2.4 Escala Visual-Analógica de Humor (VAMS)

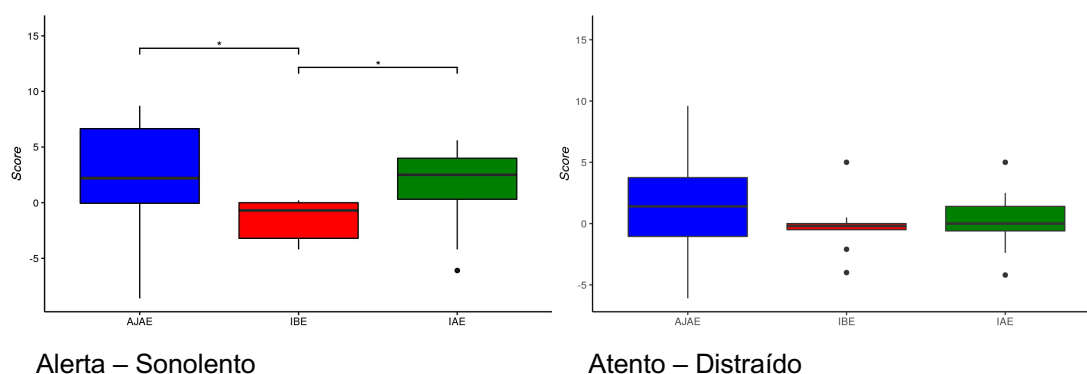
Foram avaliados os questionários VAMS de 55 voluntários, sendo 24 do grupo AJAE, 12 do grupo IBE e 19 do grupo IAE. Os formulários de três idosos de baixa escolaridade e de dois idosos de alta escolaridade não foram preenchidos em virtude de indisponibilidade de permanecerem no setor para esta atividade após terem realizado a coleta de dados de RM.

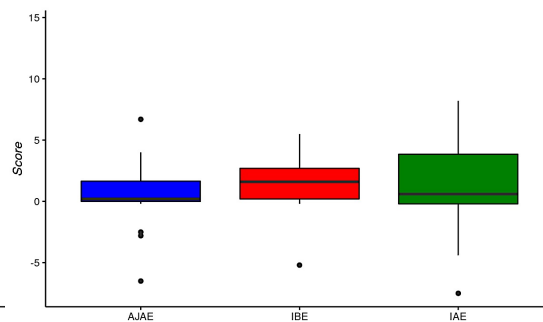
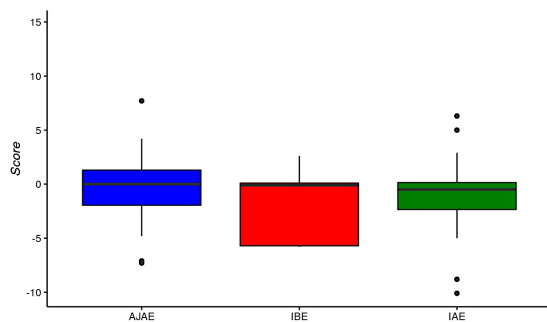
As médias e os respectivos desvios-padrão das diferenças (delta) de cada um dos 16 estados que compõem o questionário para os três grupos estão apresentados na Tabela 9 a seguir.

Tabela 9 – Média e desvio-padrão das diferenças (delta) dos estados emocionais do VAMS para os grupos AJAE, IBE e IAE

Estados emocionais	AJAE (n=24)	IBE (n=12)	IAE (n=19)
Alerta ou sonolento	2,2 ± 4,9	-1,5 ± 1,8	1,8 ± 3,3
Calmo ou agitado	-0,4 ± 3,4	-1,9 ± 3,3	-0,9 ± 4,0
Forte ou fraco	0,8 ± 2,0	1,7 ± 3,5	-0,6 ± 2,5
Confuso ou com ideias claras	-0,1 ± 2,4	0,7 ± 4,5	0,5 ± 2,1
Ágil ou desajeitado	1,6 ± 2,5	-0,9 ± 1,7	0,1 ± 3,0
Apático ou dinâmico	-1,4 ± 3,2	0,8 ± 1,7	0,3 ± 3,8
Satisfeito ou insatisfeito	0,1 ± 1,7	0,2 ± 2,1	-0,9 ± 2,7
Preocupado ou tranquilo	0,6 ± 2,5	1,3 ± 3,1	1,3 ± 3,8
Raciocínio difícil ou perspicaz	0,2 ± 2,6	2,6 ± 2,6	1,3 ± 2,7
Tenso ou relaxado	-0,3 ± 3,4	1,0 ± 2,2	-0,1 ± 3,3
Atento ou distraído	1,4 ± 3,9	-0,2 ± 2,4	0,3 ± 2,0
Incapaz ou capaz	-1,3 ± 2,7	0,4 ± 1,6	0,4 ± 2,7
Alegre ou triste	0,3 ± 1,5	0,1 ± 3,4	-0,9 ± 2,9
Hostil ou amigável	-0,3 ± 2,5	0,6 ± 1,6	0,7 ± 1,8
Interessado ou desinteressado	1,6 ± 2,5	-0,9 ± 1,9	0,6 ± 3,0
Retraído ou sociável	0,1 ± 3,1	0,3 ± 0,6	0,5 ± 2,9

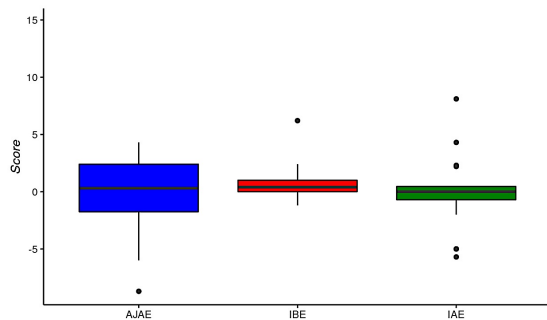
A Figura 21 apresenta os resultados das diferenças entre os valores ponderados para cada item para os três grupos.



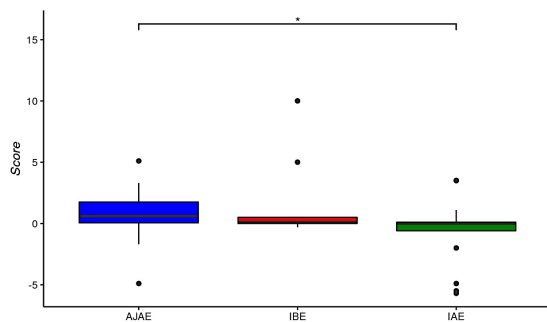


Calm – Agitado

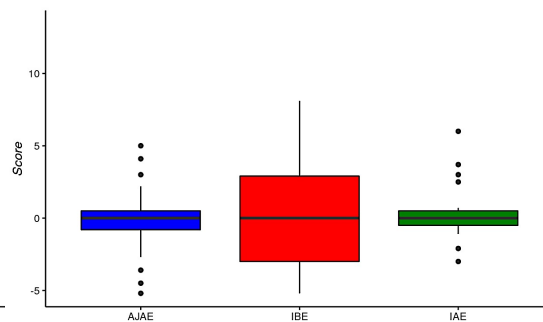
Preocupado – Tranquilo



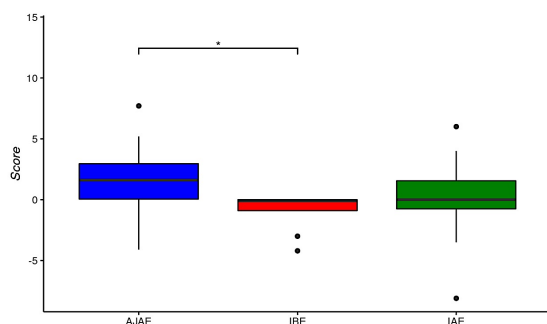
Tenso – Relaxado



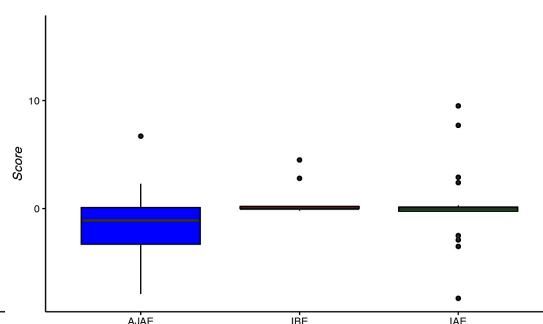
Forte – Fraco



Confuso – Com ideias claras



Ágil – Desajeitado



Apático – Dinâmico

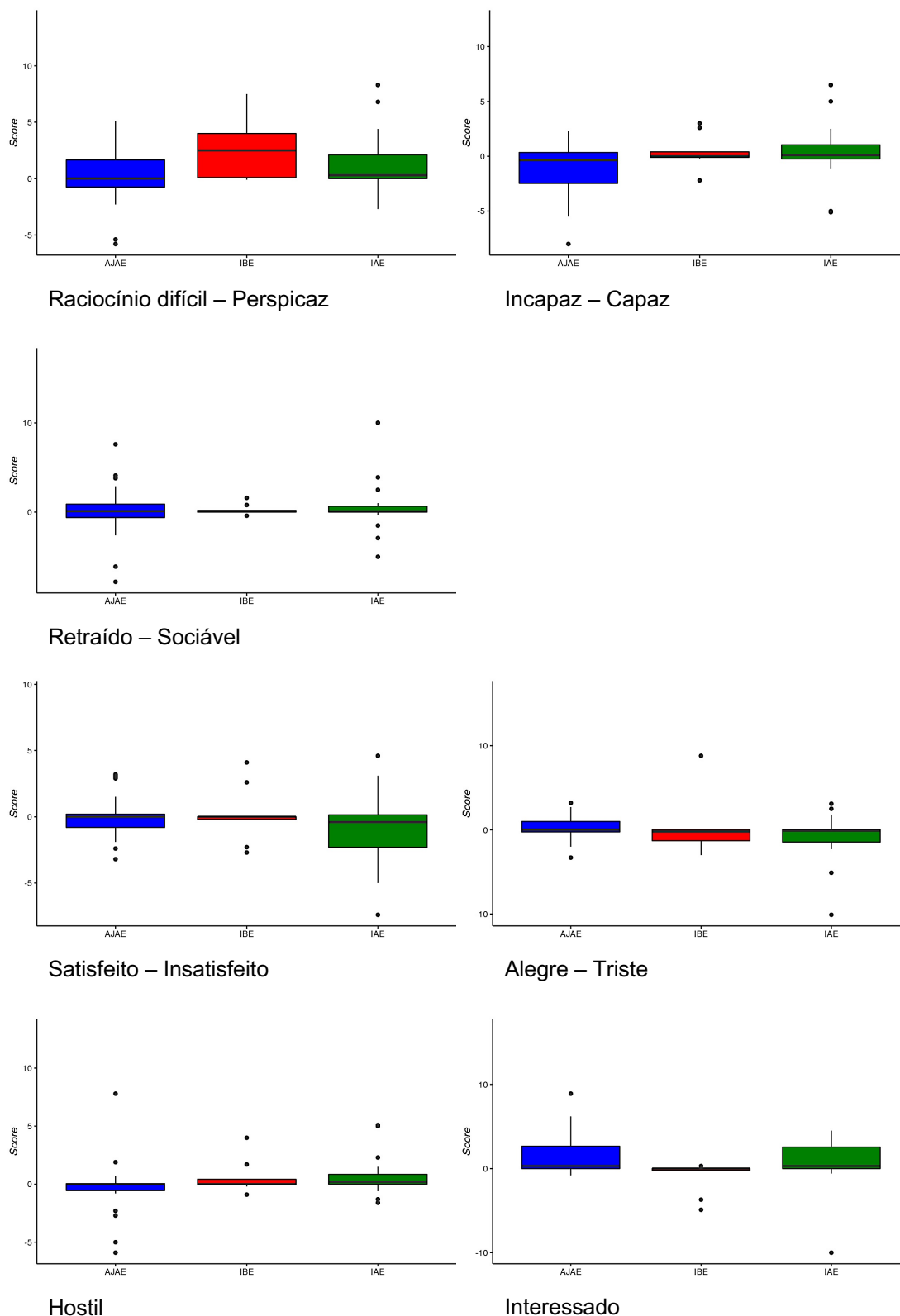


Figura 21 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação nos itens que compõem a VAMS (VAMS pós menos VAMS pré)

Os diagramas foram elaborados a partir da diferença (delta) entre os valores ponderados para cada item ($\text{delta} = \text{valor ponderado VAMS pós} - \text{valor ponderado VAMS pré}$); AJAE (em azul); IBE (em vermelho) e IAE (em verde).

Fonte: Presente estudo (2021).

Na análise entre grupos, não houve diferenças nos resultados de VAMS pós menos VAMS pré em 13 dos 16 itens que compõem o questionário. As únicas três diferenças ocorreram para os seguintes estados: “alerta ou sonolento” (o grupo AJAE teve valor maior que o grupo IBE: $2,2 \pm 4,9$ e $-1,5 \pm 1,8$, respectivamente; $p=0,012$), “forte ou fraco” (o grupo AJAE teve valor maior que o grupo IAE: $0,8 \pm 2,0$ e $-0,6 \pm 2,5$, respectivamente; $p=0,047$) e “ágil ou desajeitado” (o grupo AJAE teve valor maior que o grupo IBE: $1,6 \pm 2,5$ e $-0,9 \pm 1,7$, respectivamente; $p=0,019$). A Tabela 10 apresenta os resultados dos valores de p para as comparações entre grupos, realizadas dois a dois.

Tabela 10 – Valor de p referente às comparações das diferenças (valor VAMS pós – VAMS pré) entre grupos, realizadas dois a dois, para os 16 itens que compõem a escala (análise isolada)

Estados emocionais	AJAE vs. IBE	AJAE vs. IAE	IBE vs. IAE
Alerta ou Sonolento	0,032*	1,000	0,012*
Calmo ou Agitado	1,000	1,000	1,000
Forte ou Fraco	1,000	0,047*	0,400
Confuso ou Com ideias claras	1,000	1,000	1,000
Ágil ou Desajeitado	0,019*	0,230	1,000
Apático ou Dinâmico	0,112	0,279	1,000
Satisfeito ou Insatisfeito	1,000	0,478	1,000
Preocupado ou Tranquilo	0,971	0,953	1,000
Raciocínio difícil ou Perspicaz	0,083	0,703	0,573
Tenso ou Relaxado	1,000	1,000	0,872
Atento ou Distráido	0,481	0,765	1,000
Incapaz ou Capaz	0,432	0,158	1,000
Alegre ou Triste	0,646	0,437	1,000
Hostil ou Amigável	1,000	0,191	1,000
Interessado ou	0,075	1,000	0,117
Desinteressado			
Retraído ou Sociável	1,000	1,000	1,000

*níveis de significância $p<0,05$; **níveis de significância $p<0,01$; ***níveis de significância $p<0,001$ – com correção de Bonferroni.

Quando foram avaliados os estados emocionais (avaliação isolada) das pontuações dos VAMS pré entre os grupos, não houve diferença entre estes (Tabela 11).

Tabela 11 – Valores de p referentes às comparações do VAMS pré entre grupos para os 16 itens que compõem a escala (análise isolada)

Estados emocionais	AJAE vs. IBE	AJAE vs. IAE	IBE vs. IAE
Alerta ou sonolento	1,000	1,000	1,000
Calmo ou agitado	1,000	0,361	0,524
Forte ou fraco	1,000	1,000	0,643
Confuso ou com ideias claras	1,000	1,000	1,000
Ágil ou desajeitado	1,000	1,000	1,000
Apático ou dinâmico	0,046	1,000	0,350
Satisfeito ou insatisfeito	0,813	0,558	0,253
Preocupado ou tranquilo	1,000	1,000	1,000
Raciocínio difícil ou perspicaz	0,863	0,912	1,000
Tenso ou relaxado	1,000	0,943	0,798
Atento ou distraído	1,000	1,000	1,000
Incapaz ou capaz	0,120	1,000	0,831
Alegre ou triste	0,404	1,000	1,000
Hostil ou amigável	0,895	1,000	1,000
Interessado ou desinteressado	1,000	0,819	1,000
Retraído ou sociável	1,000	1,000	1,000

*níveis de significância $p < 0,05$; ** níveis de significância $p < 0,01$; *** níveis de significância $p < 0,001$ – com correção de Bonferroni.

4.3 Testes neuropsicológicos

O MoCA foi aplicado em todos os sujeitos da pesquisa, e a média do score do grupo AJAE foi de $27,7 \pm 1,7$; no grupo IBE foi de $20,2 \pm 3,4$; e do grupo IAE foi de $27,1 \pm 1,7$ (Figura 22).

Na análise entre grupos, observou-se que há diferença entre os grupos de baixa e alta escolaridade ($p < 0,001$ para ambas as comparações: AJAE vs. IBE e IBE vs. IAE), porém tal diferença não foi encontrada entre os grupos de alta escolaridade ($p = 0,835$).

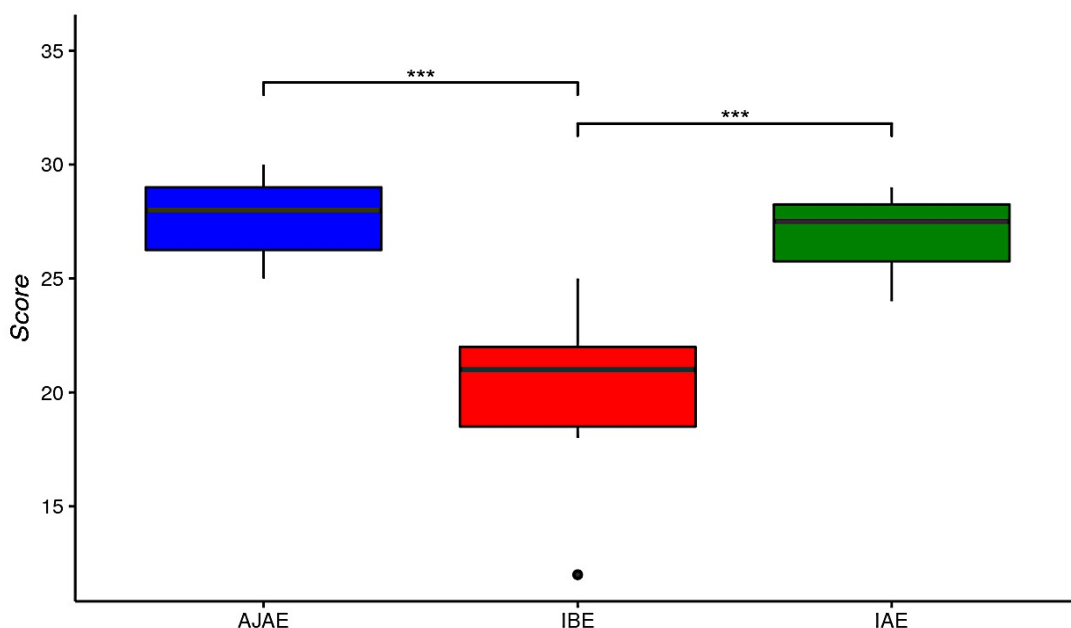


Figura 22 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no MoCA para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Os demais resultados e análises obtidos nos testes neuropsicológicos (avaliação do funcionamento cognitivo geral e avaliação de características da linguagem) encontram-se no Anexo N.

4.4 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)

O Indicador de Alfabetismo Funcional foi aplicado em todos os 60 voluntários incluídos na amostra final desta pesquisa.

Para fins de visualização da distribuição amostral na proficiência combinada, apresenta-se a Figura 23, na qual pode-se observar que, no grupo de idosos de baixa escolaridade (IBE), houve dois voluntários que foram *outliers* à amostra do grupo, sendo que um deles obteve *score* próximo à faixa inferior do grupo de idosos de alta escolaridade (IAE).

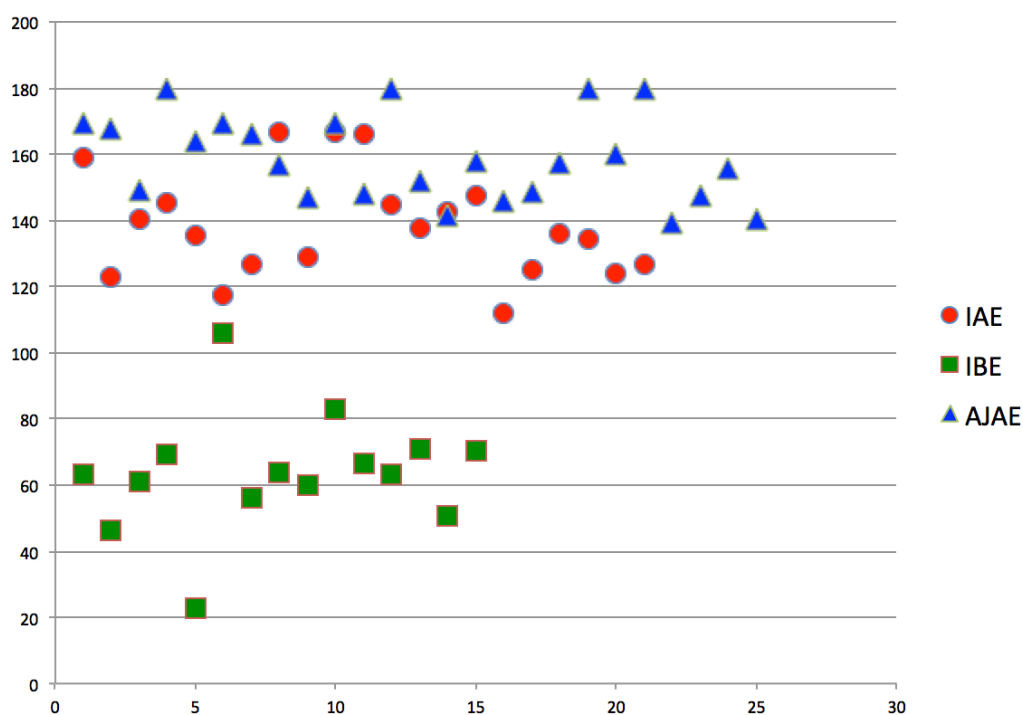


Figura 23 – Distribuição amostral em *clusters* segundo os resultados na proficiência combinada (letramento e numeramento) do INAF
Fonte: Presente estudo (2021).

Os resultados por grupo, na proficiência em letramento, são apresentados na Figura 24. As pontuações médias do fator foram $155,7 \pm 11,4$ para o grupo AJAE; $69,6 \pm 16,28$ para o grupo IBE; e $139,23 \pm 17,16$ para o grupo IAE.

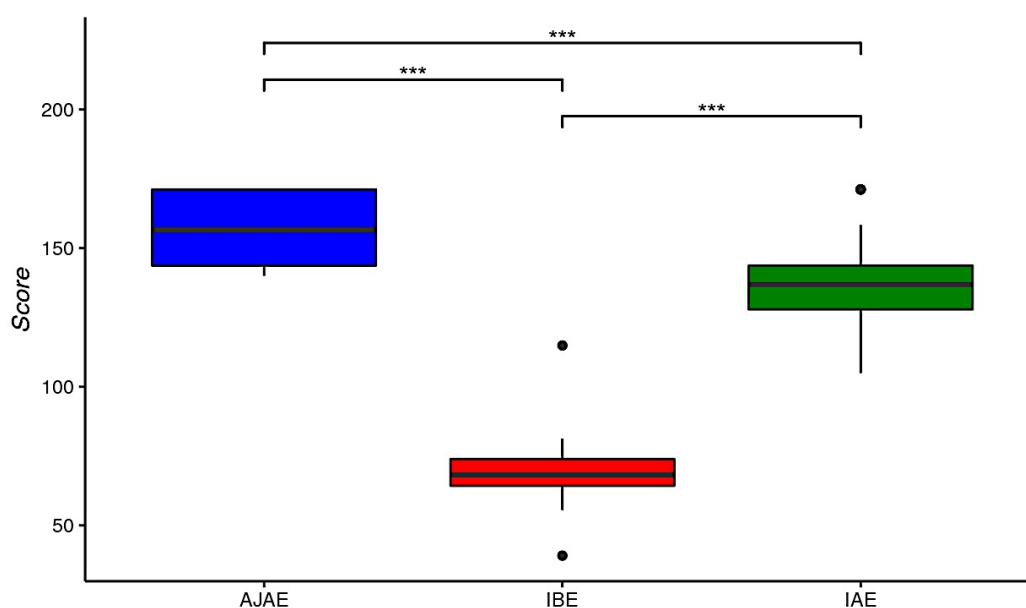


Figura 24 – Diagramas de caixa de dispersão segundo os resultados na proficiência em letramento do INAF
Fonte: Presente estudo (2021).

Os resultados por grupo na proficiência em numeramento são apresentados na Figura 25. As pontuações médias do fator foram $154,5 \pm 11,56$ para o grupo AJAE; $59,5 \pm 17,5$ para o grupo IBE; e $138,1 \pm 17,4$ para o grupo IAE.

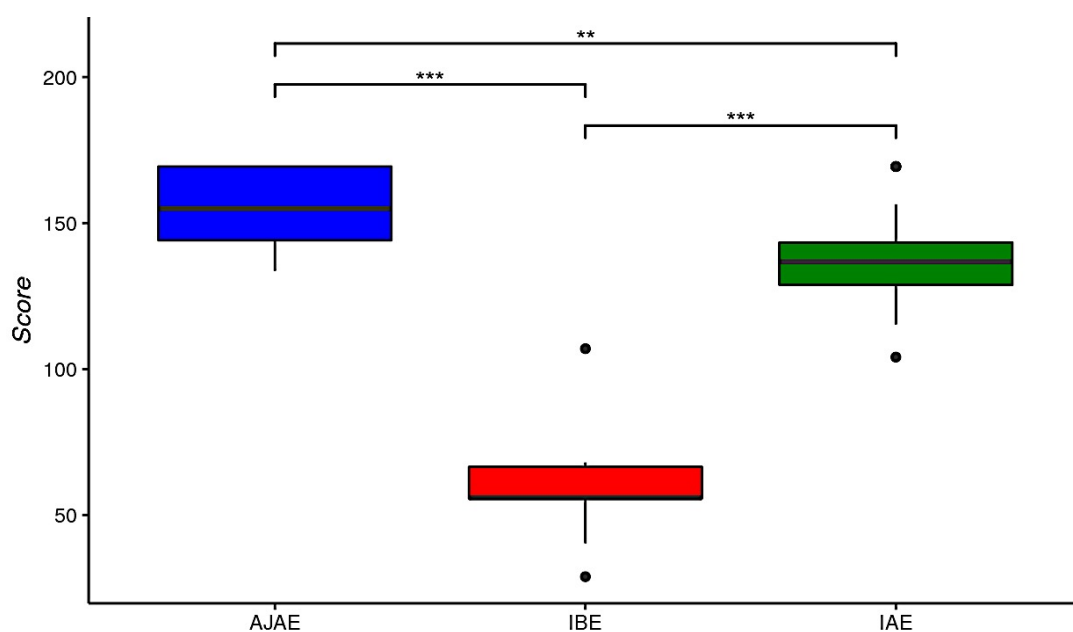


Figura 25 – Diagramas de caixa de dispersão segundo os resultados na proficiência em numeramento do INAF
Fonte: Presente estudo (2021).

Os resultados em caixa de dispersão por grupo na proficiência combinada são apresentados na Figura 26. As pontuações médias do fator foram $158,6 \pm 13,2$ para o grupo AJAE; $63,5 \pm 17,9$ para o grupo IBE; e $138,3 \pm 16,0$ para o grupo IAE.

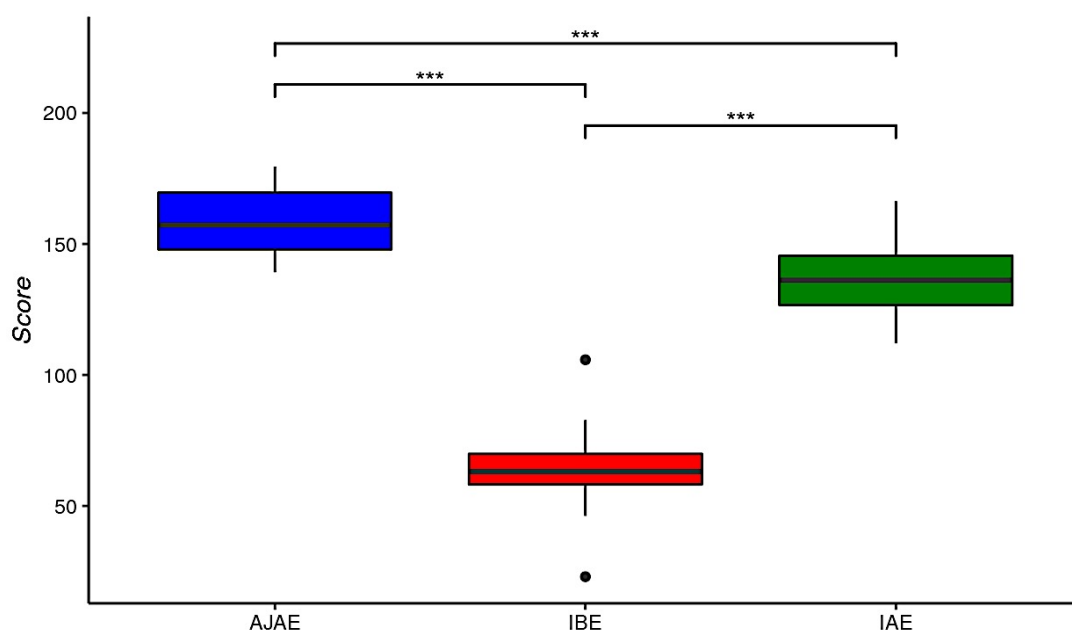


Figura 26 – Diagramas de caixa de dispersão segundo os resultados na proficiência combinada do INAF
 Fonte: Presente estudo (2021).

As estatísticas descritivas do INAF para cada um dos domínios de proficiência (em letramento, em numeramento e combinada) são apresentadas na Tabela 12.

Tabela 12 – Valores de p referentes às comparações entre grupos das proficiências em letramento, em numeramento e combinada

Domínios	AJAE vs. IBE	AJAE vs. IAE	IBE vs. IAE
Proficiência em letramento	<0,001***	<0,001***	<0,001***
Proficiência em numeramento	<0,001***	<0,01**	<0,001***
Proficiência combinada	<0,001	<0,001	<0,001

*níveis de significância $p < 0,05$; **níveis de significância $p < 0,01$; ***níveis de significância $p < 0,001$ – com correção de Bonferroni.

Observa-se que há diferença entre todos os grupos, sendo $p < 0,001$ para todas as comparações entre grupos, com exceção da comparação entre os grupos de alta escolaridade na proficiência em numeramento ($p < 0,01$).

Quanto ao nível de alfabetismo (classificações de “1” a “5”), 100% dos adultos jovens de alta escolaridade (AJAE) foram classificados como “5” (nível proficiente). Já a maioria (80%) dos idosos de baixa escolaridade (IBE) foi

classificada como “2” (nível rudimentar), 13,3% deles foram classificados como “1” (nível analfabeto) e 6,7% como “3” (nível elementar). Dentre os idosos de alta escolaridade (IAE), 47,6% foram classificados como “5” (nível proficiente), 42,9% como “4” (nível intermediário) e apenas 9,5% como “3” (nível elementar).

4.5 Ressonância Magnética funcional (RMf)

4.5.1 Resultados comportamentais na tarefa de atenção auditiva

Tempos de reação

A Tabela 13 apresenta os valores de p para cada uma das três condições (LN, LD e BL), comparando-se os grupos dois a dois (AJAE vs. IBE; AJAE vs. IAE; IBE vs. IAE).

Tabela 13 – Valores de p referente às comparações entre grupos dos tempos de reação para cada uma das condições do paradigma

Condição	AJAE vs. IBE	AJAE vs. IAE	IBE vs. IAE
Língua nativa (LN)	0,002**	1,000	<0,001***
Língua desconhecida (LD)	0,178	0,453	0,597
<i>Baseline</i> (BL)	<0,001***	0,041*	<0,001***

*níveis de significância $p < 0,05$; ** níveis de significância $p < 0,01$; *** níveis de significância $p < 0,001$ – com correção de Bonferroni.

Na condição de língua nativa (LN), houve diferença entre os grupos de idosos ($p < 0,001$) e entre os grupos AJAE vs. IBE ($p = 0,002$), mas não houve diferença entre os grupos de alta escolaridade ($p = 1,000$). Na condição de língua desconhecida (LD), não foram observadas diferenças entre os grupos (AJAE vs. IBE, $p = 0,178$; AJAE vs. IAE, $p = 0,453$; IBE vs. IAE, $p = 0,597$). Já na condição *baseline*, foram observadas diferenças entre os três grupos, com $p < 0,001$ entre os grupos de alta escolaridade vs. baixa escolaridade e $p = 0,041$ entre os dois grupos de alta escolaridade.

Os resultados da distribuição dos tempos de reação para cada grupo para a condição ativa LN são apresentados na Figura 27. As médias e o desvio-padrão, em segundos, são $0,30 \pm 0,26$ para o grupo AJAE; $0,40 \pm 0,27$ para o grupo IBE; e $0,27 \pm 0,16$ para o grupo IAE.

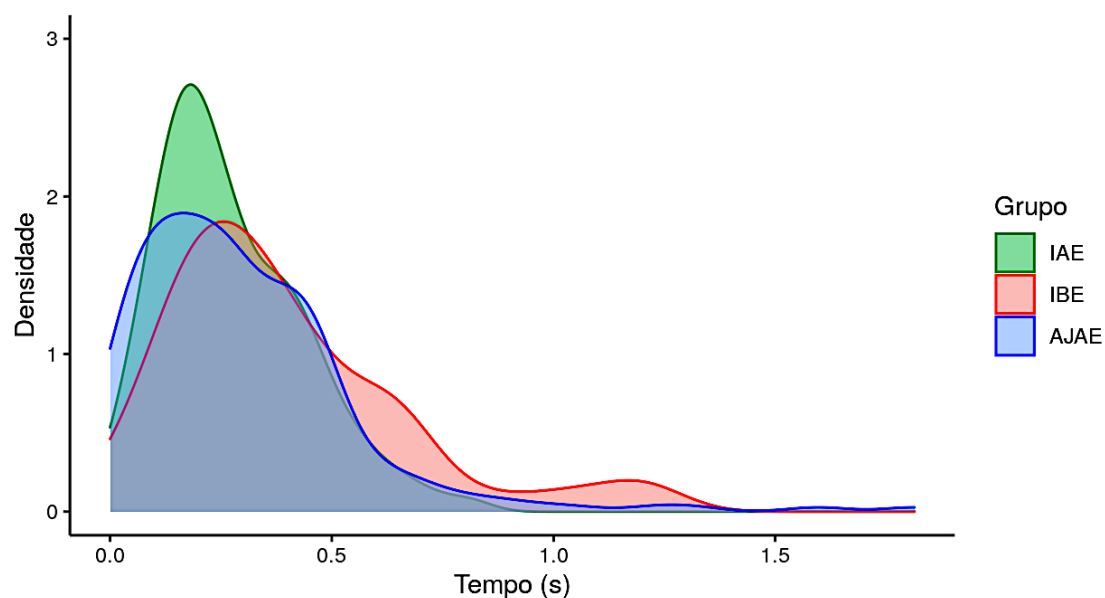


Figura 27 – Distribuição do tempo de reação por grupo para a condição ativa: língua nativa (LN)
Fonte: Presente estudo (2021).

Os resultados da distribuição dos tempos de reação para cada grupo para a condição ativa LD são apresentados na Figura 28. As médias e o desvio-padrão, em segundos, são $0,28 \pm 0,22$ para o grupo AJAE; $0,35 \pm 0,23$ para o grupo IBE; e $0,32 \pm 0,25$ para o grupo IAE.

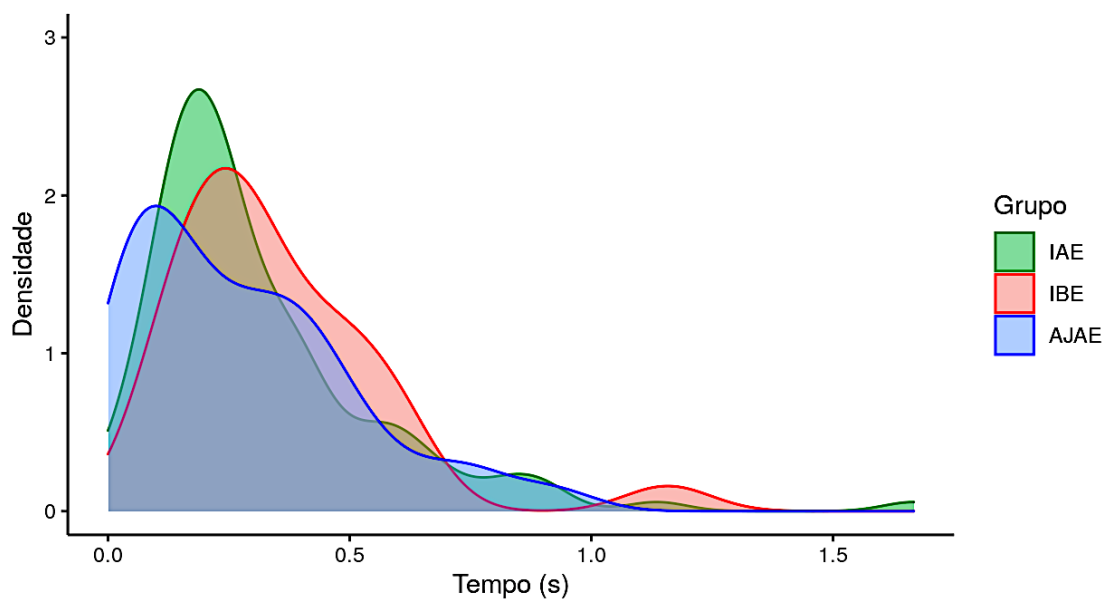


Figura 28 – Distribuição do tempo de reação por grupo para a condição ativa: língua desconhecida (LD)
Fonte: Presente estudo (2021).

Os resultados da distribuição dos tempos de reação para cada grupo para a condição BL são apresentados na Figura 29. As médias e o desvio-padrão são $0,36 \pm 0,29$ para o grupo AJAE; $0,65 \pm 0,39$ para o grupo IBE; e $0,41 \pm 0,32$ para o grupo IAE.

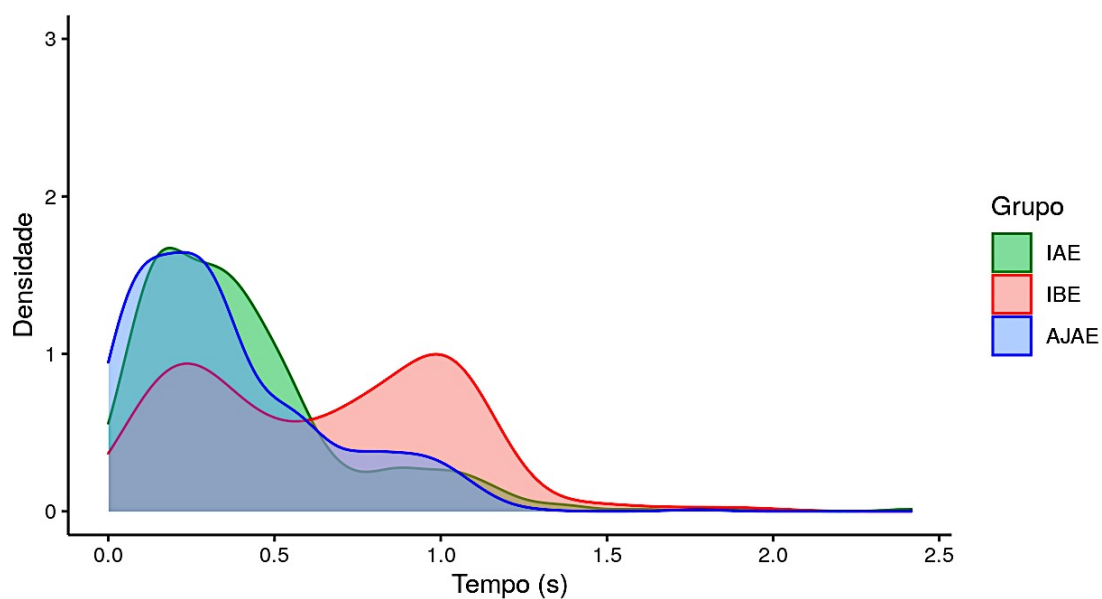


Figura 29 – Distribuição do tempo de reação por grupo para a condição *baseline* (BL)
Fonte: Presente estudo (2021).

Observa-se elevada dispersão na distribuição do tempo de reação na condição *baseline* no grupo IBE, chegando a apresentar dois picos.

Acurácia (acertos)

Os resultados da acurácia para cada condição e para o paradigma inteiro, considerando todos os grupos juntos, podem ser vistos na Figura 30.

Para a avaliação conjunta dos três grupos em cada condição e no paradigma inteiro, as médias de proporções de acertos foram de: língua nativa ($0,94 \pm 0,08$), língua desconhecida ($0,49 \pm 0,32$) e *baseline* ($0,85 \pm 0,33$).

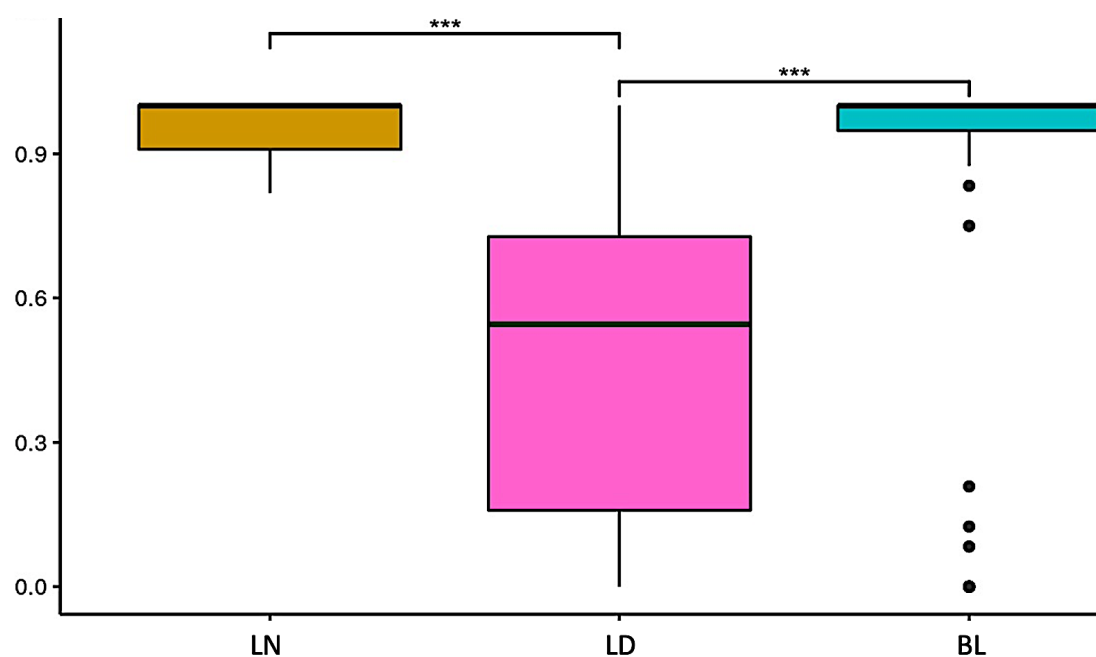


Figura 30 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções de acertos (em porcentagem) no paradigma de atenção auditiva para todos os sujeitos, independentemente do grupo, nas três condições, assim como no paradigma
Fonte: Presente estudo (2021).

Há diferenças entre a condição ativa LD e as demais condições ($p < 0,001$), porém não há diferença entre a condição de língua nativa (LN) e a *baseline* (BL) ($p = 1,000$).

Acurácia (acertos) por grupo: condição 1 (língua nativa)

Os resultados da acurácia para cada condição, considerando cada grupo em separado, podem ser vistos nas Figuras 31, 32 e 33.

Na condição LN, as médias de proporções de acertos (taxa de acerto) foram de: AJAE ($0,95 \pm 0,08$), IBE ($0,90 \pm 0,07$) e IAE ($0,97 \pm 0,06$).

O voluntário do grupo AJAE que obteve taxa de acerto inferior a 80% na condição LN foi excluído da análise de RMf (Figura 31).

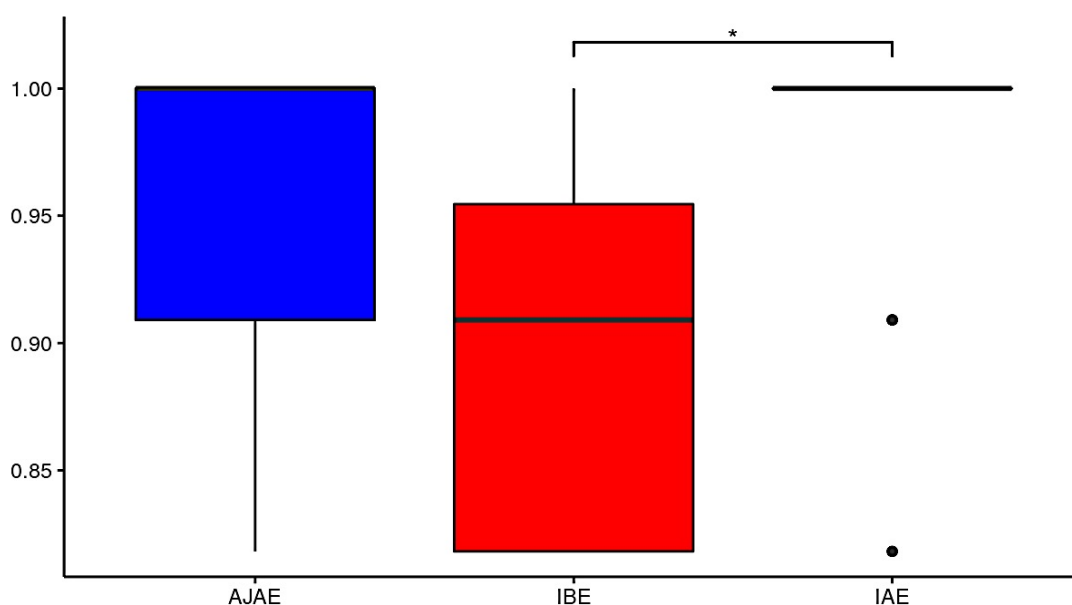


Figura 31 – Diagramas de caixas da dispersão das taxas de acertos na condição de língua nativa (LN) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Observa-se que há diferenças entre os grupos de idosos ($p=0,01$), porém não há diferenças entre os grupos de alta escolaridade ($p=1,00$), nem entre os grupos AJAE e IBE ($p=0,13$).

Acurácia (acertos) por grupo: condição 2 (língua desconhecida)

Na condição LD, as médias de proporções de acertos foram de: AJAE ($0,73 \pm 0,13$), IBE ($0,17 \pm 0,24$) e IAE ($0,48 \pm 0,31$) (Figura 32).

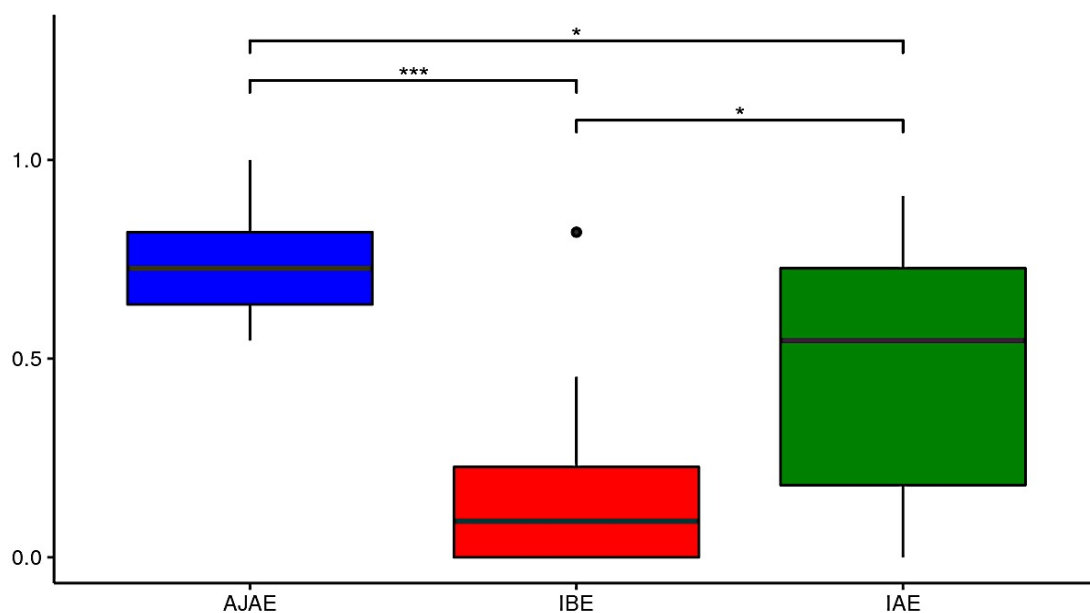


Figura 32 – Diagramas de caixas da dispersão das taxas de acertos na condição língua desconhecida (LD) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Observa-se que há diferenças entre os três grupos (AJAE vs. IBE, $p < 0,001$; AJAE vs. IAE, $p = 0,033$; IBE vs. IAE, $p = 0,01$).

Acurácia (acertos) por grupo: condição 3 (baseline)

Para os blocos de silêncio associados a tons senoidais simples (condição BL), as médias de proporções de acertos foram de: AJAE ($0,99 \pm 0,02$), IBE ($0,67 \pm 0,46$) e IAE ($0,83 \pm 0,33$) (Figura 33).

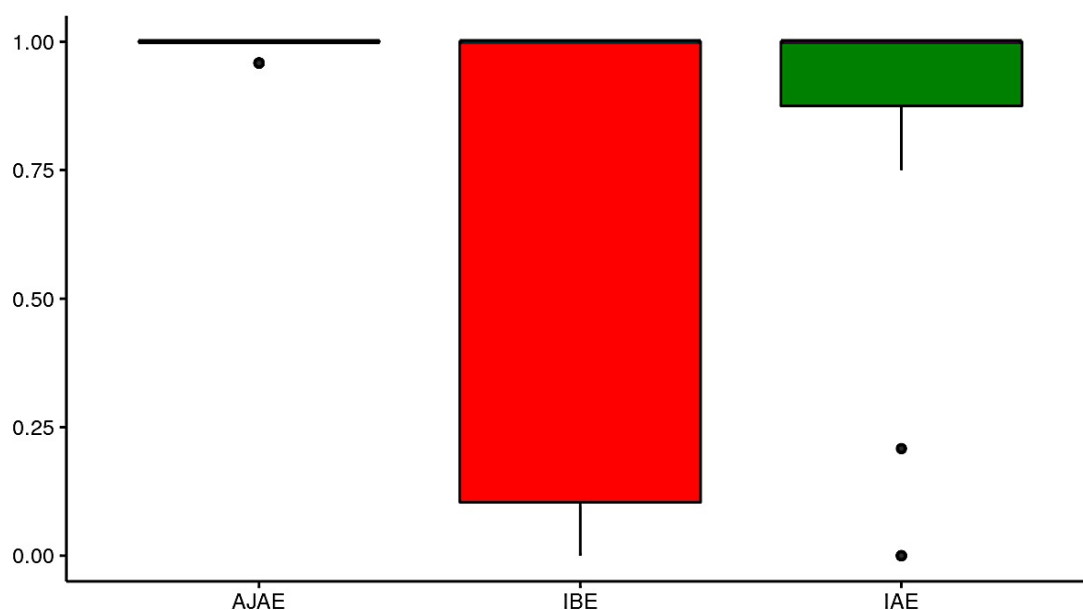


Figura 33 – Diagramas de caixas da dispersão das taxas de acertos (em porcentagem) nos blocos de silêncio associados a tons senoidais simples (condição BL) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Observa-se que não há diferenças entre os grupos ($p=0,053$).

Erros (erro e erro por omissão)

As Figuras 34, 35 e 36 apresentam as taxas de erro, erro por omissão e acertos em conjunto para cada uma das condições e para cada um dos grupos. Deve-se observar que o total da taxa de acerto mais erros por omissão equivale a 100%. E, para facilidade de visualização, a taxa de erros (apresentada acima dos 100%) mostra o percentual de apertos realizados além dos devidos.

A Figura 34 apresenta os resultados da condição LN, nos quais a taxa de erro por omissão equivale a 5% para o grupo AJAE; 10,3% para o grupo IBE; e 3% para o grupo IAE. As taxas de erros equivalem a: 0,5% para o grupo AJAE; 4,1% para o grupo IBE; e 1,3% para o grupo IAE.

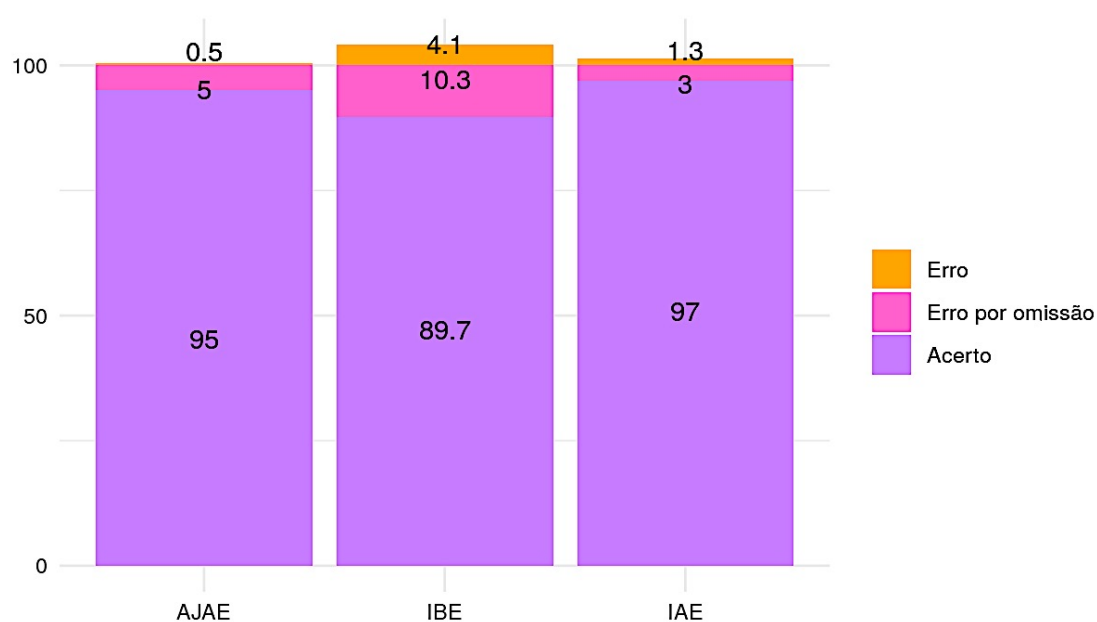


Figura 34 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções, em porcentagem, de erros por omissão e acertos na condição de língua nativa (LN), para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)

Fonte: Presente estudo (2021).

Na análise da condição de língua nativa (LN), foram identificadas diferenças nas taxas de erros entre os grupos AJAE e IBE ($p=0,015$), porém não há diferenças entre os outros grupos AJAE e IAE ($p=1,000$) e IBE e IAE ($p=0,079$). Na comparação da taxa de erros por omissão, houve apenas diferenças entre os grupos de idosos ($p=0,011$), entretanto não houve diferenças entre os grupos de adultos jovens e idosos (AJAE vs. IAE, $p=0,123$, e AJAE vs. IAE, $p=1,000$).

A Figura 35 apresenta os resultados da condição de língua desconhecida (LD), nos quais a taxa de erro por omissão equivale a 27,3% para o grupo AJAE, 83% para o grupo IBE e 51,9% para o grupo IAE. As taxas de erros equivalem a: 3,1% para o grupo AJAE, 11,3% para o grupo IBE e 13,2% para o grupo IAE.

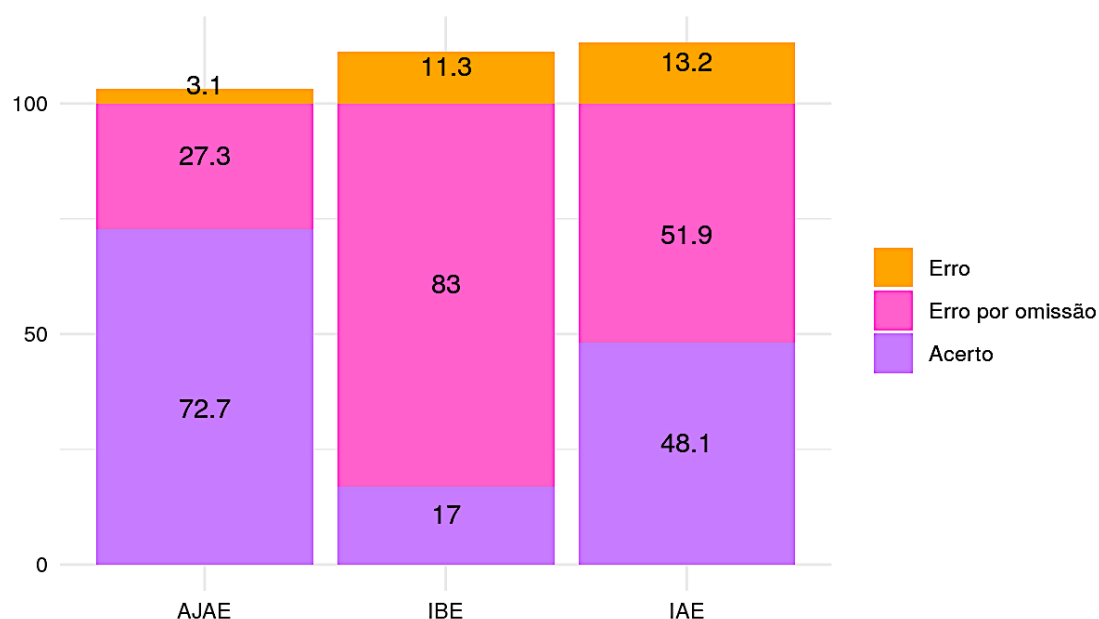


Figura 35 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções, em porcentagem, de erros por omissão e acertos na condição de língua desconhecida (LD), para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
 Fonte: Presente estudo (2021).

Na análise da condição de língua desconhecida (LD), não houve diferenças nas taxas de erros entre os grupos (AJAE vs. IBE, $p=0,331$; AJAE vs. IAE, $p=0,128$; IBE vs. IAE, $p=1,000$). Em contrapartida, na comparação da taxa de erros por omissão, houve diferença entre todos os grupos (AJAE vs. IBE, $p<0,001$; AJAE vs. IAE, $p=0,033$; IBE vs. IAE, $p=0,014$).

A Figura 36 apresenta os resultados da condição *baseline* (BL), nos quais a taxa de erro por omissão equivale a 0,6% para o grupo AJAE, 32,8% para o grupo IBE e 16,9% para o grupo IAE. As taxas de erros equivalem a: 0,2% para o grupo AJAE, 1,4% para o grupo IBE e 1,6% para o grupo IAE.

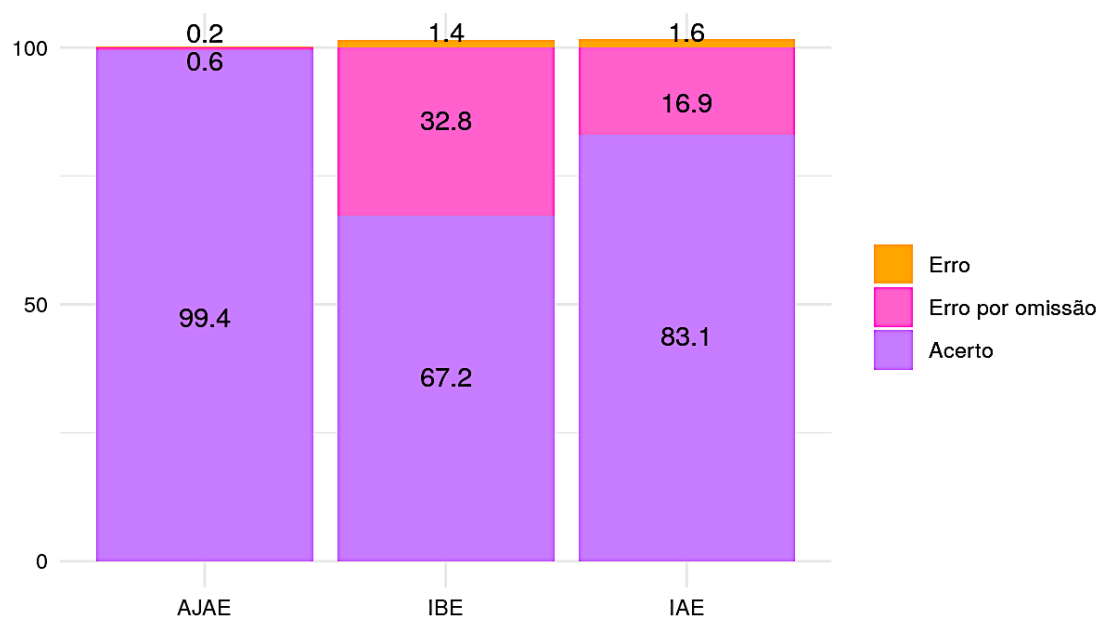


Figura 36 – Diagramas de caixas da dispersão das proporções, em porcentagem, de erros por omissão e acertos na condição *baseline* (BL) para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
 Fonte: Presente estudo (2021).

Na análise da condição BL, não houve diferenças nas taxas de erros entre os grupos (AJAE vs. IBE, $p=0,239$; AJAE vs. IAE, $p=0,094$; IBE vs. IAE, $p=1,000$), bem como na taxa de erros por omissão (AJAE vs. IBE, $p=0,239$; AJAE vs. IAE, $p=0,094$; IBE vs. IAE, $p=1,000$).

4.5.2 Imagens de RMf

Os resultados das imagens de RMf do encéfalo inteiro foram inicialmente apresentados por mapas de grupo (AJAE, IBE e IAE); em seguida pelos mapas da comparação entre os grupos de idade diferente (AJAE vs. IAE) e de escolaridade diferente (IBE vs. IAE); e, por fim, o resultado da análise ANCOVA, em específico do efeito da idade independentemente dos grupos e da escolaridade (INAF, proficiência combinada) independentemente dos grupos.

Análises de grupos: AJAE, IBE, IAE

Foram analisadas as imagens de RMf de todos os voluntários incluídos neste estudo: 24 sujeitos no grupo AJAE, 15 sujeitos no grupo IBE e 21 sujeitos no grupo AJAE. Os padrões de ativação cerebral durante a tarefa de atenção auditiva e de compreensão da linguagem entre os sujeitos do mesmo grupo estão apresentados nas Figuras 38 e 39, representando o contraste da condição LN > condição LD e o contraste inverso (LD>LN) respectivamente.

Contraste: língua nativa > língua desconhecida

Os mapas estatísticos com *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar do *score* Z superior a 3,1 dos três grupos (AJAE, IBE e IAE) para o contraste língua nativa (LN) > língua desconhecida (LD) são mostrados na Figura 37.

Para o grupo AJAE (Figura 37a), são observadas respostas cerebrais nas seguintes regiões: córtex cerebelar direito, giro temporal inferior esquerdo, giro temporal médio bilateral, giro parahipocampal bilateral, giro frontal inferior esquerdo, pré-cúneos, polo occipital bilateral, e giro temporal médio esquerdo. Para o grupo IBE (Figura 37b), são observadas respostas cerebrais nas seguintes regiões: córtex cerebelar direito; giro temporal inferior e médio esquerdo. Para o grupo IAE (Figura 37c), são observadas respostas cerebrais nas seguintes regiões: giro temporal inferior esquerdo, giro temporal médio bilateral, pré-cúneos e córtex occipital lateral esquerdo.

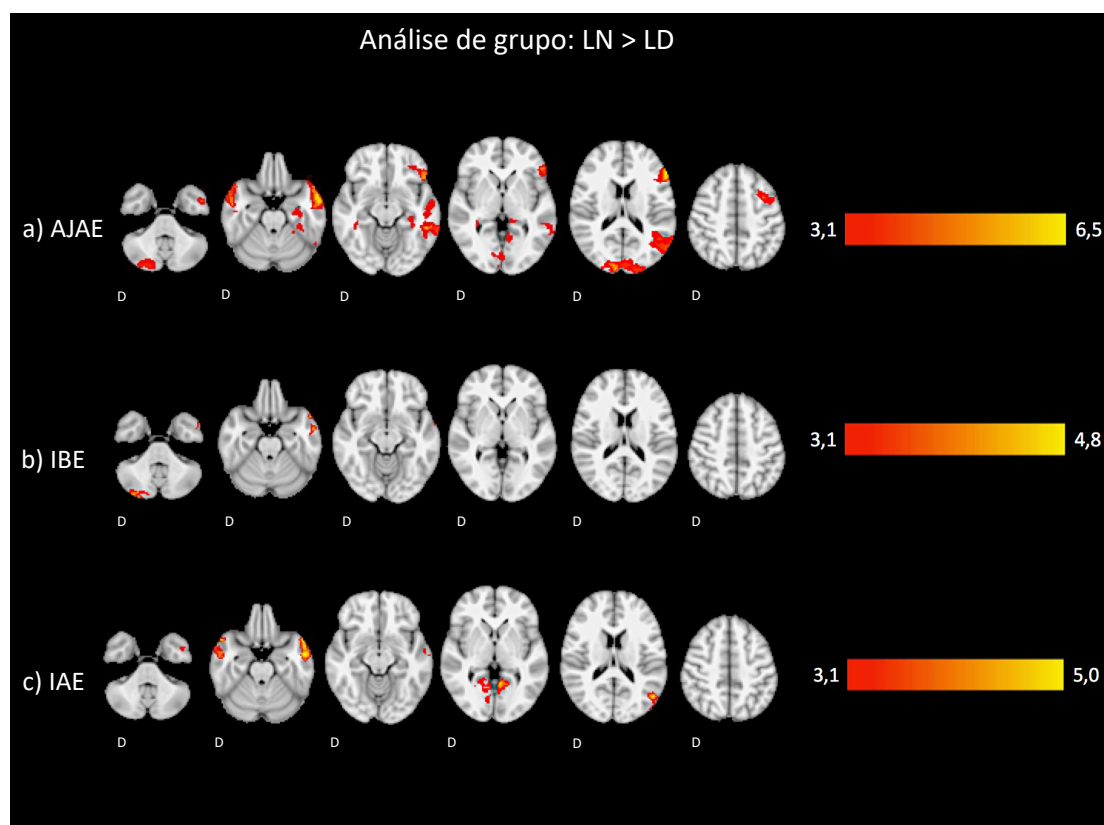


Figura 37 – Mapa estatístico de grupos: a) AJAE (n=24); b) IBE (n=15); c) IAE (n=21)) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua nativa (LN) > língua desconhecida (LD). Mapa de cores limiarizado para p-valor (*cluster*) > 0,05 (ANOVA; *template* MNI 152).

Observam-se *clusters* de sinal BOLD (em vermelho) nas seguintes regiões encefálicas: **AJAE**: córtex cerebelar direito, giro temporal inferior esquerdo, giro temporal médio bilateral, giro parahipocampal bilateral, giro frontal inferior esquerdo, pré-cúneos, polo occipital bilateral, e giro temporal médio esquerdo. **IBE**: córtex cerebelar direito; giro temporal inferior e médio esquerdo. **IAE**: giro temporal inferior esquerdo, giro temporal médio bilateral, pré-cúneos e córtex occipital lateral esquerdo.

Fonte: Presente estudo (2021).

A Tabela 14 a seguir apresenta as regiões cerebrais (*clusters*) mostradas na Figura 37 e as respectivas localizações (coordenadas MNI 152) dos seus picos de ativação.

Tabela 14 – Descrição dos *clusters* do mapa estatístico da média de cada um dos três grupos (contraste: língua nativa maior do que língua desconhecida)

Grupo	Score Z	MNI			Regiões cerebrais
		X	Y	Z	
AJAE	6,55	-52	8	-28	Polo temporal, estendendo-se para o giro temporal médio e superior esquerdo
	5,36	10	-96	14	Polo occipital direito, estendendo-se à esquerda
	4,94	16	-96	-48	Cerebelo direito
	4,78	-30	-18	-20	Giro parahipocampal esquerdo, estendendo-se para o giro hipocampal
	4,77	-36	8	46	Giro frontal médio à esquerda
	4,20	-6	-58	6	Junção parietoccipital, à esquerda
	4,29	34	-36	-4	Hipocampo direito
IBE	4,82	-58	-2	-20	Giro temporal médio esquerdo
	4,13	34	-84	-40	Lobo posterior do cerebelo direito
	5,08	-54	-2	-22	Giro temporal médio, à esquerda
IAE	4,67	54	0	-26	Giro temporal médio, estendendo-se para o giro temporal superior, também à esquerda
	4,8	-6	-56	0	Junção parietoccipital, à esquerda
	4,04	20	-52	-2	Lobo occipital direito

Contraste: língua desconhecida > língua nativa

Os mapas estatísticos com *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar do *score Z* superior a 3,1 dos três grupos (AJAE, IBE e IAE) para o contraste língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN) são mostrados na Figura 38.

Para o grupo AJAE (Figura 38a), são observadas respostas cerebrais nas seguintes regiões: cerebelo bilateral, giro temporal médio bilateral, polo frontal e giro frontal inferior à direita, giro temporal superior direito, ínsula bilateral, cíngulo anterior, giro frontal médio direito, cíngulo posterior, lobo parietal inferior bilateral e cúneos bilateral. Para o grupo IBE (Figura 38b), é observada resposta cerebral na seguinte região: lobo parietal inferior bilateral. Para o grupo IAE (Figura 38c), são observadas respostas cerebrais nas seguintes regiões: cerebelo direito, ínsula bilateraal, polo frontal bilateral,

córtex occipital lateral esquerdo, cíngulo anterior, giro frontal médio direito, giro supramarginal bilateral, cíngulo posterior, cúneos bilateral e lóbulo parietal inferio bilateral.

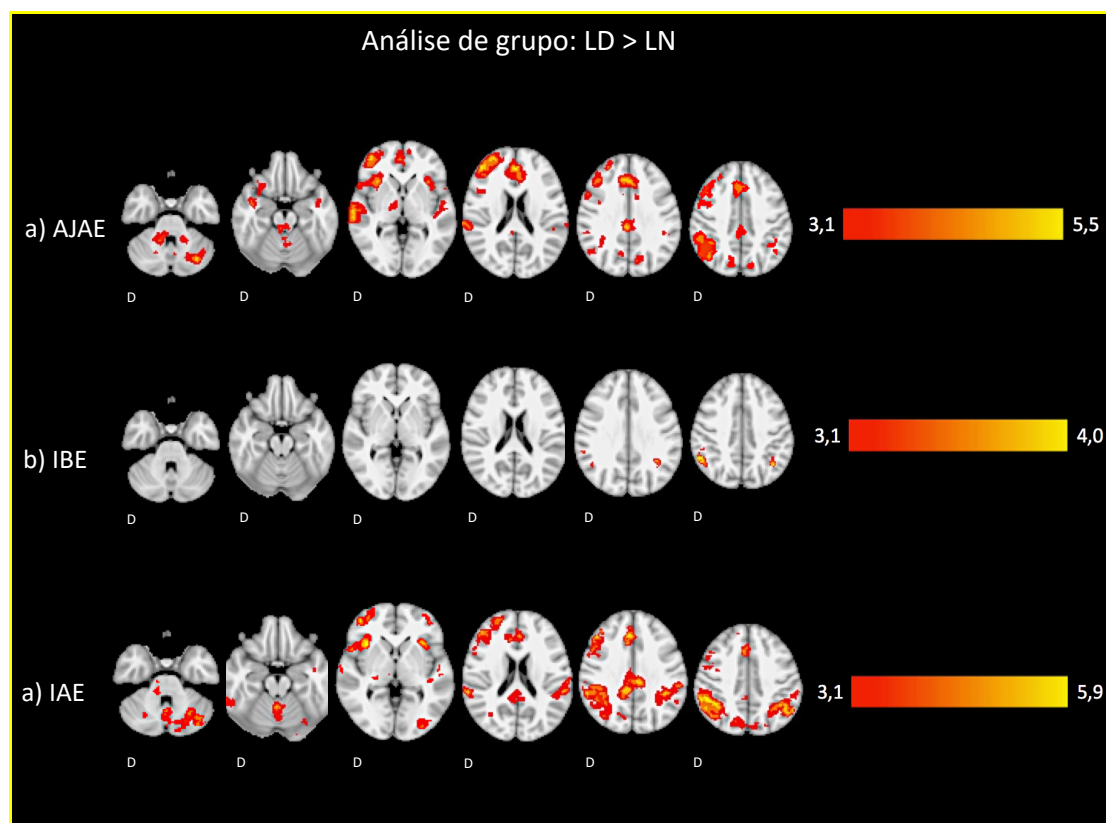


Figura 38 – Mapa estatístico de grupos: a) AJAE (n=24), b) IBE (n=15), c) IAE (n=21) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (*cluster*) > 0,05 (ANOVA; *template* MNI 152).

Observam-se *clusters* de sinal BOLD (em vermelho) nas seguintes regiões encefálicas: **AJAE**: cerebelo bilateral, giro temporal médio bilateral, polo frontal e giro frontal inferior à direita, giro temporal superior direito, ínsula bilateral, cíngulo anterior, giro frontal médio direito, cíngulo posterior, lobo parietal inferior bilateral e cúneos bilateral. **IBE**: lobo parietal inferior bilateral. **IAE**: cerebelo direito, ínsula bilateraal, polo frontal bilateral, córtex occipital lateral esquerdo, cíngulo anterior, giro frontal médio direito, giro supramarginal bilateral, cíngulo posterior, cúneos bilateral e lóbulo parietal inferio bilateral ($Z > 3,1$; $p < 0,05$). Fonte: Presente estudo (2021).

A Tabela 15 a seguir apresenta as regiões cerebrais (*clusters*) mostradas na Figura 38 e as respectivas localizações (coordenadas MNI 152) dos seus picos de ativação.

Tabela 15 – Descrição dos *clusters* do mapa estatístico de cada um dos três grupos (contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)

Grupo	Score Z	MNI			Regiões cerebrais
		X	Y	Z	
AJAE	5,99	44	44	14	Giro frontal médio, à direita
	5,53	0	40	18	Cíngulo anterior e giro paracingular bilateral
	4,97	42	-64	40	Lobo parietal inferior direito
	5,27	-46	-2	-16	Lobo temporal esquerdo
	5,62	70	-26	12	Giro temporal superior direito
	4,79	16	-46	-30	Lobo anterior, cerebelo direito
	5,49	-32	-70	-34	Lobo posterior, cerebelo esquerdo
	5,22	4	-32	30	Cíngulo posterior, estendendo-se bilateralmente
	4,44	-44	-58	46	Lobo parietal inferior esquerdo
	4,02	12	-12	2	Tálamo direito
	4,43	-12	-74	28	Lobo occipital direito
IBE	4,16	12	-68	40	Lobo parietal direito
	4,02	54	-52	42	Lobo parietal inferior direito
	3,89	-40	-60	40	Lobo parietal inferior esquerdo
	5,37	34	20	0	Córtex insular, à direita
	5,52	46	-46	38	Giro supramarginal, à direita
IAE	4,75	2	-52	-20	Lóbulo anterior, cerebelo direito
	5,02	-6	-28	32	Giro do cíngulo, à esquerda
	4,76	14	-74	44	Lobo parietal superior direito, estendendo-se ao pré-cúneos
	4,78	-32	20	0	Córtex insular, à esquerda
	4,09	12	-36	-26	Lobo anterior, cerebelo direito

Os mapas RMf 2D de todas as fatias cerebrais com as demais regiões encefálicas ativadas de cada um dos três grupos (AJAE, IBE, IAE), para ambos os contrastes (LN>LD e LD>LN), encontram-se nos Anexos O, P e Q respectivamente.

Análises entre grupos: AJAE, IBE e IAE

A análise entre grupos foi dividida da seguinte forma: I) avaliação do efeito da idade por meio da comparação entre os grupos de alta escolaridade (AJAE e IAE); II) avaliação do efeito da escolaridade, ainda entre dois grupos, comparando-se os dois grupos de idosos (IBE e IAE); e III) avaliação da interação entre idade e escolaridade envolvendo os três grupos (AJAE, IBE e IAE), dividida em duas análises: a) avaliação do efeito da idade em duas classes de escolaridade (baixa e alta); b) avaliação do efeito da escolaridade (INAF, proficiência combinada) em duas faixas etárias (adultos jovens e idosos).

I) Efeito idade (AJAE vs. IAE)

O efeito da idade foi avaliado por meio das diferenças de padrões de ativação cerebral durante a tarefa de atenção auditiva e de compreensão da linguagem entre os seguintes grupos: adultos jovens de alta escolaridade (AJAE) e idosos, também de alta escolaridade (IAE). Na avaliação do contraste LD>LN, foram observados apenas resultados com significância estatística na comparação de idosos de alta escolaridade maior que adultos jovens de alta escolaridade (IAE>AJAE), sendo que se observam *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar estatístico nas seguintes regiões encefálicas (Figura 39): giro temporal médio à esquerda, córtex occipital lateral bilateral, bordas do sulco intraparietal anterior bilateral, tracto córtico-espinhal à esquerda; giro occipital à direita, lóbulo parietal superior e giro frontal médio à esquerda ($Z > 2,3$; $p < 0,05$).

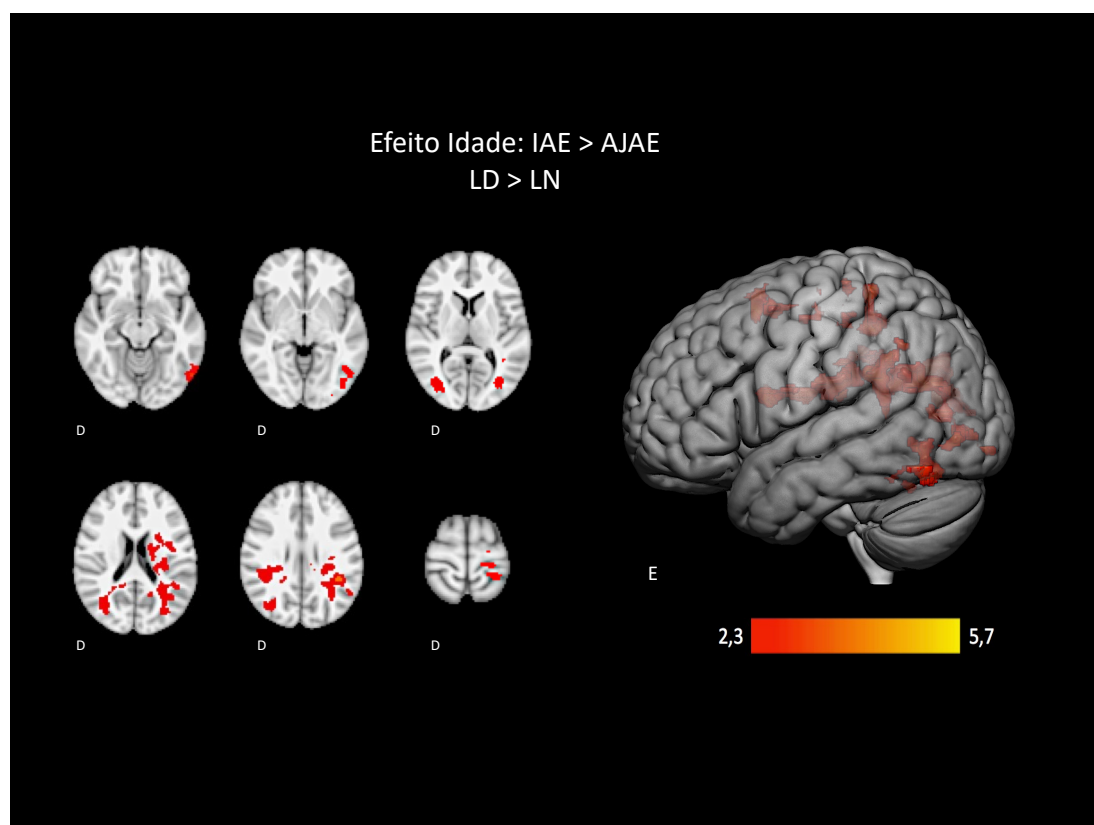


Figura 39 – Mapa estatístico da comparação entre grupos: IAE (n=21) > AJAE (n=24) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (*cluster*) > 0,05 (ANOVA; *template* MNI 152).

Observam-se *clusters* de sinal BOLD (em vermelho) nas seguintes regiões encefálicas: giro temporal médio à esquerda, córtex occipital lateral bilateral, bordas do sulco intraparietal anterior bilateral, tracto córtico-espinhal à esquerda; giro occipital à direita, lóbulo parietal superior e giro frontal médio à esquerda. ($Z > 2,3$; $p < 0,05$).

Fonte: Presente estudo (2021).

A Tabela 16 a seguir apresenta as regiões cerebrais (*clusters*) mostradas na Figura 39 e as respectivas localizações (coordenadas MNI 152) dos seus picos de ativação.

Tabela 16 – Descrição dos *clusters* do mapa estatístico da comparação entre os grupos AJAE vs. IAE (IAE>AJAE; contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)

Score Z	MNI			Regiões cerebrais
	X	Y	Z	
4,05	-40	-42	28	Bordas do sulco intraparietal anterior, à esquerda
3,7	36	-72	10	Giro occipital médio, à direita
3,71	-30	-42	66	Lóbulo parietal superior esquerdo
3,44	-26	6	18	Tracto córtico-espinhal, à esquerda, estendendo-se ao caudado

O mapa RMf 2D de todas as fatias cerebrais das comparação AJAE vs. IAE com as demais regiões encefálicas ativadas, para o contraste LD>LN, encontra-se no Anexo R.

II) Efeito escolaridade (IBE vs. IAE)

O efeito da escolaridade foi avaliado por meio das diferenças de padrões de ativação cerebral durante a tarefa de atenção auditiva e de compreensão da linguagem entre os grupos de IBE e IAE. Na avaliação do contraste LD>LN, foram observados apenas resultados com significância estatística na comparação de idosos de alta escolaridade maior que idosos de baixa escolaridade (IAE>IBE), sendo que se observam *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar estatístico nas seguintes regiões encefálicas: córtex cerebelar bilateral, giro frontal inferior e ínsula à direita, giro occipital inferio bilateral, lobo parietal e cíngulo posterior ($Z>2,3$; $p<0,05$) (Figura 40).

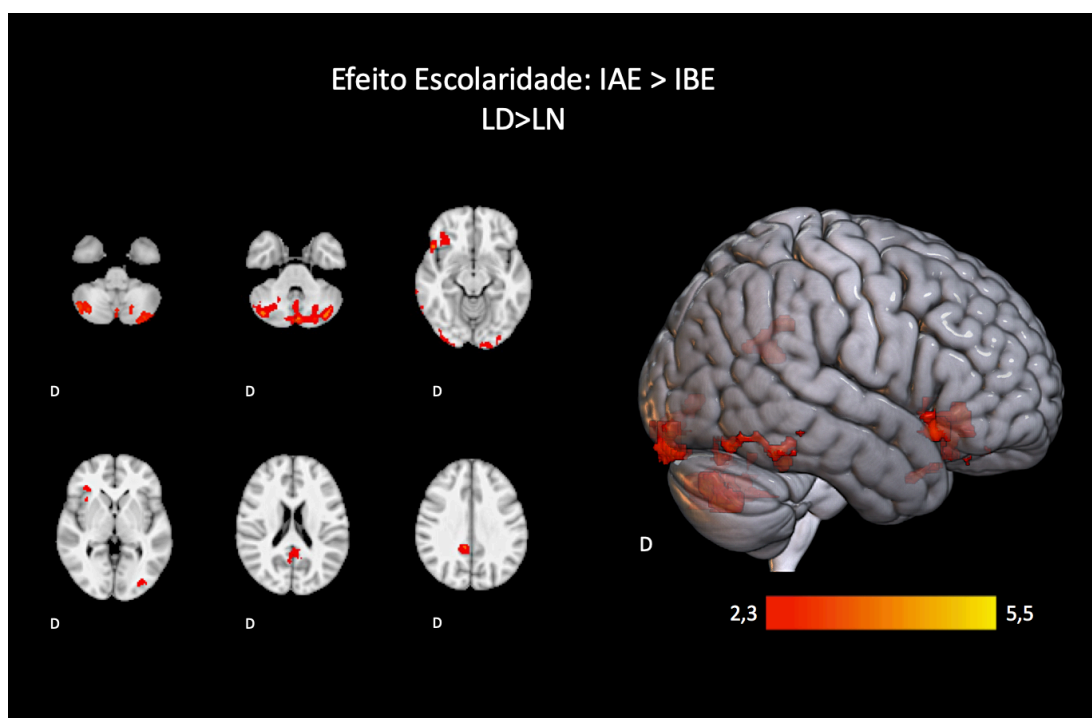


Figura 40 – Mapa estatístico da comparação entre grupos: IAE (n=21) > IBE (n=15) para a tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida > língua nativa). Mapa de cores limiarizado para p-valor (*cluster*) > 0,05 (ANOVA; *template* MNI 152).

Observam-se *clusters* de sinal BOLD (em vermelho) nas seguintes regiões encefálicas: córtex cerebelar bilateral, giro frontal inferior e ínsula à direita, giro occipital inferio bilateral, lobo parietal e cíngulo posterior ($Z>2,3$; $p<0,05$).

Fonte: Presente estudo (2021).

A Tabela 17 a seguir apresenta as regiões cerebrais (*clusters*) mostradas na Figura 40 e as respectivas localizações (coordenadas MNI 152) dos seus picos de ativação.

Tabela 17 – Descrição dos *clusters* do mapa estatístico da comparação entre os grupos IBE vs. IAE (IAE>IBE; contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)

Score Z	MNI			Regiões cerebrais
	X	Y	Z	
4,1	-2	-80	-34	Lobo posterior, cerebelo esquerdo
3,89	40	-74	-36	Lobo posterior, cerebelo direito
3,77	50	22	-12	Giro frontal inferior direito
3,59	-24	-94	-16	Giro fusiforme, lobo occipital lateral à esquerda
3,63	10	-42	32	Giro do cíngulo posterior, à direita

O mapa RMf 2D de todas as fatias cerebrais da comparação IBE vs. IAE com as demais regiões encefálicas ativadas, para o contraste LD>LN, encontra-se no Anexo R.

III) Efeito da interação entre idade, escolaridade e alfabetismo funcional envolvendo os três grupos (AJAE, IBE e IAE)

Os efeitos da interação entre idade, escolaridade e alfabetismo funcional nos três grupos podem ser vistos nas Figuras 41 e 42.

a) Efeito idade em duas classes de escolaridade (baixa vs. alta)

Na análise dos efeitos positivos⁹ da idade nos grupos de alta e baixa escolaridade, para o contraste LD>LN, observam-se *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar estatístico nas seguintes regiões encefálicas: junção temporoccipital esquerda, sulco intraparietal bilateral, giro frontal inferior

⁹ Efeito positivo: a resposta BOLD tem correlação positiva com a variável de interesse (a medida que os valores da variável aumentam, a resposta BOLD também aumenta).

direito, giro parietal inferior esquerdo, giro pré-central esquerdo, giro temporal médio esquerdo e giro fusiforme esquerdo ($Z > 3,1$; $p < 0,05$) (Figura 41).

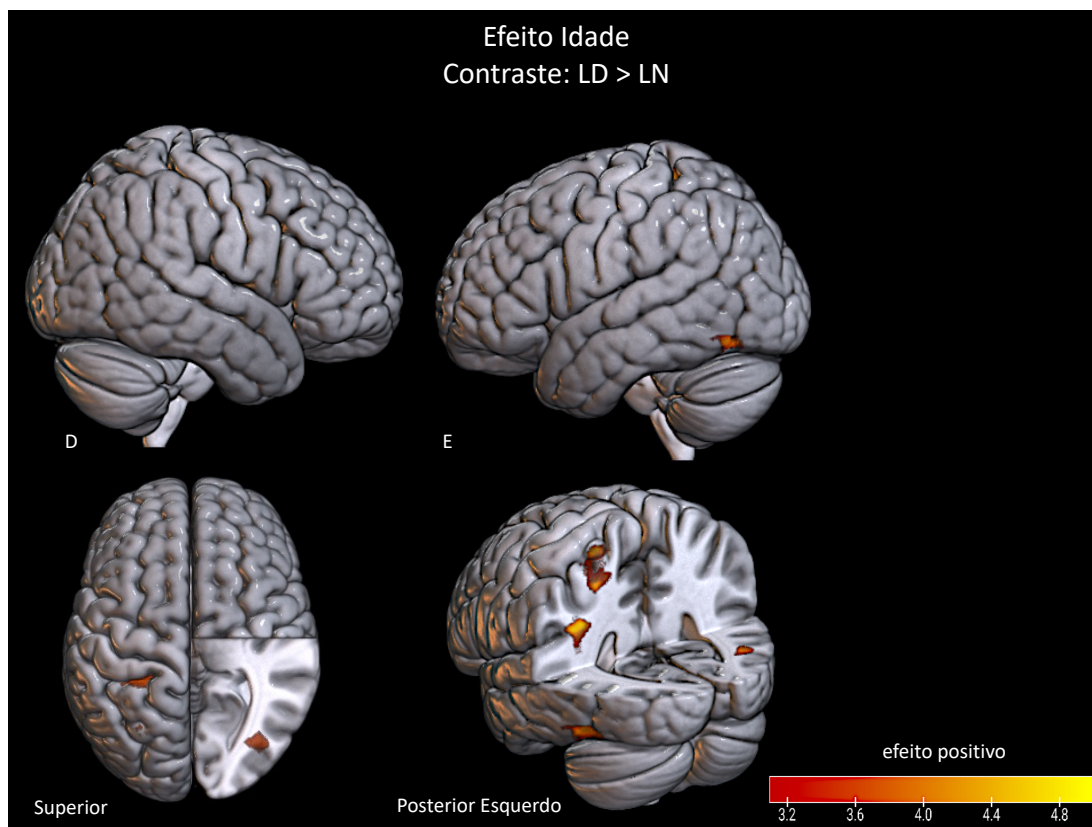


Figura 41 – Mapa estatístico mostrando efeito idade nos três grupos: AJAE, IBE, IAE ($n=60$) para tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (*cluster*) > 0,05 (ANOVA; *template* MNI 152). Observam-se *clusters* de sinal BOLD nas seguintes regiões encefálicas: junção temporoccipital esquerda, sulco intraparietal bilateral, giro frontal inferior direito, giro parietal inferior esquerdo, giro pré-central esquerdo, giro temporal médio esquerdo e giro fusiforme esquerdo. ($Z > 3,1$; $p < 0,05$).
Fonte: Presente estudo (2021)

A Tabela 18 a seguir apresenta as regiões cerebrais (*clusters*) mostradas na Figura 41 e as respectivas localizações (coordenadas MNI 152) dos seus picos de ativação.

Tabela 18 – Descrição dos *clusters* do mapa estatístico do efeito idade independente dos grupos de alta e baixa escolaridade (contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)

Score Z	MNI			Regiões cerebrais
	X	Y	Z	
4,59	32	-68	24	Giro parietal inferior, estendendo-se ao giro temporal médio, à direita
4,56	-30	-42	48	Porção anterior do sulco intraparietal esquerdo, estendendo-se para o córtex somatossensorial primário (à esquerda)
4,83	-40	-44	30	Porção anterior do sulco intraparietal esquerdo
4,34	-54	-68	-14	Junção temporoccipital, giro fusiforme, à esquerda
4,59	24	-18	66	Giro pré-central direito
5,08	18	2	54	Giro frontal superior direito
4,18	-26	-66	54	Lobo parietal superior esquerdo

O mapa RMf 2D de todas as fatias cerebrais da análise do efeito da idade em duas classes de escolaridade (baixa vs. alta) com as demais regiões encefálicas ativadas, para o contraste LD>LN, encontra-se no Anexo S.

b) Efeito da escolaridade em dois grupos de idade (adulto jovem vs. idoso)

Na análise dos efeitos positivos (cores quentes) e negativos¹⁰ (cores frias) do INAF (proficiência combinada) no contraste LD>LN, nos grupos de adultos jovens e idosos, observam-se *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar estatístico nas seguintes regiões encefálicas: giro frontal inferior direito; giro occipital inferior direito, cerebelo bilateral, polo frontal direito ($Z>3,1$; $p<0,05$) (Figura 42).

No efeito negativo (cores frias), observam-se *clusters* de sinal BOLD sobreviventes ao limiar estatístico nas seguintes regiões encefálicas: córtex opercular central direito e giro pré-central direito ($Z>3,1$; $p<0,05$) (Figura 42).

¹⁰ Efeito negativo: a resposta BOLD tem correlação negativa com a variável de interesse (a medida que os valores da variável diminuem, a resposta BOLD aumenta).

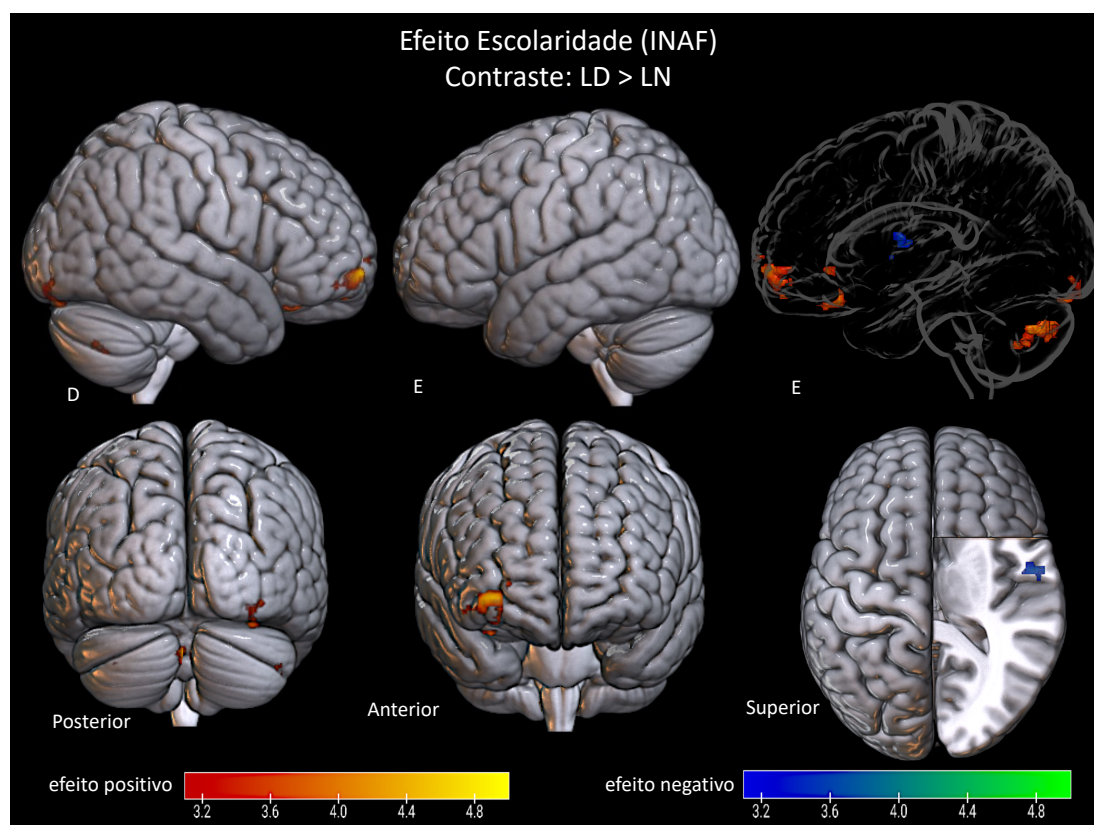


Figura 42 – Mapa estatístico mostrando efeito escolaridade nos três grupos: AJAE, IBE, IAE (n=60) para tarefa de atenção auditiva (contraste: língua desconhecida (LD) > língua nativa (LN)). Mapa de cores limiarizado para p-valor (*cluster*) > 0,05 (ANOVA; *template* MNI 152). Observam-se *clusters* de sinal BOLD nas seguintes regiões encefálicas: giro frontal inferior direito; giro occipital inferior direito, cerebelo bilateral, polo frontal direito (efeito positivo). Córtex opercular central direito e giro pré-central direito (efeito negativo) ($Z > 3,1$; $p < 0,05$).
Fonte: Presente estudo (2021).

A Tabela 19 a seguir apresenta as regiões cerebrais (*clusters*) mostradas na Figura 42 e as respectivas localizações (coordenadas MNI 152) dos seus picos de ativação.

Tabela 19 – Descrição dos *clusters* do mapa estatístico do efeito escolaridade independente dos grupos jovem e idoso (contraste: língua desconhecida maior do que língua nativa)

Efeito	Score Z	MNI			Regiões cerebrais
		X	Y	Z	
Positivo	4,65	34	66	-6	Giro frontal superior direito
	4,25	40	-74	-36	Lobo posterior, cerebelo direito
	4,54	32	28	-22	Giro frontal inferior esquerdo
	4,56	-2	-80	-34	Lobo posterior, cerebelo esquerdo – úvula
	4,01	38	-92	-10	Giro occipital inferior direito
	4,91	-40	-70	-36	Lobo posterior, cerebelo esquerdo
Negativo	3,94	54	-4	10	Córtex opercular central direito e giro pré-central direito

O mapa RMf 2D de todas as fatias cerebrais da análise do efeito do escolaridade (INAF) em dois grupos de idade (adulto jovem vs. idoso) com as demais regiões encefálicas ativadas, para o contraste (LD)>(LN), encontra-se no Anexo T.

5 DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

A seguinte discussão segue a estrutura de tópicos da tese. O Indicador de Alfabetismo Funcional e a Ressonância Magnética funcional são discutidos de forma mais pormenorizada. Acrescenta-se aqui, também, uma breve discussão sobre os resultados dos demais testes neuropsicológicos que fazem parte do Anexo N.

5.1 Amostra

Uma vez que no Brasil há elevada variabilidade nos níveis de escolaridade da população e os reflexos desta variabilidade se mostram severos nos testes neuropsicológicos (Ardila et al., 2010; Nitrini et al., 2004; Cesar et al., 2019), a presente tese teve o intuito de avaliar as diferenças de respostas hemodinâmicas associadas à atividade neural em uma população saudável com níveis diferentes de escolaridade e de idade, uma vez que tais diferenças são exacerbadas com o aumento da idade (Grady et al., 2016; Bosch et al., 2010; Sorg et al., 2007) e podem comprometer o envelhecimento saudável (Stern, 2009; Sharp & Gatz, 2011; Rodriguez, 2018).

A coleta de dados e testes (exames de ressonância magnética, Indicador de Alfabetismo Funcional e testes neuropsicológicos – com exceção do MoCA, que foi aplicado junto do INAF) foi realizada em três dias diferentes. Isto possibilitou que os voluntários pudessem realizar todos os exames e testes sem muita fadiga, uma vez que o tempo de duração dos exames e testes poderia chegar a duas horas cada um, vindo a comprometer o desempenho nos testes cognitivos, bem como os resultados de neuroimagens e testes comportamentais na tarefa de atenção auditiva. Porém, isto fez com que muitos dos voluntários não conseguissem realizar todas as etapas do estudo e, conseqüentemente, ocasionou a elevada porcentagem de *dropout* (49,6%) em relação à amostra inicial. Além deste fator, somam-se questões socioeconômicas que também fizeram com que diversos dos voluntários da amostra inicial tivessem dificuldades de comparecer mais de uma vez ao HC

ou mesmo receber os envolvidos na pesquisa em sua residência para a realização dos testes.

Um estudo fatorial, 2 x 2, com quatro diferentes grupos (adultos jovens de baixa escolaridade, adultos jovens de alta escolaridade, idosos de baixa escolaridade e idosos de alta escolaridade) seria o ideal. E, de fato, a intenção original deste projeto era esta, onde seriam avaliados, por meio de análise ANOVA 2 x 2, os efeitos principais da idade e da escolaridade, além da interação entre estes fatores. Entretanto, devido às questões explanadas acima, optou-se por realizar a análise de grupos com os participantes presentes ao final de 2019. Naquela data, a amostra de adultos jovens de baixa escolaridade era pequena ($n=6$) e, por este motivo, foi excluída da amostra final.

A proposta inicial era que a idade máxima para os grupos de adultos jovens fosse igual a 30 anos, visando uma diferença de 30 anos entre os grupos de adultos jovens (idade máxima = 30 anos) e idosos (idade mínima = 60 anos). Porém, para o limite de baixa escolaridade adotado (seis anos), foi observado que, na população da cidade de São Paulo, a quantidade de possíveis voluntários era menor e, portanto, optou-se por estender a idade máxima do grupo de adultos jovens para 37 anos. É importante notar que outros autores também utilizaram faixa etária semelhante, como Tyler et al. (2010), que utilizou 34 anos para idade limite do grupo jovem.

A diferença entre baixa e alta escolaridade, também proposta inicialmente, era de dez anos entre os grupos, porém, na busca por voluntários de baixa escolaridade nos CIEJAs, viu-se que a divisão escolar era diferente do Ensino Fundamental regular adotado no Brasil (que é de um ano para cada série), uma vez que, na educação de jovens e adultos, as séries do Ensino Fundamental são duas para cada ano. Assim, as quintas e sextas séries escolares, alvo deste estudo, são no mesmo ano. Portanto, o grupo de baixa escolaridade teve educação máxima de seis anos.

Além dos critérios de idade e de escolaridade, o conhecimento do idioma língua desconhecida (LD) ou de algumas palavras nesta língua

ocasionou a exclusão de sete sujeitos pertencentes aos grupos de alta escolaridade.

A amostra final dos três grupos juntos foi de 60 sujeitos: 24 no grupo AJAE, 15 no grupo IBE e 21 no grupo IAE.

5.2 Questionários

Os grupos mostraram-se balanceados quanto à escolaridade (grupos de alta escolaridade, $p=0,97$) e quanto à idade (grupos de idosos, $p=0,82$). Também mostraram-se balanceados quanto à lateralidade ($p=0,26$), fator importante, uma vez que a linguagem, principal característica avaliada nesta tese, é uma das funções mais assimétricas do cérebro humano (Tyler et al., 2010; Hodgson, 2018), o que permite elevada especificidade funcional. Os grupos não se mostraram balanceados quanto ao *score* socioeconômico, e houve diferença entre os grupos de alta e baixa escolaridade ($p<0,001$), sendo que os grupos de alta escolaridade não apresentaram diferença ($p=0,084$). Esse desbalanceamento pode ser justificado pelo acesso a oportunidades de trabalho com maiores faixas salariais em virtude da maior escolaridade, em especial no grupo de idosos. E, mesmo que a maioria dos adultos jovens ainda não trabalhasse, a maioria dos seus familiares (pais e/ou mães) possuía alta escolaridade (Pai: AJAE, 33%; IBE, 0%; IAE, 19% – Mãe: AJAE, 52%; IBE, 0%; IAE, 14%). É importante ressaltar que buscou-se minimizar ao máximo as diferenças entre os grupos. Para tanto, todos deveriam ser monolíngues, moradores da cidade de São Paulo há pelo menos oito anos e indivíduos que vivessem em comunidade. Porém, algumas características inerentes às diferenças de idade e de escolaridade foram observadas.

Embora as amostras iniciais não estivessem balanceadas quanto aos resultados obtidos pelos voluntários na avaliação de manifestações comportamentais de depressão – em que, proporcionalmente, um número maior de sujeitos do grupo IBE, em relação ao grupo IAE, foi identificado com risco para depressão –, todos com risco para depressão foram excluídos da amostra final. A depressão pode comprometer, dependendo do seu grau de

severidade, funções executivas e pode também determinar padrões de ativação cerebral em estudos de RMf diferentes em áreas corticais durante tarefas cognitivas (Ebmeier, 2005; Lu, 2012). Assim sendo, a avaliação GDS foi usada para o diagnóstico de risco de depressão com o objetivo de identificar os voluntários suspeitos para essa condição psiquiátrica, o que poderia influenciar nos estudos de imagens e testes neuropsicológicos (Snyder, 2013; Iwabuchi, 2015; Muller et al., 2017).

Devido ao fato de se ter usado nesta tese metodologia não padronizada no preenchimento dos questionários VAMS, seu uso teve como objetivo apenas a verificação do balanceamento entre os três grupos. Em virtude disso, foram realizadas análises isoladas dos estados emocionais. Os resultados da presente tese mostram que, quando analisados os resultados obtidos na escala VAMS e suas diferenças temporais (VAMS pós menos VAMS pré), foram encontradas diferenças em apenas quatro das 48 combinações entre os três grupos e 16 estados analisados. Em estado alerta ou sonolento, os grupos AJAE e IAE mostraram-se mais sonolentos do que o grupo IBE (AJAE vs. IBE, $p=0,032$; IBE vs. IAE, $p=0,012$). Quando avaliado o estado forte ou fraco, os grupos de idosos (baixa e alta escolaridade) mostraram-se mais fortes do que o grupo de adultos jovens, com diferenças entre os grupos de alta escolaridade (AJAE vs. IAE, $p=0,047$). E, por fim, no estado ágil ou desajeitado, os adultos jovens mostraram-se mais desajeitados do que o grupo de idosos de baixa escolaridade (AJAE vs. IBE, $p=0,047$).

Embora a comparação com outros estudos que utilizaram a escala não possa ser realizada diretamente, os scores da VAMS no estudo de Machado et al. (2019) indicaram que adultos mais jovens apresentaram tendência ao estado sonolento mais do que adultos mais velhos, enquanto as diferenças encontradas na presente tese sugerem que, devido ao maior grau de dificuldade para a realização da tarefa, os idosos de baixa escolaridade finalizaram o exame mais alertas do que os grupos de alta escolaridade. A idade menor contribuiu para que o grupo de adultos jovens terminasse o exame mais fraco (com maiores diferenças estatísticas em relação ao grupo IAE) e mais desajeitado (com maiores diferenças estatísticas entre os grupos

com as maiores diferenças de idade e escolaridade) do que os grupos de idosos.

O ambiente de ressonância, muitas vezes adverso ao cotidiano dos voluntários, pode provocar alterações significantes nos estados emocionais (Raz et al., 2005), e estas diferenças podem implicar em alterações cognitivas (Muehlhan, 2011), motivo pelo qual, mesmo não sendo usada a escala padronizada em virtude das dificuldades no preenchimento do teste, optou-se pela realização do teste e avaliação dos resultados (comparação entre VAMS pós menos VAMS pré de cada grupo e VAMS pré de cada grupo).

Uma vez que os estados foram avaliados isoladamente, não foram calculados os valores de p das diferenças entre os grupos para os quatro fatores emocionais (ansiedade, comprometimento cognitivo, sedação e desconto) que são calculados a partir dos estados isolados. Porém, as poucas diferenças encontradas entre os estados isolados pertencem a fatores emocionais distintos (sedação ou comprometimento cognitivo) ou, quando pertenciam ao mesmo fator (comprometimento cognitivo), ocorreram em duas comparações diferentes (AJAE vs. IBE e AJAE vs. IAE). Este resultado permite inferir que, se forem agrupados os estados emocionais e analisados os quatro fatores emocionais, não haverá diferenças entre os grupos em virtude da função compensatória dos efeitos dentro de cada fator.

5.3 Testes neuropsicológicos

Para evitar os fatores confundidores entre os testes neuropsicológicos, optou-se por realizar o MoCA juntamente com o INAF. Assim, todos os sujeitos da amostra final realizaram tal teste, e os resultados indicam também diferença significativa no desempenho dos testes entre os grupos de alta e baixa escolaridade ($p < 0,0001$), embora o mesmo não tenha ocorrido entre os grupos de alta escolaridade ($p = 0,835$). Como todos os sujeitos eram saudáveis, tal achado corrobora os resultados do estudo de Cesar et al. (2019).

Embora os testes neuropsicológicos, com exceção do MoCA, não

tenham sido aplicados em toda a amostra (n=54), os resultados indicam que há diferenças entre os grupos, em especial entre os grupos de baixa e alta escolaridade (Julayanont & Ruthirago, 2018) e/ou adultos jovens e idosos (Kabuba et al., 2018; Cesar et al., 2019).

Do total de 28 testes (e subtestes) neuropsicológicos da avaliação do funcionamento cognitivo geral, nove deles apresentaram diferenças entre os grupos de baixa e alta escolaridade (RAVLT – 4, RAVLT – 5, RAVLT – interferência, Figuras Complexas de Rey – cópia, VST – número de erros e palavras, D-KEFS – sequenciamento de letras, D-KEFS – velocidade motora, WAIS III – nota ponderada de procurar símbolos e WAIS III – dígitos ordem inversa); seis deles apresentaram diferenças entre os grupos de adultos jovens e idosos (RAVLT – 1, RAVLT – 2, RAVLT – 3, RAVLT – evocação tardia, Figuras Complexas de Rey – evocação e VST – tempo com a interferência de outras cores); sete deles apresentaram diferenças entre todos os grupos, independentemente da idade e da escolaridade (RAVEN, RAVLT – evocação pós-interferência, VST – tempo, VST – tempo com interferência, D-KEFS – *scanning* visual, DKEFS – sequenciamento de números e WAIS III – nota ponderada de códigos); dois deles apresentaram diferenças somente entre os grupos AJAE e IBE (RAVLT – reconhecimento visual e VST – número de erros com a interferência de outras cores); um deles apresentou diferenças somente entre grupos de alta escolaridade (D-KEFS – chaveamento de letras e números); um deles apresentou diferença somente entre os grupos de idosos (WAIS III – ordem direta); e apenas o WAIS III – nota ponderada de dígitos apresentou diferenças entre os idosos de alta escolaridade e os demais grupos. O único teste que não apresentou diferenças entre os grupos foi o VST – número de erros.

Nos testes (e subtestes) de avaliação das características de linguagem, a maioria (13 dos 18) apresentou diferenças entre os grupos de baixa e alta escolaridade (PROLEC – acertos letras, PROLEC – tempo letras, PROLEC – acertos palavras, PROLEC – acertos pseudopalavras, CONFIAS – identificação de rimas, CONFIAS – produção de rimas, CONFIAS – exclusão fonêmica, CONFIAS – transposição de fonemas, PPVT, BNT – versão

reduzida, VF – FAS, VF – animais e frutas, CCT); um deles, o BCPR, apresentou diferenças somente entre os grupos AJAE e IBE; e quatro deles (PROLEC – tempo palavras, PROLEC – pseudopalavras, CONFIAS – identificação de sílabas e CONFIAS – produção de palavras) não apresentaram diferenças entre os grupos.

Os resultados da presente tese foram convergentes com a literatura e indicaram que a aquisição de habilidades de leitura e escrita influencia o estado funcional do cérebro e, conseqüentemente, altera o desempenho em testes cognitivos e de linguagem (Kim et al., 2013; Julayanont & Ruthirago, 2018). Também indicaram que o envelhecimento pode comprometer a memória de trabalho, sugerindo limitada capacidade de reserva cognitiva (Worsley, 2001), entre outras habilidades cognitivas.

5.4 Indicador de Alfabetismo Funcional (INAF)

Uma vez que a cultura escrita é um fenômeno social, o letramento é tratado como modalidade cultural e, por este motivo, é fundamental que as escolas criem diferentes oportunidades para que os aprendizados estejam associados com as práticas de letramento presentes no contexto do educando. Esta “educação enriquecedora” é de extrema importância para uma sociedade, em especial na formação de crianças, adolescentes e jovens com vulnerabilidades socioeconômicas (Ribeiro et al., 2015). Com a necessidade de se entender o letramento e o alfabetismo funcional que vai além da escrita e envolve sua efetiva aplicação, diferentes testes foram desenvolvidos com este propósito, tais como: Test of Functional Health Literacy in Adults (TOFHLA) (Parker et al., 1993), Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine (REALM) (Davis et al., 1993), National Assessment of Adult Literacy (NAAL) (White & McCloskey, 2003) e o INAF, avaliação utilizada nesta tese e que também é o instrumento usado na população brasileira há mais de dez anos, tendo já avaliado mais de 20 mil jovens, adultos e idosos de até 64 anos.

Em 2006, foi conduzida uma pesquisa – cuja amostra realizou a avaliação dos domínios tanto das informações verbais quanto das informações numéricas, até então aplicadas para diferentes amostras – que mostrou que a integração dos resultados era pertinente, dando origem à concepção integrada do alfabetismo com duas subescalas: o letramento e o numeramento.

Os resultados encontrados nesta tese confirmam a preponderância da escolaridade nos resultados de todas as proficiências avaliadas ($p < 0,001$). Os voluntários do grupo AJAE apresentaram pontuação na proficiência em letramento igual a $(155,7 \pm 11,5)$, enquanto os voluntários do grupo IBE apresentaram resultado igual a $(69,6 \pm 16,27)$, já o grupo IAE apresentou resultado igual a $(139,2 \pm 17,2)$. Na proficiência em numeramento, os voluntários do grupo AJAE apresentaram pontuação igual a $(154,5 \pm 11,6)$, enquanto que o grupo IBE apresentou resultado igual a $(59,1 \pm 17,48)$ e o grupo IAE igual a $(138,1 \pm 17,4)$. As diferenças esperadas nas proficiências do INAF entre um sujeito analfabeto e um sujeito cursando algum curso superior são de 87 pontos para a proficiência em letramento e 80 pontos em numeramento (Ribeiro et al., 2015). Este padrão pode ser encontrado no presente estudo, uma vez que as diferenças entre os grupos de idosos nas proficiências em letramento e em numeramento foram de 69,2 e 79,0 respectivamente, porém com a maior diferença ocorrendo na proficiência em numeramento. Os resultados desta tese, assim como o INAF Brasil, revelam a preponderância da educação nos resultados do alfabetismo funcional.

Os resultados das proficiências em letramento e em numeramento mostram *scores* maiores para letramento, independentemente do grupo, o que indica convergência com os resultados obtidos pelo INAF Brasil, cujas diferenças observadas entre numeramento e letramento mostram que, independentemente da escolaridade, os resultados na proficiência em letramento são sempre superiores aos da proficiência em numeramento (Ref. INAF 10 anos). A maior diferença entre os resultados das proficiências em numeramento e em letramento ocorreu no grupo IBE (diferenças entre médias: 10,5 pontos) a favor do letramento, e tal diferença diminuiu em

relação aos grupos de alta escolaridade (diferença média de 1,15 pontos). Isso converge mais uma vez com os resultados do INAF Brasil, que mostram que a escolaridade tem peso maior na diminuição das diferenças entre as proficiências (em letramento e em numeramento) quando a escolaridade é elevada (durante o Ensino Superior).

Embora a escolaridade seja fator preponderante nos resultados das proficiências do alfabetismo (INAF Brasil, 2018), outros fatores podem estar correlacionados aos resultados (Ribeiro et al., 2015). No que tange o fator idade, os resultados do INAF Brasil, obtidos durante dez anos, mostram que, à medida que a idade aumenta, pior é o desempenho em letramento e melhor é o desempenho em numeramento, considerando as mesmas características entre sujeitos, exceto o fator idade (Ribeiro et al., 2015); porém, os resultados obtidos nesta tese entre os grupos de alta escolaridade (adultos jovens e idosos) mostraram que as diferenças entre as médias das proficiências em numeramento e em letramento mantiveram-se praticamente estáveis (1,2 para o AJAE e 1,1 para IAE), reduzindo-se apenas 0,1 ponto entre os adultos jovens e idosos.

Utilizando os mesmos critérios de classificação socioeconômica, o INAF Brasil tem verificado que o impacto no nível socioeconômico, mantendo as demais variáveis constantes, é maior nos testes de numeramento do que nos de letramento. De acordo com o INAF Brasil, “o fato de o sujeito ser da classe A faz com que seu *score* suba 14 pontos no teste de letramento e 28 pontos no teste de numeramento” (Ribeiro et al., 2015), corroborando os resultados obtidos nesta tese nos grupos de alta escolaridade, nos quais os indivíduos que possuem maiores níveis socioeconômicos apresentam menores diferenças entre o *score* do letramento e do numeramento.

5.5 Ressonância Magnética funcional (RMf)

Esta tese utilizou paradigma cognitivo de linguagem envolvendo tarefa de atenção auditiva, na qual os participantes deveriam ouvir ativamente um fluxo contínuo de fala para detectar uma palavra-alvo. Tarefas que utilizam o

monitoramento de palavras têm sido largamente adotadas em pesquisas psicolinguísticas para avaliar os aspectos da compreensão da fala, incluindo os aspectos fonológicos, lexicais e sintáticos (Kilborn & Moss, 1996).

Muitas publicações científicas se dedicaram a estudar os substratos neuroanatômicos da linguagem em paradigma de atenção auditiva na língua nativa com resposta motora, porém sem o uso de outra língua, sendo esta desconhecida para os participantes (Tyler et al., 2010; Wright et al., 2012; Fedorenko et al., 2013; Gupta, 2014; Fedorenko et al., 2020); enquanto outro trabalho, que também utilizou paradigma que envolvia tanto a língua nativa quanto uma língua desconhecida (aos participantes), não usou resposta motora (Mazoyer et al., 1993).

Se, por um lado, o monitoramento de palavras em uma língua nativa é uma tarefa amplamente estudada, por outro, não se tem o conhecimento de estudo anterior, seja comportamental ou de neuroimagem, que utilize língua desconhecida aos participantes. Poucos estudos sem a compreensão da fala estão disponíveis no contexto da tarefa, porém comparar com a língua nativa é uma maneira direta de avaliar o envolvimento relativo de redes distintas associadas aos aspectos fonológicos e semânticos da tarefa, e a língua desconhecida deveria imprimir demandas crescentes no processamento fonológico, na memória de curto prazo e na atenção auditiva.

O paradigma desenvolvido permite a avaliação da variabilidade no recrutamento e na lateralização da rede linguística associada à idade e à escolaridade. Como a leitura e a escrita melhoram as habilidades de processamento fonológico, mesmo em conteúdo auditivo (Huettig & Mishra, 2014), acredita-se que a utilização de tarefa com maior demanda de processamento fonológico e menor dependência de compreensão semântica poderia ser ideal para revelar o envolvimento diferencial de redes linguísticas em populações que variam nessas características (Anexo U).

Por ser um paradigma de atenção auditiva com resposta motora, buscou-se que na condição *baseline* (condição neutra) também houvesse resposta motora para que, ao subtrair as ativações cerebrais devido à resposta BOLD, fossem identificados apenas os substratos neurais oriundos

das diferenças entre a língua nativa (português) e a língua desconhecida (japonês), uma vez que a resposta BOLD da tarefa motora foi comum a todas as condições (ativas e *baseline*). A premissa desta tese foi que as diferenças entre as áreas ativadas nos contrastes LN>LD e LD>LN se devessem apenas às diferenças de idade e de escolaridade entre os grupos em decorrência das demandas mentais específicas de cada uma das condições para a mesma tarefa cognitiva.

A comparação dos achados desta tese com estudos anteriores é limitada, pois, até onde se sabe, nenhum estudo anterior utilizou o mesmo desenho experimental, mas a ativação seletiva observada nas condições e nos contrastes pode ser comparada a outros estudos que buscaram isolar os processamentos semântico e fonológico.

5.5.1 Respostas comportamentais

Quando avaliada a acurácia nas três condições com todos os grupos juntos, independentemente da idade e da escolaridade, os resultados da presente tese mostraram que a condição ativa “mais difícil” (língua desconhecida) foi a que teve menor taxa de acerto (49%) quando comparados com a condição ativa “mais fácil” (língua nativa), que foi de 94%. Esse achado é congruente com a literatura. No estudo realizado por Fedorenko et al. (2013), no qual os voluntários deveriam ler uma sequência de não palavras pronunciáveis e frases na língua nativa e, em seguida, realizar tarefa de sondagem de memória com resposta comportamental, a acurácia na condição “mais fácil” (frases na língua nativa) foi de 84,5% e na condição “mais difícil” (sequência de não palavras) foi de 80,3%. Acredita-se que as diferenças encontradas entre as acurácias deste estudo e do estudo de Fedorenko et al. se devam à maior complexidade da tarefa deste estudo, bem como a variabilidade da acurácia entre os grupos. A acurácia da condição *baseline* para a avaliação conjunta dos três grupos foi de 85% (inferior à acurácia da língua nativa, $p=1,000$), mas, ainda assim, superior à condição na língua desconhecida ($p<0,001$).

Os resultados da presente tese mostraram que há diferenças entre os grupos nas medidas de acurácia em condições ativas, mas não houve diferenças entre os grupos nas medidas de acurácia da condição *baseline* ($p=0,053$). Na condição língua nativa, houve diferença somente entre os grupos de idosos ($p=0,01$); já na condição língua desconhecida, houve diferenças entre os três grupos (AJAE vs. IBE, $p<0,001$; AJAE vs. IAE, $p=0,033$; IBE vs. IAE, $p=0,01$). Os resultados reforçam a relação entre o desempenho (acurácia) na tarefa de atenção auditiva e anos de escolaridade e idade, em especial na condição língua desconhecida, cujas taxas de acerto foram: AJAE ($0,7 \pm 0,1$); IBE ($0,2 \pm 0,2$); IAE ($0,5 \pm 0,3$). O efeito isolado da idade esperado nas medidas de acurácia (comparação entre os dois grupos de alta escolaridade) não foi observado em nenhuma das condições da presente tese, não corroborando os achados anteriores (Clark et al., 2015), nos quais idosos demonstraram menor acurácia em tarefas cognitivas de resposta comportamental. Visto que a diferença encontrada entre os três grupos é sensível ao fator de escolaridade, fica a dúvida se os estudos anteriores controlaram efetivamente esse fator, sendo uma questão que deve ser cuidadosamente avaliada em estudos futuros. É importante adicionar que sujeitos com maior escolaridade apresentam maior atividade no cerebelo e menor atividade nas regiões pré-frontal medial e parietal inferior quando comparados com sujeitos com menor escolaridade durante tarefa de atenção (*go/no go*). Isso evidencia que a educação influencia as “estratégias automatizadas” em adultos saudáveis ao modular o equilíbrio entre a ativação funcional das regiões cerebelares e o córtex frontal (Bonnet et al., 2009).

Os resultados da presente tese na análise dos erros (alarmes falsos) para as três condições indicaram em todas elas que os adultos jovens tiveram as menores taxas de erros em relação ao grupo de idosos – embora tais diferenças tenham sido significativas somente entre os grupos AJAE e IBE na condição língua nativa. Em um estudo (Solbakk et al., 2008) que avaliou o efeito do envelhecimento saudável na redes neurais durante tarefa de atenção seletiva visuoespacial, que requeria detecção de alvo, observou-se que idosos apresentaram maior taxa de alarmes falsos quando comparados com adultos

mais jovens. Neste sentido, os resultados da presente tese vão em direção aos achados de Solbakk et al. (2008), com o fator escolaridade tendo peso maior nestas diferenças.

Em relação ao tempo de reação, foi hipotetizado que o tempo de reação teria correlação positiva com a idade. Porém, embora em todas as três condições tenha havido diferenças entre os tempos de reação dos grupos, tais diferenças não seguiram o mesmo comportamento. Na condição língua nativa, os resultados da presente tese apresentaram diferenças entre os grupos de baixa escolaridade vs. alta escolaridade (AJAE vs. IBE, $p=0,002$; IBE vs. IAE, $p<0,001$); já para a condição língua desconhecida, não houve diferenças entre os três grupos ($p=0,09$), ainda que o tempo de reação médio menor tenha ocorrido no grupo AJAE seguido do grupo IAE (AJAE ($0,28 \pm 0,23$); IBE ($0,35 \pm 0,22$); IAE ($0,32 \pm 0,25$)). Na condição *baseline*, a diferença ocorreu entre os três grupos, com maior diferença entre os grupos de baixa e alta escolaridade, e, mais uma vez, o menor tempo médio de reação ocorreu no grupo AJAE (AJAE ($0,36 \pm 0,29$); IBE ($0,65 \pm 0,39$); IAE ($0,41 \pm 0,33$)).

Esse resultado não é consistente com trabalhos de estudos populacionais anteriores (Frolov et al., 2020; Sorond et al., 2015), que sugerem que mudanças no funcionamento cerebral relacionadas com idade afetam o sistema motor e funções cognitivas, causando declínio de tais funções e aumento no tempo de reação (Solbakk et al., 2008; Clark et al., 2015). O resultado desta tese contribui com a literatura mostrando que, embora o efeito da idade exista quando se tem apenas motricidade, tal efeito não mais se mostra quando se aumenta o nível de complexidade da tarefa – ao adicionar tarefa de discriminação ou de compreensão semântica – e se soma o efeito da escolaridade (Tun & Lachman, 2008).

Além das diferenças descritas anteriormente entre os três grupos, observou-se, na condição *baseline*, que o grupo IBE chegou a apresentar distribuição dos tempos de reação: dois picos de valores máximos próximos, comportamento que diferiu dos demais grupos e condições, nos quais a concentração dos tempos de reação ocorreu em torno do valor máximo (com maiores ou menores dispersões, dependendo da condição e do grupo). Esse

comportamento pode estar associado ao fato de que, na condição *baseline*, o tom-alvo tenha sido um fator confundidor das alternativas válidas, uma vez que entre cada tom (alvo ou não) não havia nenhum áudio. Desta forma, é difícil avaliar se esses fatores metodológicos poderiam ter influenciado o resultado encontrado na condição *baseline* em maior grau no grupo de IBE ou se é um fenômeno ligado ao nível de escolaridade em tarefas que exigem atenção auditiva sustentada (Lee et al., 2012).

5.5.2 Imagens de Ressonância Magnética funcional

Inicialmente, serão discutidos os resultados referentes à comparação de atenção auditiva para língua nativa e língua desconhecida (LN>LD e LD>LN); posteriormente, serão discutidas as diferenças na ativação de cada grupo e outros fatores que podem influenciar nesse padrão.

Em relação à comparação da atenção auditiva de língua nativa com língua desconhecida (LN>LD), foi encontrada ativação em regiões temporofrontais predominantemente no hemisfério esquerdo. As regiões do córtex frontal inferior e temporal médio e inferior fazem parte da VS descrita no modelo de dupla rota (*dual stream*) da linguagem proposto por Hickok & Poeppel, 2007. De acordo com o modelo, essa via é responsável pela percepção da fala e por processos lexicais, que contam com o mapeamento do som em representações motoras articulatórias, processo que interage com o reconhecimento semântico das palavras (Hickok, 2012; López-Barroso & Diego-Balaguer, 2017).

Os resultados da comparação língua nativa maior do que língua desconhecida mostraram, além da ativação dos giros temporal e inferior à esquerda, ativação bilateral nos polos temporais, o que indica envolvimento do processamento semântico nessa tarefa, como seria de esperar. Espera-se que a realização da tarefa na língua nativa dos voluntários também envolva a rede semântica. Além disso, o lobo temporal anterior (polo temporal) é apontado em algumas pesquisas como um *hub* de processamento semântico. Especificamente, de acordo com o modelo de *hub-and-spoke* (Patterson et

al., 2007; Chen et al., 2020), as informações semânticas são alocadas em diferentes regiões corticais de forma modal, por exemplo: as palavras de movimento são alocadas no córtex parietal inferior, já as palavras ligadas a características como cor, formato e tamanho são alocadas na via ventral da visão. O polo temporal – e maior porção do lobo temporal anterior – mostra atividade amodal, inespecífica, que dá suporte à integração das informações semânticas provenientes das regiões de retenção modal (Patterson et al., 2007; Ralph et al., 2017). Os resultados encontrados nesta tese – na comparação da ativação durante língua nativa vs. língua desconhecida (LN>LD) – indicam ativação no polo temporal e, portanto, no processamento semântico, que normalmente ocorre durante a escuta de um texto e é, provavelmente, intensificado com a tarefa de identificar um alvo semanticamente coerente.

A presença da ativação nos polos temporais foi encontrada mesmo nas comparações em função da idade, o que também corrobora os achados na literatura. Estudos mostram que o córtex temporal anterior começa a funcionar com um *hub* semântico precocemente e é encontrado em diferentes faixas etárias. Ao longo do seu desenvolvimento, até aproximadamente dez anos de idade, muda-se sua conectividade com outras regiões modais (que armazenam conceitos semânticos) do sistema de linguagem, e, a partir da adolescência, a conectividade permanece estável (Hwang, 2013).

Essa tese aponta também a presença dos *hubs* cerebelares cuja conectividade com regiões corticais da linguagem continua a se modificar durante a adolescência e até durante a idade adulta. Diferentes estudos de neuroimagem anteriores mostraram evidências da participação do cerebelo no processamento da linguagem por meio de uma rede de conexões entre o cerebelo e as áreas de associação cortical e límbica. Assim como participação do cerebelo em diferentes tarefas de linguagem e nos processos linguísticos (Mariën, 2018), tais como fluência verbal, processamento gramatical expressivo e receptivo e a capacidade de identificar e de corrigir erros de linguagem (Starowicz-Filip et al., 2017). Essa ativação é lateralizada à direita e é funcionalmente pareada com ativação cortical bilateral fronto-parietal. É

importante ressaltar que alguns estudos apontam reestruturação tardia (fim da adolescência) na conectividade cerebelo-cortical, mesmo nos sistemas ligados à linguagem. Essa reestruturação estaria ligada ao refinamento no controle e ao monitoramento de erro em tarefas que requerem atenção sustentada, como, por exemplo, nas tarefas do presente estudo (Hwang, 2013). Já que o objetivo da presente tese não foi a análise da conectividade, a possibilidade da contínua mudança nas conexões entre os *hubs* semânticos cerebelares e as regiões corticais da linguagem em jovens e idosos, assim como diferente conectividade em função de escolaridade, ficará para ser explorada nas futuras análises.

Em relação à comparação da atenção auditiva da língua desconhecida com a língua nativa (LD>LN), foi encontrada ativação em áreas temporofrontais predominantemente no hemisfério direito, além das regiões bilaterais no córtex parietal, ínsula e giro do cíngulo. Esse padrão de ativação numa tarefa, cujo processamento é predominantemente pautado nas dicas fonológicas e prosódicas, é comumente encontrado lateralizado no hemisfério direito (Hickok & Poeppel, 2007; Acheson & MacDonald, 2009; Friederici, 2012).

De acordo com o modelo de dupla rota, a rede VS dá suporte à manutenção da informação com conteúdo semântico; e a rede DS, que envolve as estruturas do lobo frontal posterior, lobo temporal superior e parietal inferior, responde pela manutenção da informação fonológica, como ocorre na repetição de pseudopalavras ou conteúdo sem significado semântico. Os resultados desta tese apontam para uma dependência maior na ativação da rede DS da linguagem durante atenção auditiva para a língua desconhecida, o que corrobora outros achados descritos na literatura e com o modelo de dupla rota (Hickok and Poeppel, 2007).

Por outro lado, a tarefa da presente tese não envolve escuta passiva de material linguístico. Ao escutar a língua desconhecida, o sujeito deve processar ativamente a sequência contínua dos conjuntos fonéticos a fim de identificar aquele que é idêntico à palavra-alvo japonesa e então apertar o botão de resposta. A natureza dos processos envolvidos na manutenção da

informação linguística pode ser analisada por meio de três componentes propostos por Majerus (2013). O primeiro componente é a representação semântica ou fonológica dos itens isolados que entram no sistema da linguagem; esse componente é mantido pela ativação contínua das regiões descritas no modelo de dupla rota, que foi avaliado na discussão do processamento da condição ativa língua nativa (VS com ativação predominante à esquerda) e da condição ativa língua desconhecida (DS com ativação predominante à direita). O segundo componente se refere à representação semântica ou fonológica do conjunto como um todo, ou seja, um processamento da sequência dos itens apresentados. O terceiro componente é a demanda atencional relacionada com o alvo, sendo que essa demanda flutua em função do aumento na extensão das sequências e da diminuição da familiaridade dos itens a serem monitorados. Os segundo e terceiro componentes implicam diretamente na carga cognitiva e atencional requerida durante uma determinada tarefa.

A proposta de componentes linguísticos de Majerus foi elaborada especificamente para tarefas de repetição de sequências de palavras e pseudopalavras, e tal proposta atende à tarefa do presente estudo. No processamento da língua desconhecida, além da ativação ventral e dorsal, observa-se ativação de uma rede adicional bilateral frontoparietal, que conecta a região do sulco intraparietal com o córtex frontal médio e inferior. Essa rede mostra ativação relacionada ao suporte e à manutenção do processamento das sequências novas e de baixa familiaridade, sendo inespecífica para linguagem. Para exemplificar isso, citam-se estudos nos quais foi encontrada ativação nas bordas do sulco intraparietal e frontal médio durante manipulação e repetição de frases com estrutura sintática não familiar, mas o mesmo não foi encontrado quando apenas os verbos foram colocados na posição estranha. Foi também encontrada ativação nas bordas do sulco intraparietal em diversos estudos de movimento ocular sacádico, nos quais o único objetivo era seguir um ponto em movimento em sequências temporais e espaciais imprevisíveis (Simó et al., 2005; Kowler, 2011; Lukasova et al., 2018).

Desta forma, os resultados da tese vão na direção dos achados esperados para o modelo de duas redes integradas: uma específica à linguagem (descrita no modelo de dupla rota), envolvida no processamento e na manipulação fonológica e semântica da linguagem; e outra inespecífica, envolvida no processamento e na manutenção de sequências temporais cuja ativação é de apoio em tarefas linguísticas de baixa familiaridade e alta carga cognitiva (Majerus, 2013).

Idade e linguagem

O envelhecimento normal é acompanhado pela atrofia neural generalizada como uma consequência inevitável. Porém, isso não significa que todas as habilidades cognitivas diminuem na mesma proporção quando envelhecemos. Tyler et al. (2010) combinaram medidas de comportamento, ativação funcional e alteração da substância cinzenta (GM) em pessoas jovens (19-34 anos) e mais velhas (49-86 anos) para identificar os mecanismos que levam à compreensão da linguagem, principalmente as funções sintáticas. O resultado obtido nas imagens de RMf mostrou desempenho preservado no grupo mais velho apesar da perda de GM. Essa preservação foi relacionada ao aumento da atividade nas regiões frontotemporais do hemisfério direito, que foi associada à atrofia relacionada à idade na rede frontotemporal do hemisfério esquerdo, ativada predominantemente nos jovens. Autores argumentaram que o processamento sintático preservado ao longo da vida se deve à mudança de um sistema frontotemporal do hemisfério esquerdo para uma rede de linguagem funcional bilateral (Tyler et al., 2010). Embora atraente, essa conclusão sobre plasticidade neural em idosos não recebe apoio pelos resultados do presente estudo. Na comparação dos idosos de alta escolaridade e dos jovens de alta escolaridade, ambos os grupos mostraram um padrão de ativação similar, e apenas o contraste LD>LN mostrou recrutamento adicional no eixo frontoparietal e no giro temporal superior esquerdo. Acredita-se que essa ativação reflita o esforço cognitivo adicional vinculado ao recrutamento da

linguagem, à atenção e ao processamento serial e sustentado como discutido anteriormente (Majerus, 2013). Maior esforço do processamento auditivo dentro do ambiente ruidoso da RM, apontado nas avaliações pós-coleta das imagens e somado ao monitoramento de informação fonológica de palavras sem conteúdo semântico (língua desconhecida), justifica maior ativação no giro temporal superior esquerdo. Maior demanda da memória de trabalho e de atenção requer maior suporte das áreas inespecíficas frontoparietais para atingir o mesmo resultado ao nível comportamental (não foi encontrada diferença entre os grupos etários no acerto). Desta forma, pode-se afirmar que, na presente tarefa, não foi encontrado recrutamento funcional de outras regiões do cérebro a fim de compensar uma possível atrofia neural, como seria esperado no envelhecimento (Tyler et al., 2010).

Escolaridade e linguagem

Na avaliação dos efeitos da escolaridade, os resultados desta tese mostraram ativações nos giros frontais inferior e médio, à direita, e nos lóbulos parietais superior e inferior, à esquerda, quando analisados os grupos de idosos (IAE>IBE) para o contraste LD>LN. Estudos anteriores se dedicaram a avaliar o efeito da escolaridade nas áreas cerebrais funcionais da linguagem (Pettersson et al., 2001; Castro-Caldas, 2004; Li et al., 2006) e encontraram diferenças entre os grupos com maior escolaridade vs. baixa escolaridade. Os resultados de Pettersson et al. (2001) indicaram que a arquitetura funcional do processamento da linguagem pode ser influenciada pela escolaridade, em especial pela aquisição da leitura e da escrita. Foi encontrada diferença na ativação quando conduziram estudo com grupos de adultos mais velhos formados por analfabetos e alfabetizados para comparação da repetição das pseudopalavras > palavras. Enquanto a ativação no lobo parietal inferior esquerdo foi mais proeminente em sujeitos com escolaridade mais alta (Pettersson et al., 2001), maior ativação do giro temporal superior esquerdo foi associada às palavras faladas, sendo que o reconhecimento das palavras requer a transformação dos sinais acústicos em representação lexical e

semântica (Li et al., 2006). O resultado da presente tese é coerente com o de Petersson et al. (2001), uma vez que foi também encontrada ativação no giro temporal superior no grupo de adultos com maior escolaridade no contraste LD>LN. Em conjunto com maior ativação frontoparietal, esse padrão pode indicar maior engajamento e recursos atencionais empregados na realização da tarefa, o que modularia o córtex auditivo e o processamento dos sinais acústicos. Diversos estudos têm mostrado que ser alfabetizado modifica a conectividade neural e leva a modificações funcionais em diferentes sistemas. Castro-Caldas (2004) conduziu estudo com magnetoencefalografia, tomografia por emissão de pósitrons e RMf e encontrou diferenças entre grupos de analfabetos e alfabetizados no processamento fonológico, sendo que um padrão complexo de ativação cerebral estava presente apenas em indivíduos alfabetizados. Ademais, foram encontradas diferenças estruturais nas fibras do corpo caloso (no segmento onde as fibras do lobo parietal se cruzam), que se mostraram mais finas no grupo de analfabetos. Outras diferenças neurofuncionais foram encontradas no processamento do lobo parietal bilateral e do lobo occipital, cuja atividade mostrou-se com padrão mais lento nos casos em que o sujeito aprendeu a ler na idade adulta, em comparação com os que aprenderam na idade normal (Castro-Caldas, 2004). O aprendizado da linguagem escrita é importante modulador do sistema de linguagem auditivo-visual e, paralelamente a isto, a alfabetização ajusta a arquitetura funcional (Petersson et al., 2000, 2001; Li, 2006).

Diferenças nos padrões de ativação cerebral entre os grupos de baixa e alta escolaridade, encontradas na presente tese, corroboram a literatura, uma vez que observou-se que a escolaridade influencia fortemente os padrões de ativação quando associados a tarefas de linguagem (Li et al., 2006). Nesse caso, o grupo de alta escolaridade apresentou um padrão de ativação complexo (Castro-Caldas, 2004). E, enquanto a linguagem escrita modula o sistema de linguagem auditivo-verbal, a arquitetura funcional do cérebro é ajustada pela escolaridade (Li et al., 2006).

Idade, escolaridade, alfabetismo funcional e linguagem

Nas análises que envolveram os três grupos, buscou-se avaliar o efeito da idade, independentemente da escolaridade, e o efeito indireto da escolaridade, por meio do INAF, independentemente da idade.

Quando avaliados os efeitos da idade nos grupos de alta vs. de baixa escolaridade, os resultados da presente tese mostraram que houve correlação positiva do efeito da idade quando avaliado o contraste LD>LN. Os resultados do presente estudo mostraram ativações no giro parietal inferior, estendendo-se ao giro temporal médio à direita; na porção anterior do sulco intraparietal esquerdo, estendendo-se para o córtex somatosensorial primário à esquerda; nas bordas do sulco intraparietal esquerdo; na junção temporoccipital; no giro fusiforme à esquerda; no giro pré-central direito; e no giro frontal superior direito. Os resultados indicam apenas efeitos positivos da idade independentemente da escolaridade (ativação em áreas relacionadas com aqueles que obtiveram *score* acima da média de idade).

Já na análise das diferenças de idade realizada no Objetivo 1 da presente tese, foram avaliadas somente as diferenças entre os grupos de alta escolaridade (AJAE vs. IAE), que mostraram ativação no giro parietal inferior. A análise do efeito da idade nos três grupos mostrou que os idosos, independentemente da escolaridade, tiveram também ativação no giro parietal inferior, sendo consistente com os resultados obtidos também no presente estudo. Por outro lado, a ativação no giro temporal direito nos grupos mais velhos é consistente com Tyler et al. (2010), uma vez que a preservação do desempenho em idosos pode estar relacionada ao aumento da atividade nas regiões frontotemporais do hemisfério direito, sugerindo plasticidade neural neste grupo. Outro estudo de compreensão auditiva da linguagem (Tremblay & Small, 2011) identificou ativação no giro e nas bordas do sulco pré-central e sugeriu que a compreensão da linguagem é um processo distribuído e envolve tanto regiões corticais quanto subcorticais, englobando regiões motora frontal e pré-motora, mesmo em tarefas de linguagem passiva (Tremblay & Small, 2011), o que indica o envolvimento de neurônios

“espelhos” na habilidade do processamento da linguagem associado à ação. E, embora a ativação do giro pré-central direito no presente estudo tenha sido encontrada no contraste LD>LN, estudos anteriores (Tomasino et al., 2010; Tremblay & Small, 2011) sugeriram que a contribuição do córtex pré-motor não é um requisito para a compreensão da linguagem, mas sim que está relacionada à contribuição de informações sensório-motoras, sugerindo atenção à linguagem falada, e, neste estudo, pode estar relacionada com maior atenção dos participantes mais velhos à tarefa.

Quando avaliados os efeitos da escolaridade (usando o INAF como medida indireta da escolaridade), os resultados da presente tese mostraram tanto o efeito positivo quanto o negativo da escolaridade, quando analisados adultos jovens vs. idosos no contraste LD>LN. O efeito positivo foi encontrado no giro frontal superior direito; no giro frontal inferior esquerdo; na úvula; no giro occipital inferior direito; e no lobo posterior do cerebelo esquerdo. Já o efeito negativo foi encontrado somente no córtex opercular central direito e no giro pré-central direito. Os resultados indicam tanto efeitos positivos da escolaridade, independentemente da idade (ativação em áreas relacionadas com aqueles que obtiveram *score* acima da média no INAF/valores mais altos de alfabetismo funcional), quanto efeitos negativos (ativação em áreas relacionadas àqueles que obtiveram *score* abaixo da média no INAF). Os efeitos negativos observados na presente tese estão associados ao IBE, uma vez que é o único grupo com *score* abaixo da média no INAF. O estudo de Huang et al. (2012) avaliou as estratégias em leitura de sentenças na língua desconhecida e em chinês em sujeitos bilíngues – porém, metade deles era nativa do japonês e metade nativa do chinês – em uma investigação de morfossintaxe e decodificação de caractere. Huang et al. (2012) encontraram que o córtex pré-motor é a área de decodificação de silabogramas complexos. Aqui cabe avaliar se, na presente tese, a língua desconhecida para os idosos de baixa escolaridade se assemelha ou não a silabogramas complexos para os nativos em japonês ou em chinês. Nesta tese, observa-se também que houve ativação no giros frontais bilateralmente, e estas ativações estão associadas aos grupos de alta escolaridade.

Em estudo de neuroimagem funcional, Springer et al. (2005) avaliaram as diferenças de ativação cerebral e reconhecimento de objetos em sujeitos de diferentes níveis de escolaridade e de idade; verificou-se que, enquanto nos adultos jovens maior escolaridade foi associada à menor atividade frontal e à maior atividade temporal medial, nos idosos ocorreu o inverso (maior escolaridade foi associada à maior ativação frontal e à menor ativação temporal medial). Assim como nos resultados do presente estudo, em que maior proficiência em alfabetismo funcional (e, por conseguinte, maior escolaridade) foi associada à ativação frontal (superior direito e inferior esquerdo), os achados de Springer et al. (2005) indicaram atividade frontal bilateral nos adultos mais velhos com maior escolaridade. Acredita-se que essa relação entre escolaridade e ativação frontal em adultos mais velhos se deva ao recrutamento destas áreas, que têm função compensatória e facilitam vários processos cognitivos (Springer et al., 2005).

Diversos estudos (Evans et al., 1993; Richards & Sacker, 2003; Valenzuela & Sachdev, 2005; Springer et al., 2005) têm se debruçado em compreender os efeitos da escolaridade no envelhecimento e, em especial, na reserva cognitiva (Stern, 2009). Os estudos de Stern (2009) estão entre os mais proeminentes e sinalizam que a baixa escolaridade aumenta o risco de demência e que, analogamente, a maior reserva cognitiva está associada ao reduzido risco de demência incidente, cujas funções cognitivas melhoram a cada ano de educação. Porém, como o diagnóstico de declínio cognitivo depende fortemente de testes neuropsicológicos e os resultados destes estão fortemente associados, dentre outras variáveis, à idade e aos anos de educação formal, é preciso avaliar com cuidado os resultados das combinações de idade, escolaridade e alfabetismo funcional.

5.6 Limitações do estudo

Acredita-se que a maior limitação da presente tese tenha sido o número relativamente pequeno de participantes idosos de baixa escolaridade quando comparados aos demais grupos de alta escolaridade. A falta do quarto grupo

(adultos jovens de baixa escolaridade) não permitiu a análise fatorial, 2 x 2, para a avaliação dos efeitos individuais da idade e da escolaridade, além da interação. Se, por um lado, viu-se a dificuldade de localizar maior quantidade de adultos jovens (de 21 a 37 anos) de baixa escolaridade (até no máximo seis anos de educação formal) na cidade de São Paulo – para que, após a aplicação dos critérios de exclusão e as possíveis desistências entre as etapas do estudo, ainda tivesse n suficiente –, por outro, sabe-se que a realidade brasileira é bastante adversa e revela as elevadas desigualdades sociais e de acesso à educação ainda vividas no Brasil.

À exceção das diferenças de idade e de escolaridade (variáveis inerentes da própria caracterização dos grupos e, portanto, variáveis desta tese), as diferenças encontradas na caracterização dos sujeitos, tais como distribuição das classes socioeconômicas entre grupos e resultados obtidos no MoCA, quando correlacionadas com os resultados de neuroimagem, deveriam ter sido usadas como covariável das análises a fim de corrigir possíveis vieses nas respostas do sinal BOLD entre os grupos (Lu et al., 2019). As diferenças encontradas nas acurácias das respostas comportamentais, em especial na língua desconhecida, também podem ter sido fatores de confusão na interpretação dos resultados do sinal BOLD e, por este motivo, também deveriam ter sido usadas como covariável.

Embora o uso do INAF ao longo de mais de 15 anos tenha se mostrado eficiente para descrever o alfabetismo funcional da população brasileira, com intervalo de confiança de 95% e margem de erro de apenas 2,2 pontos percentuais (Ribeiro, 2015), o intervalo de idade da população amostrada é de 15 a 64 anos. Essa diferença entre a faixa etária avaliada pelo INAF Brasil e a faixa etária avaliada pela presente tese (21 a 78 anos) pode ter ocasionado vieses nos resultados obtidos no instrumento, em especial nos resultados da proficiência combinada, usados como covariáveis dos estudos de neuroimagem para a avaliação do Objetivo 3 desta tese.

5.7 Direções futuras

A importância de se avaliar o efeito combinado da idade e da escolaridade, uma vez que a escolaridade pode ser fator protetor do envelhecimento, indica que pesquisas futuras podem envolver também o grupo de adultos jovens de baixa escolaridade na amostra final do estudo. A avaliação com os quatro grupos (desenho original) permitirá averiguar os efeitos isolados da idade (adulto jovem vs. idoso) e da escolaridade (baixa escolaridade vs. alta escolaridade) e verificar se há interação entre estes fatores.

Os resultados do presente estudo, obtidos a partir das análises de neuroimagem sem correções para as diferenças encontradas na caracterização das amostras, indicam a necessidade de pesquisas futuras que envolvam tais correções. Propõe-se reanalisar as imagens funcionais e verificar se há ou não correlação entre os resultados obtidos, e, em caso positivo, realizar a correção.

Uma vez que foram realizados testes neuropsicológicos de avaliação do funcionamento cognitivo geral e das características de linguagem em praticamente toda a amostra desta tese (n=54/60) e embora os resultados não permitiram inferências confiáveis, houve sinalização dos efeitos da idade e/ou da escolaridade, indicando o desenvolvimento de pesquisas futuras com a análise combinada dos resultados de neuroimagem funcional e de testes neuropsicológicos para a população amostrada. Ao comparar a relação entre o efeito BOLD e os testes neuropsicológicos, pretende-se avaliar a correlação entre diferentes áreas neurais e os desempenhos dos grupos.

Além do exposto anteriormente, outros métodos de aquisição de neuroimagem, como a técnica de tensor de difusão (DTI) e a técnica *Resting State*, e de avaliação da rede-padrão (DMN) foram realizados no momento da coleta das imagens do paradigma de atenção auditiva usadas nesta tese. Os resultados da análise destas aquisições podem ser usados para avaliações de hipóteses convergentes em relação ao efeito da idade e da escolaridade na estrutura cerebral.

Por fim, maior tamanho amostral de cada grupo, em especial do grupo de baixa escolaridade, poderá, eventualmente, evidenciar os efeitos de grupo em relação à idade e à escolaridade. Adicionalmente, pode-se buscar sujeitos que sejam oriundos da mesma região de São Paulo, mitigando os possíveis efeitos culturais nos diferentes grupos que, porventura, tenham sido fator de interferência nos padrões de ativação BOLD.

6 CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O presente estudo investigou as diferenças funcionais encefálicas devido aos efeitos da idade e da escolaridade entre três grupos com duas categorias de idade (adulto jovem e idoso) e duas categorias de escolaridade (baixa e alta). Em resumo, há efeitos da idade e da escolaridade no processamento da linguagem. Quando analisado o componente idade, controlando-se a escolaridade, foi observada ativação cerebral em áreas distintas nas principais redes de linguagem, assim como quando analisado o componente escolaridade, controlando-se a idade.

Em relação aos objetivos específicos, pode-se concluir que:

1. Houve diferenças nos padrões de ativação cerebral em relação à idade quando comparados os grupos de adultos jovens e de idosos que possuem alta escolaridade: para o processamento da língua desconhecida (LD) maior que a língua nativa (LN), observou-se maior resposta cerebral em idosos em regiões presentes na rede VS (regiões occipitais), além de regiões presentes nas redes DS e FPC (parietais e temporal esquerda).
2. Houve diferenças nos padrões de ativação cerebral em relação à escolaridade quando comparados os grupos de idosos com baixa e alta escolaridade: para o processamento da língua desconhecida (LD) maior que a língua nativa (LN), observou-se maior resposta cerebral em idosos com maior escolaridade em regiões presentes na rede DS e FPC (regiões frontoparietais do hemisfério direito) e regiões presentes na rede VS (regiões occipitais), além de regiões cerebelares.
3. Houve diferenças nos padrões de ativação cerebral quando avaliada a modulação do processamento da linguagem pelos fatores idade e escolaridade. Independentemente do grupo de escolaridade (baixa ou alta), quanto maior a idade, maior a ativação em regiões, predominantemente, das redes DS e FPC (bi-parietais e temporal esquerda) para o processamento da língua desconhecida (LD) em relação à língua nativa (LN); e, independentemente do grupo de idade

(adulto jovem ou idoso), quanto maior a escolaridade, maior a resposta cerebral em regiões da rede FPC (regiões órbito-frontais do hemisfério direito), além de regiões cerebelares, e menor resposta cerebral em regiões da rede DS (córtex opercular central direito) e giro pré-central direito para o processamento da língua desconhecida (LD) em relação à língua nativa (LN).

7 ANEXOS

7.1 Anexo A – Resultado edital conjunto para propostas de pesquisa 2012



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO E
UNIVERSITY OF TORONTO

RESULTADO EDITAL CONJUNTO PARA PROPOSTAS DE PESQUISA 2012

A Pró-Reitoria de Pesquisa recebeu em resposta ao Edital 2012 do Programa USP/UofT (cooperação entre a Universidade de São Paulo e a University of Toronto), 20 inscrições. Entre estas, 8 não foram qualificadas, por estarem incompletas ou por não terem sido submetidas junto às duas instituições.

A Comissão USP, designada pelo Pró-Reitor de Pesquisa, teve a seguinte composição:

- Profa. Dra. Belmira Oliveira Bueno (Pró-Reitora Adjunta de Pesquisa);
- Prof. Dr. João Pereira Leite (FMRP);
- Profa. Dra. Maria Sylvia Macchione Saes (FEA);
- Prof. Dr. Orlando Francisco Amodeo Bueno (UNIFESP) e
- Prof. Dr. Paulo Eduardo Artaxo Neto (IF).

No dia 25 de abril de 2013, reuniram-se na Pró-Reitoria de Pesquisa, o Dr. Peter Lewis, da University of Toronto, e os Profs. Drs. Marco Antonio Zago, Belmira Oliveira Bueno e Raul Machado Neto, para finalizar a avaliação das propostas. No âmbito das duas áreas contempladas no Edital, foram aprovados 5 projetos, a saber:

Neurociências:

- a) Cheryl Grady e Jed Meltzer / Leticia Mansur e Ricardo Nitrini - ***Effects of Language Experience and Education on the Brain Functional Connectivity***
- b) James L. Kennedy e Peggy Margaret A. Richter/ Euripides C. Miguel ***Study of Obsessive Compulsive Disorder Phenotypes from a Genetic Perspective***
- c) Stephen Strother / Geraldo Busatto Filho - ***A Neuroinformatics Infrastructure for Collaborative Neuroimaging Research***
- d) Hong-Shuo Sun e Zhong-Ping Feng / Luiz Roberto G. Britto e Andrea Silva Torrao - ***Role of TRP channels in neurodegenerative diseases (AD) and potential therapeutic applications for Alzheimer's disease***

Cidades Globais:

- a) Greg Evans / Roberto Guardani - ***Air Quality And Health: Assessing Air Pollution In Global Cities***

Prof. Dr. Marco Antonio Zago
Pró-Reitor de Pesquisa

17/05/2013

7.2 Anexo B – Aprovação do projeto pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de **21/05/2014**, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **150/14** intitulado: **“AVALIAÇÃO DA ROBUSTEZ DA CONECTIVIDADE FUNCIONAL DO CÉREBRO EM DIFERENTES CULTURAS, NÍVEIS EDUCACIONAIS E IDADES.”** apresentado pelo Departamento de NEUROLOGIA

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466/12).

Pesquisador (a) Responsável: Ricardo Nitrini

Pesquisador (a) Executante: Kelly Regina Cotosck

CEP-FMUSP, 26 de Maio de 2014.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

7.3 Anexo C – Termo de consentimento livre e esclarecido usado nos experimentos desta tese

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

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

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

2. RESPONSÁVEL LEGAL

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

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

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA
Avaliação da robustez da conectividade funcional do cérebro em diferentes culturas, níveis educacionais e idades.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Prof. Dr. Ricardo Nitrini
 CARGO/FUNÇÃO: Professor Titular. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 17011
 UNIDADE DO HCFMUSP: Departamento de Neurologia da FMUSP

PESQUISADOR EXECUTANTE: Kelly Regina Cotosck
 CARGO/FUNÇÃO: Aluno de Doutorado

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 18 meses

Proposta do Projeto

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária em uma pesquisa para investigar a estrutura e o funcionamento do cérebro quando identificamos palavras e quando estamos em repouso. Esse tipo de atividade pode utilizar áreas diferentes no cérebro quando comparamos pessoas que sabem ler e aquelas que não sabem muito bem. Estudaremos quais áreas do nosso cérebro são mais relacionadas à identificação de palavras através de atividades simples. Para isto, você ouvirá uma história contada por alguém através de um fone de ouvido dentro do aparelho de ressonância magnética. Você deverá apertar um botão toda vez que ouvir uma determinada palavra no meio desta história. Esta palavra será informada a você antes de entrar no aparelho de ressonância magnética. O estudo das áreas cerebrais que participam desta função pode auxiliar na investigação de mecanismos cerebrais importantes para leitura. Ainda não se sabe exatamente como o cérebro realiza esse tipo de

Rubrica do sujeito de pesquisa ou
 responsável _____
 Rubrica do pesquisador _____

ação em pessoas que não sabem ler. Esse conhecimento é extremamente importante para saber como podemos melhorar o ensino de leitura, e qual tipo tarefa pode ser melhor para ajudar na leitura de atividades importantes no dia-a-dia de uma pessoa. Para isto, a atividade do seu cérebro será comparada com a atividade do cérebro de outras pessoas que farão o mesmo procedimento que descrevemos abaixo.

Procedimentos

Se o Sr.(a) concordar em participar, o senhor realizará avaliações de linguagem e outras funções mentais. Nessas avaliações você será solicitado a apontar e dizer nomes de figuras, repetir palavras e frases. Essa parte da avaliação dura aproximadamente 40 minutos. Depois o senhor fará um procedimento simples dentro do aparelho de ressonância magnética. O estudo de Ressonância Magnética Funcional é um tipo de ressonância magnética que identifica as áreas cerebrais que estão trabalhando quando o senhor(a) realiza a tarefa de identificação de palavras. E quando estiver em repouso, poderemos ver como se comportam as redes cerebrais. O procedimento será realizado em um encontro com tempo total de aproximadamente uma hora. O procedimento será realizado no Departamento de Radiologia do Hospital das Clínicas, com horário previamente agendado. No dia do encontro o Sr.(a) será colocado dentro do aparelho de ressonância magnética que pode ser descrito de forma simples como um grande imã. O aparelho faz um som na hora que produz imagens do seu cérebro. O Sr.(a) ficará deitado e terá um microfone para se comunicar caso precise. Poderá desistir do experimento em qualquer momento, bastando solicitar ao médico que o estará acompanhando.

O aparelho de ressonância magnética tem o formato de um túnel no qual o Sr.(a) entra deitado, e algumas pessoas não se sentem bem dentro dele. O ruído (barulho) do aparelho é alto, mas haverá um protetor de ouvido para diminuir o seu desconforto. Não existe injeção de qualquer substância na veia e não existe radiação que possa prejudicá-lo. O Sr.(a) precisará ficar imóvel durante o tempo de exame e ouvirá o som do aparelho de ressonância magnética intercalado com sons usados no estudo. O exame terá entre 40 minutos e 1 hora de duração.

Riscos e Inconveniências

O exame de ressonância magnética não causa nenhum mal conhecido à saúde, sendo contra-indicado na presença de alguns metais, e para isto, é necessário o preenchimento de um questionário de verificação antes do exame. Há um ruído desconfortável, apesar do protetor de ouvido. O médico estará o tempo todo observando o exame e pode se comunicar com a pessoa dentro do aparelho. A qualquer momento você poderá apertar um botão para conclusão deste estudo. Se este for o caso, basta pedir e você será retirado(a) prontamente. O aparelho possui diversos microfones e você irá se comunicar com o pesquisador em alguns intervalos durante o exame. O túnel é iluminado e tem um ventilador, mas algumas pessoas se sentem mal em lugares pequenos. Em qualquer momento do estudo você poderá solicitar sua retirada do protocolo de pesquisa sem que isso apresente qualquer consequência caso venha a ser atendida no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Apesar das imagens deste experimento não terem a finalidade de fazer diagnóstico, algumas vezes podem mostrar alterações. Caso isto aconteça, você será comunicado e, se desejar, encaminhado para acompanhamento no Hospital das Clínicas.

Despesas e compensações

Não há despesas pessoais para o participante voluntário em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou
responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante voluntário tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Eu compreendo que poderei solicitar meu desligamento do presente projeto a qualquer momento.

Alternativas para participação

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

Sigilo e Privacidade

O pesquisador irá utilizar os dados e o material coletado somente para pesquisa. As informações produzidas nesta tarefa serão mantidas em lugar seguro, codificadas e a identificação só poderá ser realizada pelo pessoal envolvido diretamente com o projeto. Caso o material venha a ser utilizado para publicação científica ou atividades didáticas, não serão utilizados nomes que possam vir a identificá-lo. Vídeos, fotos e outros materiais audiovisuais serão utilizados para fins didáticos ou científicos, e só serão utilizados após minha permissão por escrito, sendo que você poderá ver este material antes de assinar o consentimento. Caso ocorra qualquer problema relacionado ao procedimento realizado, o nosso serviço se responsabiliza e acarretará os custos de atendimento relativos aos riscos envolvidos.

Benefícios

O objetivo deste estudo não é o de detecção de lesões, mas caso seja identificada alguma alteração nas imagens obtidas, você será informado(a) e, subsequentemente, será realizado um exame completo de ressonância magnética para avaliação específica desta alteração. Caso opte, poderá ser encaminhado para atendimento no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Demais informações

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os Dr. Kelly Regina Cotosck e o Dr. Ricardo Nitri, poderão ser encontrados no endereço Rua Dr Ovídio Pires de Campos s/n Portaria 5 Ressonância Magnética- Cerqueira César – São Paulo – SP, telefone(s) 2661-7918 ou 2661-7916. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar – tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004 – E-mail: cep.fm@usp.br** Este documento será impresso em duas vias, sendo uma para o pesquisador e outra para o voluntário.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou
responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "**Avaliação da robustez da conectividade funcional do cérebro em diferentes culturas, níveis educacionais e idades**".

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

Assinatura do participante
voluntário/representante legal

Data ____ / ____ / ____

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou
responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

7.4 Anexo D – Avaliação do histórico de letramento

AVALIAÇÃO DO HISTÓRICO DE LETRAMENTO

1. Você sabe ler?

Sim

Não

Sei ler um pouco (Mais ou menos)

Teste com a frase “FECHE OS OLHOS”, dizendo: “Esta é uma ordem por escrito. Quero que você leia e obedeça”. Se for capaz de ler e não obedecer, insista apenas mais uma vez: “É uma ordem por escrito. Você deve ler e obedecer”. Se mesmo assim não fechar os olhos, assinale uma das alternativas abaixo:

Não leu nada

Leu apenas algumas letras, mas não leu nenhuma palavra

Leu palavra(s), mas não leu a frase

Leu, mas não obedeceu

Leu e obedeceu

Outra resposta (anote):

2. Você frequentou escola?

Sim

Nunca

3. Se frequentou, por quanto tempo?

Poucos dias. Número aproximado de dias:

Semanas de modo descontínuo. Número aproximado de semanas:

Porcentagem aproximada de faltas:

Semanas de modo contínuo. Número aproximado de semanas:

Porcentagem aproximada de faltas:

Meses de modo descontínuo. Número aproximado de meses:

Porcentagem aproximada de faltas:

Meses de modo contínuo. Número aproximado de meses:

Porcentagem aproximada de faltas:

Anos de modo descontínuo. Número aproximado de anos: Porcentagem aproximada de faltas:

Anos de modo contínuo. Número aproximado de anos: Porcentagem aproximada de faltas:

Outra resposta (anote):

4. Por que você não frequentou a escola por mais tempo?

Não havia escola no local ou era muito distante

Tinha que trabalhar ou ajudar em casa

Não queria ir. Por quê? (anote a resposta):

Os pais não deixavam

Outra resposta (anote):

5. Você tinha mais dificuldades para aprender do que os outros alunos?

Sim

Não

6. Você acha que tem mais dificuldades para aprender coisas do que as outras pessoas?

Sim

Não

7.5 Anexo E – Avaliação da acurácia auditiva

Questionário Hearing Handicap Inventory for the Elderly (HHIE)

Nome:

Data:

Instruções: O questionário a seguir contém 25 perguntas. Você deverá escolher apenas uma resposta para cada pergunta, colocando um X naquela que julgar adequada. Algumas perguntas são parecidas, mas na realidade têm pequenas diferenças que permitem melhor avaliação das respostas. Não há resposta certa ou errada. Você deverá marcar aquela que julgar ser a mais adequada ao seu caso ou situação.

	Sim	Às vezes	Não
S-1. A dificuldade em ouvir faz você usar o telefone menos do que gostaria?			
E-2. A dificuldade em ouvir faz você se sentir constrangido ou sem jeito quando é apresentado a pessoas desconhecidas?			
S-3. A dificuldade em ouvir faz você evitar grupos de pessoas?			
E-4. A dificuldade em ouvir faz você ficar irritado?			
E-5. A dificuldade em ouvir faz você se sentir frustrado ou insatisfeito quando conversa com pessoas de sua família?			
S-6. A diminuição da audição causa dificuldades quando você vai a uma festa ou reunião social?			
E-7. A dificuldade em ouvir faz você se sentir “tolo” ou inferiorizado diante de outras pessoas?			
S-8. Você sente dificuldade em ouvir quando alguém fala cochichando?			
E-9. Você se sente prejudicado ou diminuído devido à sua dificuldade em ouvir?			
S-10. A diminuição da audição lhe causa dificuldades quando visita amigos, parentes ou vizinhos?			
S-11. A dificuldade em ouvir faz com que você vá a serviços religiosos menos vezes do que gostaria?			
E-12. A dificuldade em ouvir faz você ficar nervoso?			
S-13. A dificuldade em ouvir faz você visitar amigos, parentes ou vizinhos menos vezes do que gostaria?			
E-14. A dificuldade em ouvir faz você ter discussões ou brigas com sua família?			
S-15. A diminuição da audição lhe causa dificuldades para assistir TV ou ouvir rádio?			
S-16. A dificuldade em ouvir faz com que você saia para fazer compras menos vezes do que gostaria?			
E-17. A dificuldade em ouvir deixa você de alguma maneira chateado ou aborrecido?			
E-18. A dificuldade em ouvir faz você preferir ficar sozinho?			
S-19. A dificuldade em ouvir faz você querer conversar menos com as pessoas da sua família?			
E-20. Você acha que a dificuldade em ouvir diminui ou limita, de alguma forma, sua vida pessoal ou social?			

continua

	conclusão	
	Sim	Às vezes Não
S-21. A diminuição da audição lhe causa dificuldades quando você está em um restaurante com familiares ou amigos?		
E-22. A dificuldade em ouvir faz você se sentir triste ou deprimido?		
S-23. A dificuldade em ouvir faz você assistir TV ou ouvir rádio menos vezes do que gostaria?		
E-24. A dificuldade em ouvir faz você se sentir constrangido ou menos à vontade quando conversa com amigos?		
E-25. A dificuldade em ouvir faz você se sentir isolado ou “deixado de lado” num grupo de pessoas?		

MEDICAMENTOS DE USO ESPORÁDICO

Entrevistador(a): AGORA, AJUDE O(A) PARTICIPANTE A SEPARAR OS MEDICAMENTOS DE USO ESPORÁDICO QUE UTILIZOU NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS . EM SEGUIDA, DIGA-LHE: <i>“Por favor, agora me mostre os medicamentos que o(a) Sr(a). utilizou NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, mas que não usa de modo contínuo ou regular, só usa de vez em quando”.</i>
19
20
21
22
23
24
25
26

Antecedentes Pessoais

1) DIABETES (Açúcar alto no sangue ou na urina)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

2) HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (pressão alta)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

3) AVC (derrame)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

4) Angina (dor no peito)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

5) Infarto Agudo do Miocárdio

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

6) Convulsão (Epilepsia)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

7) Traumatismo Cranioencefálico (com perda de consciência maior que 15 minutos)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

8) Meningite

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

9) Doença Reumatológica (Artrite)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

10) Epilepsia

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

11) Antecedentes familiares de demência

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

Se sim, quem? _____

Posição na irmandade/ número de irmãos: ___ / ___ (ex.: se for o 2º filho de 3, anote 2/3)

MULHERES

- 1) Idade da Menarca:
- 2) Idade da Menopausa (se aplicável):
- 3) Menopausa natural: Cirúrgica:
- 3) Quantos filho(a)s nascidos vivos a senhora teve?
- 4) Quantas vezes a senhora engravidou?
- 5) Quantos abortos teve?
- 6) História de reposição hormonal prévia

0 – Não	1- Sim/Duração em anos:	< 1	1-5	5-10	>10
---------	-------------------------	-----	-----	------	-----

QUESTIONÁRIO DE DEPRESSÃO GERIÁTRICA**Teve algum destes sintomas nas 2 últimas semanas?**

1. Você está basicamente satisfeito com sua vida? () Sim () Não
2. Você deixou muitos de seus interesses e atividades? () Sim () Não
3. Sente que sua vida está vazia? () Sim () Não
4. Você se aborrece com frequência? () Sim () Não
5. Você se sente de bom humor a maior parte do tempo? () Sim () Não
6. Você tem medo de que algo de mal vá lhe acontecer? () Sim () Não
7. Você se sente feliz na maioria do tempo? () Sim () Não
8. Você sente que sua situação não tem saída? () Sim () Não
9. Você prefere ficar em casa a sair e fazer coisas novas? () Sim () Não
10. Você se sente com mais problema de memória do que a maioria? () Sim () Não
11. Você acha maravilhoso estar vivo? () Sim () Não
12. Você se sente inútil nas atuais circunstâncias? () Sim () Não
13. Você se sente cheio de energia? () Sim () Não
14. Você acha que sua situação é sem esperanças? () Sim () Não
15. Você sente que a maioria das pessoas é melhor que você? () Sim () Não

Uso de Medicamentos Psiquiátricos

Pergunte sobre cada medicamento abaixo – anote uma ou mais vezes se o paciente usou o medicamento várias vezes ao longo da vida (por ex.: usou o remédio A de 2000-2002, de 2003-fev/2004 e ago/2004 a 2009 – anotar 3 vezes)

Em caso de interrupção, usar as seguintes siglas:

EC – interrupção por efeitos colaterais

INE – interrupção por ineficácia

NA – interrupção por não aderência (abandono de tratamento)

A – alta

Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina

FLUOXETINA (PROZAC, VEROTINA, FLUXENE, DAFORIN)	SERTRALINA (ZOLOFT, TOLREST, SERENATA, ASSERT)
PAROXETINA (AROPAX, CEBRILIN, PONDERA, ROXETIN)	CITALOPRAM (CIPRAMIL, PROCIMAX, ALCYTAM) ESCITALOPRAM (LEXAPRO)

Tricíclicos

AMITRIPTILINA (AMYTRIL, TRYPTANOL)	IMIPRAMINA (TOFRANIL)
NORTRIPTILINA (PAMELOR)	CLOMIPRAMINA (ANAFRANIL)

Inibidores duais

VENLAFAXINA (EFEXOR, VENLIFT)	DULOXETINA (CYMBALTA)
-------------------------------	-----------------------

Uso prévio de anti-inflamatórios não hormonais (AINH)

Se necessário, dar exemplos (Voltaren, Cataflan etc.)

0 – Não	1- Sim	9 – Não sei
---------	--------	-------------

Uso

Ocasional:

Regular: 1. < 1 ano 2. 1-5 anos 3. 5-10 anos 4. > 10 anos

ABUSO E DEPENDÊNCIA DE ÁLCOOL – AUDIT

1) Qual a frequência com que você ingere bebida alcoólica?

0 – NUNCA	2 – 2 A 4 VEZES POR MÊS	4 – 4 OU MAIS VEZES POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ POR MÊS	3 – 2 A 3 VEZES POR SEMANA	

2) Quando você bebe, quantas doses você ingere? (uma dose = 1 lata de cerveja = 1 taça de vinho = 20 mL destilado = 15 g de álcool)

0 – 1 a 2 DOSES	2 – 5 A 6 DOSES	4 – DEZ OU MAIS DOSES
1 – 3 A 4 DOSES	3 – 7,8 OU 9 DOSES	

3) Com que frequência você bebe mais de 6 doses de uma só vez?

	2 – UMA VEZ POR MÊS
0 – NUNCA	3 – UMA VEZ POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ/MÊS	4 – (QUASE) DIARIAMENTE

4) No último ano, quantas vezes você teve a sensação de que, após começar a beber, você não conseguia mais parar?

0 – NUNCA	3 – UMA VEZ POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ POR MÊS	4 – (QUASE) DIARIAMENTE
2 – UMA VEZ POR MÊS	

5) No último ano, quantas vezes você deixou de trabalhar por ter bebido muito?

0 – NUNCA	3 – UMA VEZ POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ POR MÊS	4 – (QUASE) DIARIAMENTE
2 – UMA VEZ POR MÊS	

6) No último ano, quantas vezes você precisou beber de manhã para começar o dia?

0 – NUNCA	3 – UMA VEZ POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ POR MÊS	4 – (QUASE) DIARIAMENTE
2 – UMA VEZ POR MÊS	

7) No último ano, quantas vezes você sentiu remorso ou culpa por beber muito?

0 – NUNCA	3 – UMA VEZ POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ POR MÊS	4 – (QUASE) DIARIAMENTE
2 – UMA VEZ POR MÊS	

8) No último ano, quantas vezes você se esqueceu da noite passada por causa da bebida?

0 – NUNCA	3 – UMA VEZ POR SEMANA
1 – MENOS DE UMA VEZ POR MÊS	4 – (QUASE) DIARIAMENTE
2 – UMA VEZ POR MÊS	

9) Você ou alguém já se machucaram por sua causa, pela bebida?

0 – NÃO	2 – SIM, MAS NÃO NO ANO PASSADO
	4 – SIM, NO ANO PASSADO

10) Algum parente ou algum médico estão ou já estiveram preocupados pelo jeito que você bebe?

0 – NÃO

2 – SIM, MAS NÃO NO ANO PASSADO

4 – SIM, NO ANO PASSADO

TABAGISMO

1) Fumante atual ou prévio

0 - Nunca Fumante	1- Fumante	2 - Ex-fumante
-------------------	------------	----------------

2) Maços por dia:

4) Idade de término (se ex-fumante):

3) Idade de início:

5) Fumante passivo:

0 - Não	1 - Sim
---------	---------

6) Horas por dia
de exposição:

7) Dias por semana de
exposição:

8) Idade de início:

ANTECEDENTES FAMILIARES NEUROPSIQUIÁTRICOS

1) Filho adotivo? () Não () Sim → interromper seção

Diagnóstico neuropsiquiátrico de:

Anotar todos os parentes de 1º grau (pais, irmãos e filhos)

Diagnóstico – anotar:

-
- 0 – Não
 - 1 – Depressão
 - 2 – Transtorno Afetivo Bipolar
 - 3 – Esquizofrenia
 - 4 – Dependência de Álcool
 - 5 – Dependência de outras substâncias
 - 6 – Transtornos de Ansiedade (Fobia Social, TAG, Fobia Simples, Pânico, TEPT)
 - 7 – Transtorno Obsessivo-Compulsivo
 - 8 – Demência

Se mais de um, separar com “;” – por exemplo: “1; 4; 8”

Parente	Idade	Gênero	Diagnóstico

Está em tratamento de alguma doença? 0-Não 1-Sim(qual) _____

Drogas que tomou na última semana:

1	3	5
2	4	6

7.7 Anexo G – Ficha de dados dos voluntários

Hóbitos de Leitura:

Semanal:

Mensal:

Sala outra língua? Qual?

Aperdeu com quantos anos? Onde?

Mora fora do país? Onde?

Quanto Tempo?

Ocupação:

Escolaridade do pai:

Escolaridade da mãe:

Paciente

Projeto: CAROCHINHA

Nome:

End.

Telefone:

Data Nasc.

Rua:

Altura:

Dentes?

Implantes?

Latigam?

Pretos?

Escolaridade:

7.8 Anexo H – Entrevista ressonância magnética

HC HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE RADIOLOGIA - InRad
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 - CEP 05403-900 - SÃO PAULO - SP

InRad

NOME SOCIAL: _____

ENTREVISTA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

IDADE: ___ anos PESO: ___ Kg Altura: ___ Sexo: F M

Anestesia: Sim Não Ramal: _____

Tipo de Prevenção Contato Respiratório

Preencher quando não houver etiqueta do paciente (LEGÍVEL)

Paciente: _____

Registro: _____ DN: ___/___/___ Id: ___ anos

Data do exame: ___/___/201___ Horário: _____

Paciente: SUS Saúde Suplementar

Internado Ambulatorial

1. ITENS DE SEGURANÇA:	Sim	Não	
Marcapasso Cardíaco	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Clip de aneurisma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Marca: _____ Quando Colocou?
Coopera para a realização do exame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Motivo: _____
Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Uso de Bomba de Insulina?
Hipertensão Arterial Sistêmica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Alergia a algum medicamento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Qual?
Insuficiência Renal Aguda ou Crônica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Faz diálise? _____ Próxima Diálise: ___/___/___
Já fez uso de contraste?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Quando: _____ Qual: _____
Apresentou reação alérgica?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Qual?
Possui problemas respiratórios?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Qual: _____
Mulheres: Pode estar Grávida ou está grávida?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Há quantas semanas: _____
Está amamentando	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Há quanto tempo: _____
Válvula Cerebrais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Regulável <input type="checkbox"/> Não regulável <input type="checkbox"/>
Prótese	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Peniana <input type="checkbox"/> Ouvido <input type="checkbox"/> Ocular <input type="checkbox"/> Ortodôntica <input type="checkbox"/>
Prótese Ortopédicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	ATQ <input type="checkbox"/> Direito <input type="checkbox"/> Esquerdo <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/>
Ferimentos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Serra <input type="checkbox"/> Farpas Metálicas <input type="checkbox"/> Estilhaço <input type="checkbox"/> Arma de Fogo <input type="checkbox"/>
Expansor mamário	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Agulhas, Pontos de Acupuntura, Traqueostomia Metálica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Tatuagem, Maquiagem Definitiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Local: _____ Quando?
Piercing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Local: _____
Lesão na pele	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Local: _____ Aspecto: _____

Estou ciente das informações acima e declaro que são verdadeiras.
Assinatura do Paciente e/ou responsável legal: _____

2. ADMISSÃO DA ENFERMAGEM

Hora: _____	Pulseira Identificação	Jejum	Acompanhante:
Acordado	Colaborativo	Sonolento	Vulnerável (Agitado)
Obeso	Déficit Visual	Tratamento RDT/Qt	Dor
Deambula	Acamado	Cadeira	Deambula com auxílio
Ar Ambiente	Cateter de O ² ___ L/min.	Nebulização ___ L/min.	Máscara de Venturi ___ L/min.
Traqueostomia	Intubação Oro Traqueal	Ventilação Mecânica	Gastrostomia
Sonda Nasoenteral	Sonda Nasogástrica	Sonda Vesical de Demora	Em uso de Fraída
Não possui drenos	Dreno Abdominal	Dreno de Tórax	
Sem acesso venoso	Acesso Venoso Periférico:	Acesso Central em:	PICC:

Obs: Ao assinalar algum item em negrito, comunicar ao Enfermeiro.

Observação do Enfermeiro: _____
(Carimbo/Assinatura Te/Ax. de Enfermagem)

_____ (Carimbo/Assinatura Enfermeiro)

3. INÍCIO DO EXAME ÀS ___:___ hs. TÉRMINO ÀS ___:___ hs (Carimbo/Assinatura)

4. EXAME REALIZADO NO EQUIPAMENTO: _____ POR: _____ (Carimbo/Assinatura)

ENTREVISTA RESSONÂNCIA MAGNÉTICA Página 1 de 2 **MODELO PILOTO N° 016 - 05/2016**

7.9 Anexo I – Avaliação socioeconômica

Questionário para classificação socioeconômica

ID: _____

DATA: _____

a) Instrução do chefe da família

- ___ analfabeto / primário completo
 ___ primário completo / ginásial incompleto
 ___ ginásial completo / colegial incompleto
 ___ colegial completo / superior incompleto
 ___ superior completo

b) Itens de conforto familiar – critério ABA

Itens de posse	Não tem <input type="checkbox"/>	Quantidade possuída					
		1	2	3	4	5	6 e+
Televisor							
Rádio (excluindo o do carro)							
Banheiro							
Automóvel							
Empregada mensalista							
Aspirador de pó							
Máquina de lavar roupa							

c) Itens de conforto familiar – critério ABIPEME

Itens de posse	Não tem <input type="checkbox"/>	Quantidade possuída					
		1	2	3	4	5	6 e+
Automóvel							
Televisor em cores							
Rádio (excluindo o do carro)							
Banheiro							
Empregada mensalista							
Aspirador de pó							
Máquina de lavar roupa							
Videocassete ou DVD							
Geladeira comum ou c/ freezer							

7.10 Anexo J – Índice de lateralidade

1) DADOS PESSOAIS

Nome completo (já deixar preenchido previamente):

.....

ID (número gerado pela recepção do InRad e impresso na etiqueta):

.....

Medicação atual:

.....

Última alimentação (horário, alimentos e bebidas):

.....

.....

.....

.....

2) CRITÉRIO DE LATERALIDADE

Indique a preferência do uso das mãos nas seguintes atividades, colocando + na coluna apropriada.

Se você usa essa mão na maioria das vezes, mas algumas vezes pode usar a outra mão, assinale apenas um +.

Se você utilizar sempre essa mão, assinale ++. Ou seja, marque ++ se você utiliza a outra mão somente se for forçado.

Se não houver preferência por qualquer uma das mãos, assinale + nas duas colunas.

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

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

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

I.L.

Decil

7.11 Anexo K – Listas (A e B) de sequenciamento para aplicação dos testes neuropsicológicos

Avaliação neuropsicológica: Lista A

Nome	Data
Data de nascimento	
Teste	Realizou
MoCA	
Digits forward and backwards	
RAVLT (imediate/tardia 20-25 min)	
Raven Matrix	
Codes (WAIS)	
Camel and Cactus Tree (CCT)	
Rey complex figure (imediate/tardia 3 min)	
FAS/Fluency (animals/fruits)	
Rey (tardia)	
BOSTON reduzido	
Trails (DKEFS)	
Pseudowords repetition (BCPR)	
Symbols	
Manipulação silábica/rima (CONFIAS)	
STROOP (VICTORIA)	
Letter naming (PROLEC)	
Word Reading (PROLEC)	
Pseudoword Reading (PROLEC)	
Naming test Peabody (computerized)	

Avaliação neuropsicológica: Lista B

Nome	Data
Data de nascimento	
Teste	Realizou
MoCA	
Naming test Peabody (computerized)	
Pseudoword Reading (PROLEC)	
Word Reading (PROLEC)	
Letter naming (PROLEC)	
STROOP (VICTORIA)	
Manipulação silábica/rima (CONFIAS)	
Symbols	
Pseudowords repetition (BCPR)	
Trails (DKEFS)	
BOSTON reduzido	
Rey (tardia)	
FAS/Fluency (animals/fruits)	
Rey complex figure (imediate/tardia 3 min)	
and Cactus Tree (CCT)	
Codes (WAIS)	
Raven Matrix	
RAVLT (imediate/tardia 20-25 min)	
Digits forward and backwards	

7.12 Anexo L – Formulário de devolutiva dos testes neuropsicológicos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – HCFMUSP, INRAD – LIM 44

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO
Nome do voluntário:
Data de nascimento:
Data de avaliação:

Descrição do desempenho geral durante avaliação

Habilidade avaliada	Teste aplicado	Desempenho
Funcionamento cognitivo geral	MoCA	
Inteligência geral (teste de observação e clareza do pensamento)	Raven Matrix	
Velocidade de processamento / atenção	Códigos (WAIS)	
	Símbolos (WAIS)	
	Stroop	
Nível de leitura	Letter naming (PROLEC)	
	Word Reading (PROLEC)	
	Pseudoword Reading (PROLEC)	
Linguagem	Camel and Cactus Tree (CCT)	
	Repetição de pseudopalavras (BCPR)	
	Manipulação silábica/rima (CONFIAS)	
Vocabulário e fluência verbal	FAS/ Fluência (animais/frutas)	
	BOSTON reduzido	
	Naming test Peabody (computadorizado)	
Funções executivas	Trilhas (DKEFS)	
	Stroop (VICTORIA)	
	FAS	
	F. complexa de Rey (cópia)	
	F. complexa de Rey (evocação)	
Memória verbal e visual/aprendizagem	RAVLT	
	Dígitos	

Síntese do desempenho nos testes

Qualquer dúvida, colocó-me à disposição.

Nome da neuropsicóloga

Pesquisadora auxiliar

LIM – 44 Tel:

7.13 Anexo M – Texto sobre água – Revista Nova Escola, edição 31

Água

Você acorda de manhã, acende a luz, toma um banho quente e prepara o café. Após se alimentar, limpa a boca com um guardanapo e lava a louça. Vai ao banheiro, escova os dentes e está pronto para dirigir até a escola para mais um dia de trabalho. Se parar para pensar, vai ver que, para realizar todas essas atividades, foi preciso usar água. A energia vinda das quedas de água (via hidrelétricas) é que faz lâmpadas acenderem, chuveiros aquecerem e geladeiras refrigerarem. E para produzir o guardanapo que você passou pela boca é necessária muita água. Sem esquecer que o combustível de seu carro também contém a substância. Usando uma expressão que tem a ver com o tema, seria “chover no molhado” dizer que a água é essencial para a nossa vida. Sem ela em quantidade e qualidade adequadas, não é apenas o desenvolvimento econômico-social e a nossa rotina que ficam comprometidos, mas também a nossa própria sobrevivência. Só existimos porque há água na Terra. Por isso, a disponibilidade desse recurso é uma das principais questões socioambientais do mundo atual. De acordo com o relatório trienal divulgado em 2009 pela Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura (Unesco), em 2025 cerca de 3 bilhões de pessoas – mais da metade da população mundial – sofrerão com a escassez de água. “Se a média de consumo global não diminuir, o cotidiano da população pode ser afetado drasticamente, inclusive no Brasil”, diz José Galizia Tundisi, presidente do Instituto Internacional de Ecologia de São Carlos e autor de livros sobre o tema (*leia o artigo na última página*). Para ficar por dentro do assunto, o primeiro passo é compreender que, diferentemente do que ocorre com as florestas, a água é um recurso que tem quantidade fixa. Em teoria, dá para reflorestar toda a área desmatada da Amazônia, pois as árvores se reproduzem. Mas não é possível “fabricar” mais água. Segundo *O Atlas da Água*, dos especialistas norte-americanos Robin Clarke e Jannet King, a Terra dispõe de aproximadamente 1,39 bilhão de quilômetros cúbicos de água, e essa quantidade não vai mudar. Desse total, 97,2% dela está nos

mares, é salgada e não pode ser aproveitada para consumo humano. Restam 2,8% de água doce, dos quais mais de dois terços ficam em geleiras, o que inviabiliza seu uso. No fim das contas, menos de 0,4% da água existente na Terra está disponível para atender às nossas necessidades. E a demanda não para de crescer.

Robin Clarke e Jannet King fazem um alerta: “Não se engane: o abastecimento de água no mundo está em crise, e as coisas vêm piorando”. A crise a que eles se referem pode ser de três tipos. Há escassez física quando os recursos hídricos não conseguem atender à demanda da população, o que ocorre em regiões áridas, como Kuwait, Emirados Árabes e Israel, ou em ilhas como as Bahamas. E existe a escassez econômica, que assola, por exemplo, o Nordeste brasileiro e o continente africano. Há ainda regiões ou países que vivem sob o risco de crises de abastecimento e de qualidade das águas pelo uso exagerado do recurso. Austrália, Espanha, Inglaterra, Estados Unidos e Japão sofrem com isso. “A recomendação da Organização das Nações Unidas (ONU) é que o consumo médio seja de 50 litros diários por habitante. Há países em que esse índice não passa de 5 litros. Já nas regiões mais desenvolvidas, uma pessoa usa em média 400 litros por dia”, diz Tundisi. A crise pode ser explicada por vários motivos: desmatamento, ocupação de bacias hidrográficas, poluição de rios, represas e lagos, crescimento populacional, urbanização acelerada e o uso intensivo das águas superficiais e subterrâneas na agricultura e na indústria. “Especialmente nos últimos 100 anos, o impacto da exploração humana dos recursos hídricos aumentou muito e trouxe consequências desastrosas”, comenta Tundisi. De fato, segundo a Unesco, de 1900 a 2025, o total anual de consumo de água no mundo terá aumentado quase dez vezes.

7.14 Anexo N – Resultados dos testes neuropsicológicos

Além do MoCA, realizado em todos os sujeitos, os demais testes neuropsicológicos foram aplicados em 54 dos 60 voluntários incluídos neste estudo, sendo que em nove voluntários (um do grupo AJAE; quatro do grupo IBE; e quatro do grupo IAE) não foi possível a aplicação pela indisponibilidade de agenda deles ou mudança de cidade.

Os voluntários que apresentaram resultados compatíveis com déficit cognitivo foram encaminhados para o serviço de Psicologia da Faculdade Mackenzie ou para o grupo de Neurologia Cognitiva da USP e foram excluídos da amostra do presente estudo.

Aqui são apresentados os demais testes realizados com os voluntários para outros estudos futuros de linguagem. São eles:

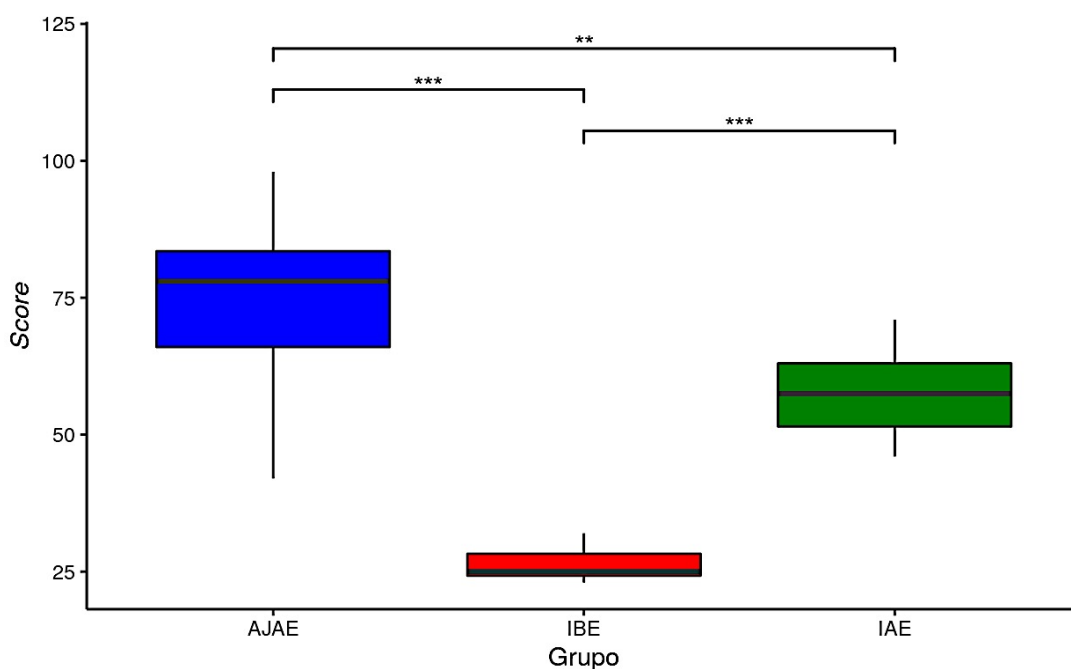
- a) Testes de avaliação do funcionamento cognitivo geral: RAVEN, RAVLT e seus subtestes; Figuras Complexas de Rey e seus subtestes; VST e seus subtestes; D-KEFS e seus subtestes; e WAIS-III e seus subtestes.
- b) Testes de avaliação de características da linguagem: PROLEC e seus subtestes; BCPR; CONFIAS e seus subtestes; PPVT e seus subtestes; BNT-versão reduzida; VF e seus subtestes; e CCT.

7.14.1 Testes de avaliação do funcionamento cognitivo geral

RAVEN

A N-Figura 1 apresenta os resultados do teste RAVEN para os três grupos.

Os *scores* médios do teste foram $74,8 \pm 16,2$ pontos para o grupo AJAE, $26,4 \pm 40$ pontos para o grupo IBE e $57,4 \pm 7,7$ pontos para o grupo IAE.



N-Figura 1 – Diagrama de caixas da dispersão da pontuação no teste RAVEN para os grupos AJAE (em azul); IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
FONTE: Presente estudo (2021).

RAVLT e seus subtestes

A N-Figura 2 apresenta, para os três grupos, os seguintes resultados dos subtestes do RAVLT: RAVLT – 1 (primeira evocação da lista de palavras), RAVLT – 2 (segunda evocação da lista de palavras), RAVLT – 3 (terceira evocação da lista de palavras), RAVLT – 4 (quarta evocação da lista de palavras), RAVLT – 5 (quinta evocação da lista de palavras), RAVLT – interferência (evocação de nova lista de palavras), RAVLT – evocação pós-interferência (evocação da primeira lista de palavras), RAVLT – evocação tardia (evocação tardia da primeira lista de palavras após 30 min) e RAVLT – reconhecimento visual (reconhecimento visual da primeira lista de palavras).

Os scores médios do RAVLT – 1 foram $6,4 \pm 1,6$ pontos para o grupo AJAE, $3,8 \pm 1,4$ pontos para o grupo IBE e $4,88 \pm 1,57$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do RAVLT – 2 foram $9,0 \pm 2,3$ pontos para o grupo AJAE, $5,7 \pm 1,2$ pontos para o grupo IBE e $7,2 \pm 1,8$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do RAVLT – 3 foram $11,3 \pm 2,5$ pontos para o grupo AJAE, $6,9 \pm 1,4$ pontos para o grupo IBE e $9,0 \pm 2,3$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do RAVLT – 4 foram $12,0 \pm 2,6$ pontos para o grupo AJAE, $8,18 \pm 1,5$ pontos para o grupo IBE e $10,5 \pm 2,3$ pontos para o grupo IAE.

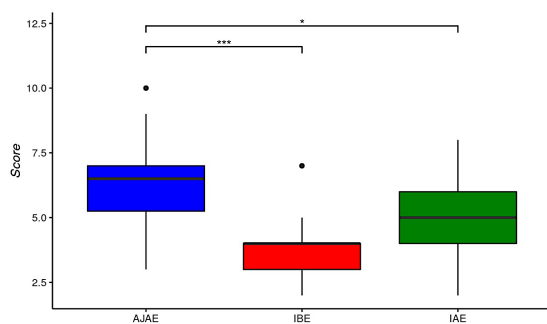
Os scores médios do RAVLT – 5 foram $12,2 \pm 2,9$ pontos para o grupo AJAE, $9,0 \pm 1,4$ pontos para o grupo IBE e $11,5 \pm 2,0$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do RAVLT – interferência foram $5,7 \pm 1,7$ pontos para o grupo AJAE, $2,8 \pm 1,2$ pontos para o grupo IBE e $5,0 \pm 1,4$ pontos para o grupo IAE.

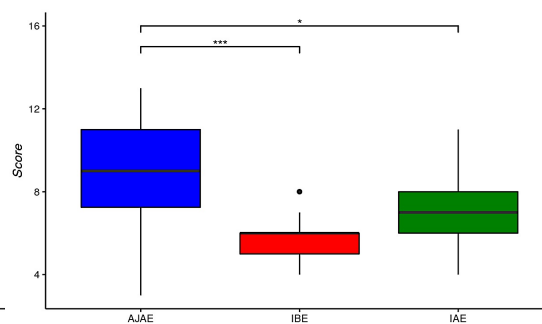
Os scores médios do RAVLT – evocação pós-interferência foram $6,4 \pm 1,6$ pontos para o grupo AJAE, $3,8 \pm 1,4$ pontos para o grupo IBE e $4,8 \pm 1,6$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do RAVLT – evocação tardia foram $10,8 \pm 3,4$ pontos para o grupo AJAE, $6,1 \pm 2,5$ pontos para o grupo IBE e $8,4 \pm 3,0$ pontos para o grupo IAE.

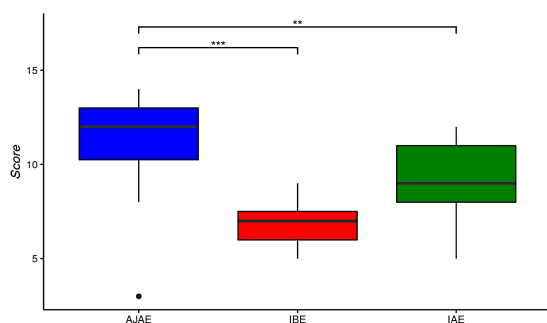
Os scores médios do RAVLT – reconhecimento visual foram $13,6 \pm 2,6$ pontos para o grupo AJAE, $10,5 \pm 3,2$ pontos para o grupo IBE e $12,6 \pm 2,1$ pontos para o grupo IAE.



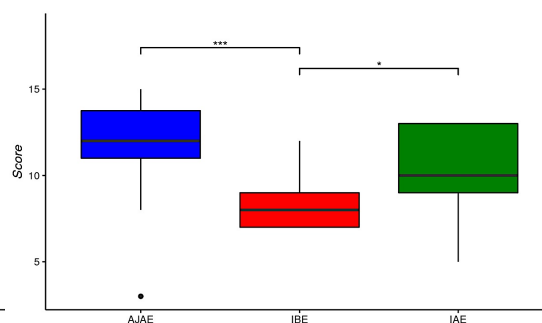
RAVLT 1



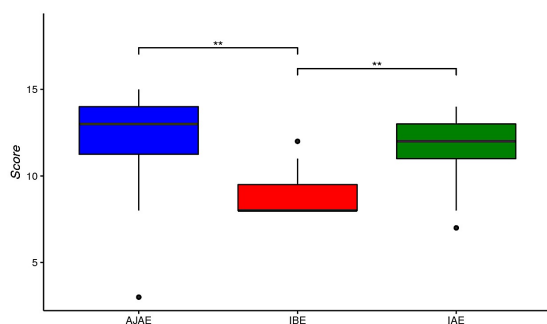
RAVLT 2



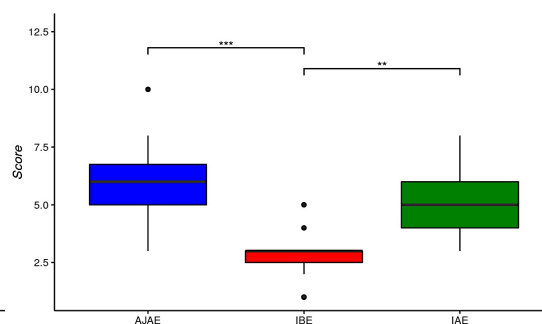
RAVLT 3



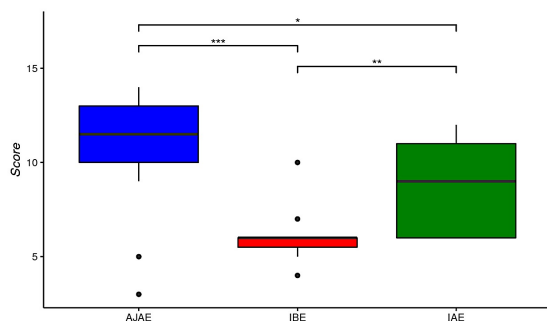
RAVLT 4



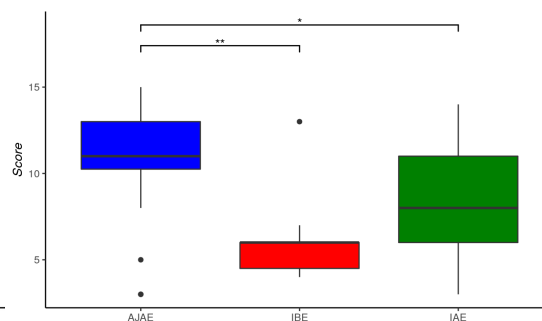
RAVLT 5



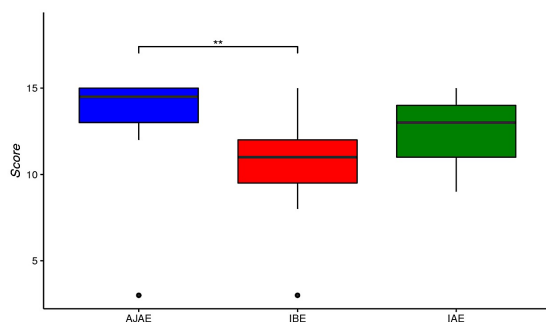
RAVLT interferência



RAVLT evocação pós-interferência



RAVLT tardia



RAVLT visual

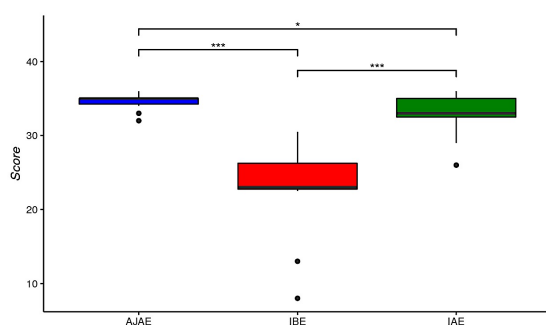
N-Figura 2 – Diagrama de caixas da dispersão da pontuação no RAVLT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho), IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

Figuras Complexa de Rey e seus subtestes

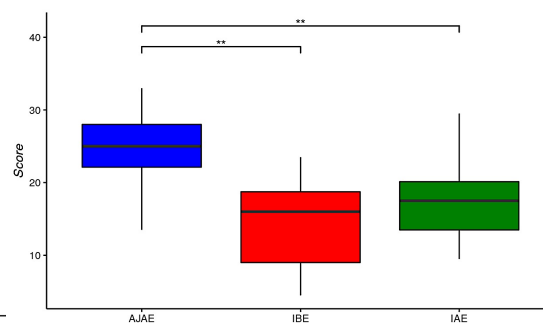
A N-Figura 3 apresenta, para os três grupos, os resultados dos seguintes subtestes do Figuras Complexas de Rey: Figuras Complexas de Rey – cópia e Figuras Complexas de Rey – evocação.

Os *scores* médios para Figuras Complexas de Rey – cópia foram $34,8 \pm 1,0$ pontos para o grupo AJAE, $22,6 \pm 6,5$ pontos para o grupo IBE e $32,8 \pm 2,8$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios para Figuras Complexas de Rey – evocação foram $24,4 \pm 5,2$ pontos para o grupo AJAE, $14,2 \pm 6,8$ pontos para o grupo IBE e $17,2 \pm 5,5$ pontos para o grupo IAE.



Figuras Complexas de Rey – cópia



Figuras Complexas de Rey – evocação

N-Figura 3 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no teste de Rey para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho), IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

VST e seus subtestes

A N-Figura 4 apresenta, para os três grupos, os resultados dos subtestes do VST: VST – tempo (tempo para leitura das cores), VST – número de erros (número de erros na tarefa de leitura das cores), VST – tempo com interferência (tempo para leitura das cores com a interferência de palavras), VST – número de erros com a interferência de palavras (número de erros na tarefa de leitura das cores com a interferência de palavras), VST – tempo com a interferência de outras cores (tempo para leitura das cores com a interferência do nome de outras cores) e VST – número de erros com a interferência de outras cores (número de erros na tarefa de leitura das cores com a interferência do nome de outras cores).

Os *scores* médios do VST– tempo foram $12,6 \pm 2,3$ pontos para o grupo AJAE, $21,5 \pm 8,8$ pontos para o grupo IBE e $14,9 \pm 2,1$ pontos para o grupo IAE.

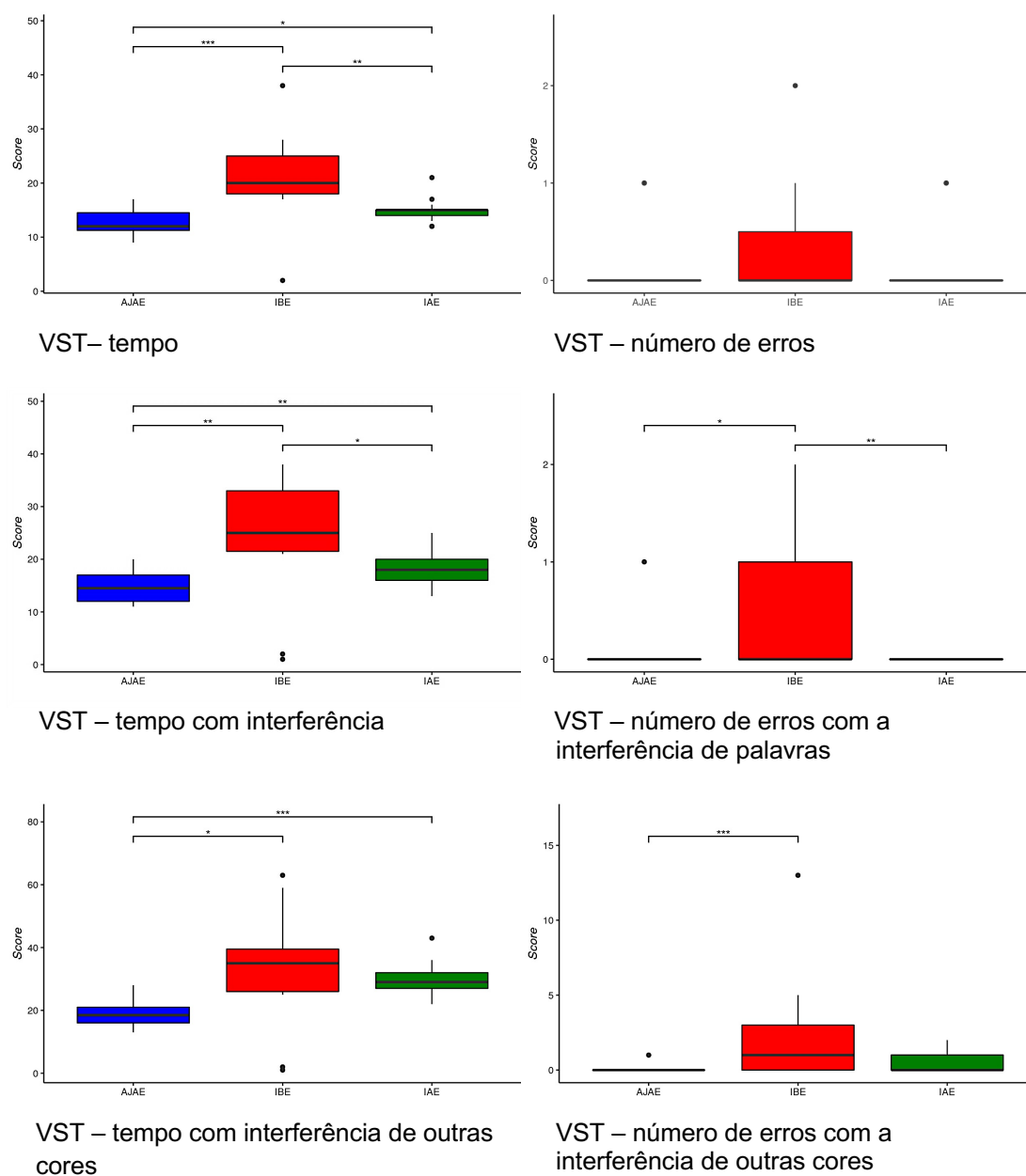
Os *scores* médios do VST – número de erros foram $0,1 \pm 0,3$ ponto para o grupo AJAE, $0,4 \pm 0,7$ ponto para o grupo IBE e $0,1 \pm 0,3$ ponto para o grupo IAE.

Os *scores* médios do VST – tempo com interferência foram $14,6 \pm 2,6$ pontos para o grupo AJAE, $23,4 \pm 12,3$ pontos para o grupo IBE e $18,4 \pm 3,1$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do VST – número de erros com a interferência de palavras foram $0,05 \pm 0,21$ ponto para o grupo AJAE, $0,64 \pm 0,81$ ponto para o grupo IBE e $0,00 \pm 0,00$ ponto para o grupo IAE.

Os *scores* médios do VST – tempo com interferência de outras cores foram $19,0 \pm 3,9$ pontos para o grupo AJAE, $32,4 \pm 19,5$ pontos para o grupo IBE e $30,1 \pm 5,0$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste VST – número de erros com a interferência de outras cores foram $0,05 \pm 0,21$ pontos para o grupo AJAE, $2,55 \pm 3,86$ pontos para o grupo IBE e $0,35 \pm 0,61$ pontos para o grupo IAE.



N-Figura 4 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no VST para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

D-KEFS e seus subtestes

A N-Figura 5 apresenta, para os três grupos, os resultados dos subtestes do D-KEFS: D-KEFS – scanning visual, D-KEFS – sequenciamento de números, D-KEFS – sequenciamento de letras, D-KEFS – chaveamento letras e números e D-KEFS – velocidade motora.

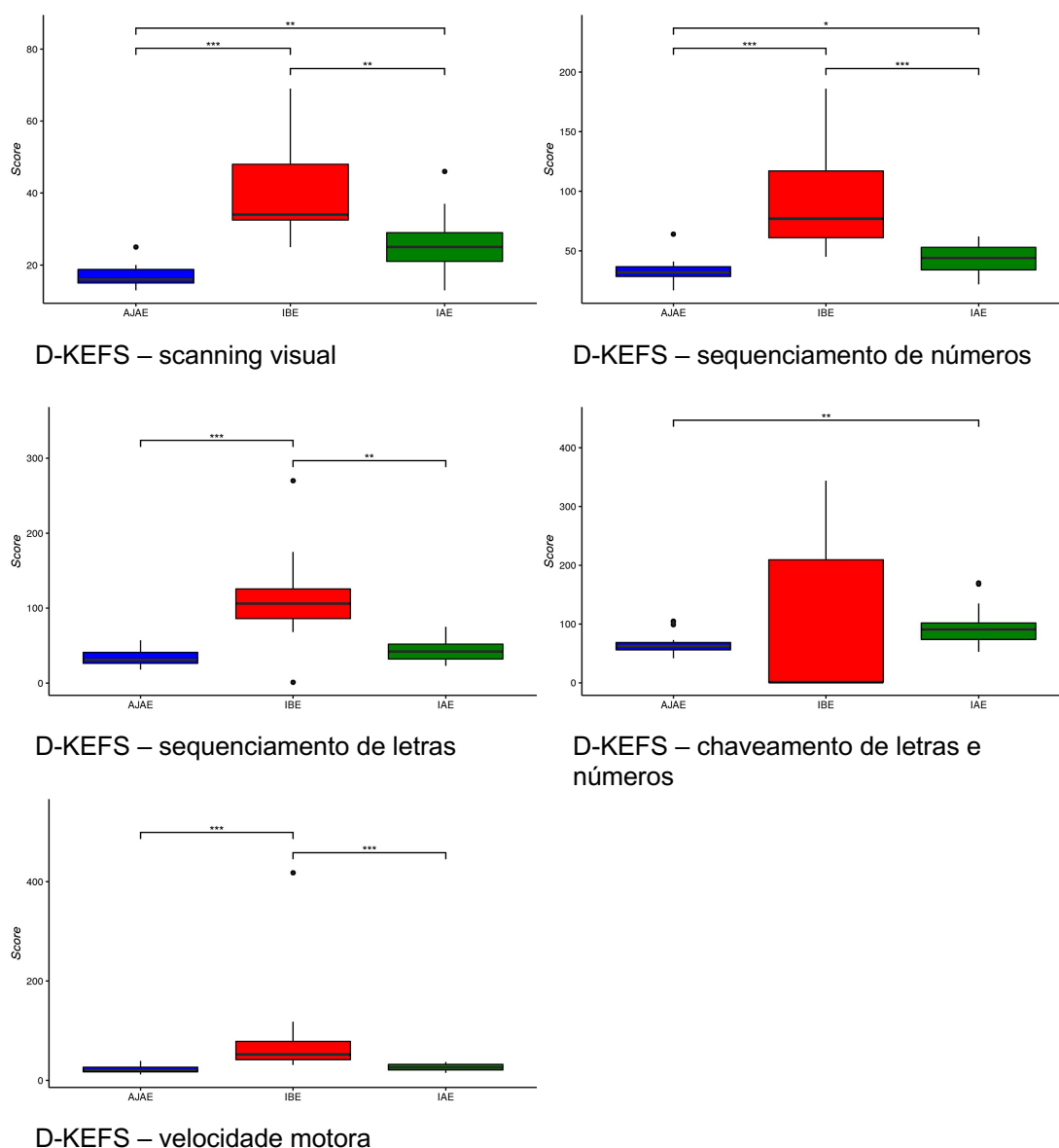
Os *scores* médios do teste D-KEFS – scanning visual foram $16,9 \pm 2,7$ pontos para o grupo AJAE, $40,4 \pm 12,6$ pontos para o grupo IBE e $25,2 \pm 8,4$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste D-KEFS – sequenciamento de números foram $32,7 \pm 9,5$ pontos para o grupo AJAE, $97,5 \pm 49,0$ pontos para o grupo IBE e $42,4 \pm 12,3$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste D-KEFS – sequenciamento de letras foram $33,6 \pm 9,6$ pontos para o grupo AJAE, $114,6 \pm 67,1$ pontos para o grupo IBE e $42,2 \pm 13,4$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste D-KEFS – chaveamento de letras e números foram $65,5 \pm 17,0$ pontos para o grupo AJAE, $106,3 \pm 128,9$ pontos para o grupo IBE e $96,3 \pm 33,9$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste D-KEFS – velocidade motora foram $21,9 \pm 7,3$ pontos para o grupo AJAE, $91,1 \pm 111,4$ pontos para o grupo IBE e $26,4 \pm 7,3$ pontos para o grupo IAE.



N-Figura 5 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no D-KEFS para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
 Fonte: Presente estudo (2021).

WAIS – III e seus subtestes

A N-Figura 6 apresenta, para os três grupos, os resultados dos subtestes do WAIS-III: WAIS III – nota ponderada de códigos, WAIS III – nota ponderada de procurar símbolos, WAIS III – nota ponderada de dígitos, WAIS III – dígitos ordem direta e WAIS III – dígitos ordem inversa.

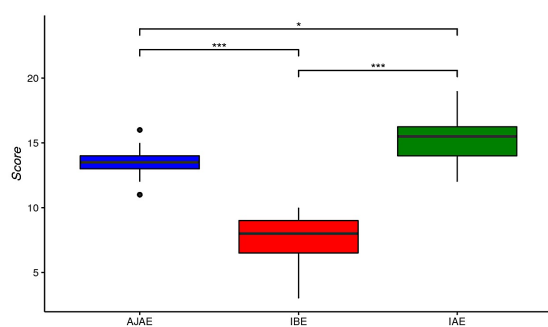
Os *scores* médios do teste WAIS III – nota ponderada de códigos foram $13,5 \pm 1,4$ pontos para o grupo AJAE, $7,4 \pm 2,2$ pontos para o grupo IBE e $15,3 \pm 2,0$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste WAIS III – nota ponderada de procurar símbolos foram $15,7 \pm 2,2$ pontos para o grupo AJAE, $9,8 \pm 3,2$ pontos para o grupo IBE e $16,9 \pm 1,7$ pontos para o grupo IAE.

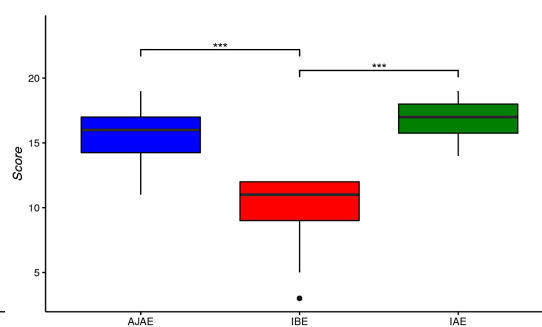
Os *scores* médios do teste WAIS III – nota ponderada de dígitos foram $11,9 \pm 2,6$ pontos para o grupo AJAE, $9,5 \pm 2,5$ pontos para o grupo IBE e $15,2 \pm 2,9$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste WAIS III – dígitos ordem direta foram $9,5 \pm 2,2$ pontos para o grupo AJAE, $7,3 \pm 2,1$ pontos para o grupo IBE e $9,6 \pm 1,8$ pontos para o grupo IAE.

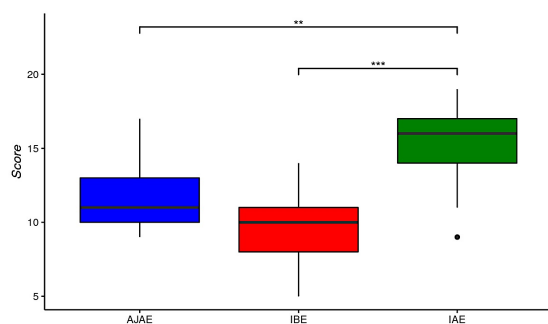
Os *scores* médios do teste WAIS III – dígitos ordem inversa foram $6,3 \pm 1,7$ pontos para o grupo AJAE, $3,5 \pm 1,3$ pontos para o grupo IBE e $6,8 \pm 2,2$ pontos para o grupo IAE.



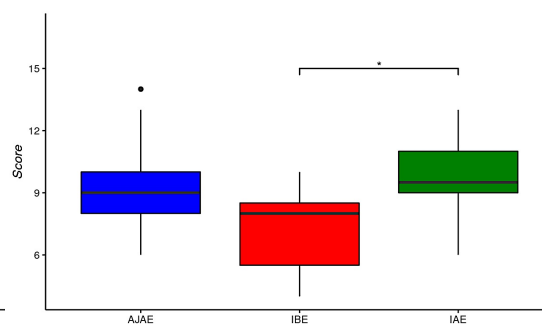
WAIS III – nota ponderada de códigos



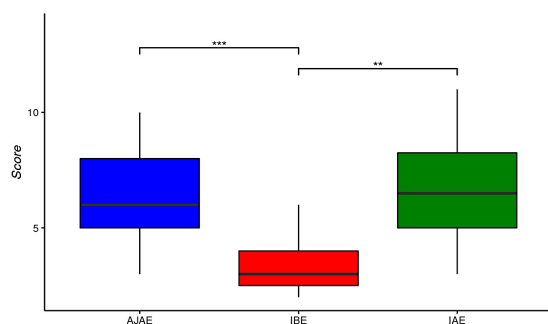
WAIS III – nota ponderada de procurar símbolos



WAIS III – nota ponderada de dígitos



WAIS III – dígitos ordem direta



WAIS III – dígitos ordem inversa

N-Figura 6 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no WAIS-III para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
 Fonte: Presente estudo (2021).

Os valores de p resultantes da comparação entre os grupos podem ser vistos na N-Tabela 1.

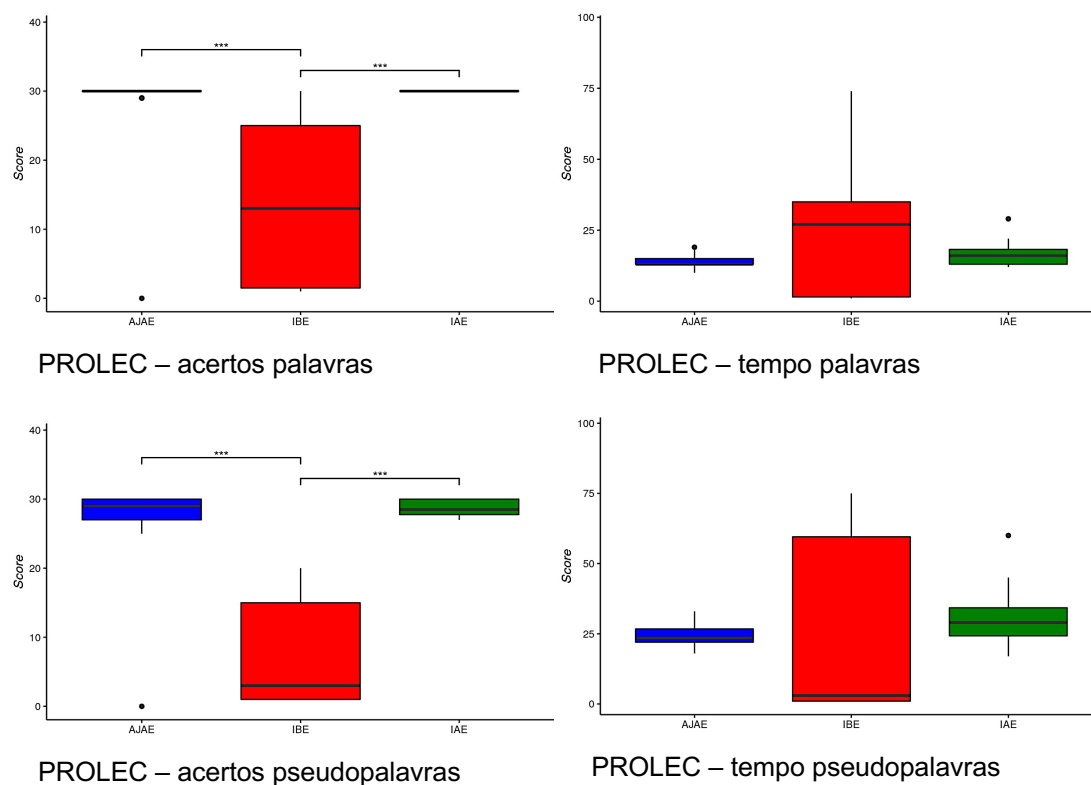
N-Tabela 1 – Valor de p referente às comparações entre grupos para cada um dos testes (e subtestes) neuropsicológicos – Avaliação do funcionamento cognitivo geral

Testes (e subtestes) neuropsicológicos	AJAE vs. IBE	AJAE vs. IAE	IBE vs. IAE
RAVEN	<0,001***	0,002**	<0,001***
RAVLT – 1	<0,001***	0,017*	0,173
RAVLT – 2	<0,001***	0,021*	0,074
RAVLT – 3	<0,001***	0,006**	0,060
RAVLT – 4	<0,001***	0,118	0,015*
RAVLT – 5	0,002**	0,311	0,010**
RAVLT – interfênci	<0,001***	0,526	0,001**
RAVLT – evocaco ps-interferência	<0,001***	0,013*	0,008**
RAVLT – evocaco tardia	0,008**	0,041*	0,097
RAVLT – reconhecimento visual	0,004**	0,120	0,236
Figuras Complexas de Rey – cópia	<0,001***	0,027	<0,001***
Figuras Complexas de Rey – evocaco	0,001**	0,002**	1,000
VST – tempo	<0,001***	0,017*	0,003**
VST – número de erros	0,502	1,000	0,868
VST – tempo com interferência	0,009**	0,002**	0,039*
VST – número de erros com a interferência de palavras	0,013*	1,000	0,009**
VST – tempo com a interferência de outras cores	0,017*	<0,001***	1,000
VST – número de erros com a interferência de outras cores	<0,001***	0,106	0,082
D-KEFS – <i>scanning</i> visual	<0,001***	0,002**	0,003**
D-KEFS – sequenciamento de números	<0,001***	0,039*	<0,001***
D-KEFS – sequenciamento de letras	<0,001***	0,115	0,001**
D-KEFS – chaveamento de letras e números	1,000	0,003**	1,000
D-KEFS – velocidade motora	<0,001***	0,155	<0,001***
WAIS III – nota ponderada de códigos	<0,001***	0,018*	<0,001***
WAIS III – nota ponderada de procurar símbolos	<0,001***	0,349	<0,001***
WAIS III – nota ponderada de dígitos	0,096	0,008**	<0,001***
WAIS III – dígito ordem direta	0,068	1,000	0,023*
WAIS III – dígitos ordem inversa	<0,001***	1,000	0,001**

*níveis de significância p<0,05; ** níveis de significância p<0,01; *** níveis de significância p<0,001 – com correcco de Bonferroni.

7.14.2 Testes de avaliação de características da linguagem

PROLEC e seus subtestes



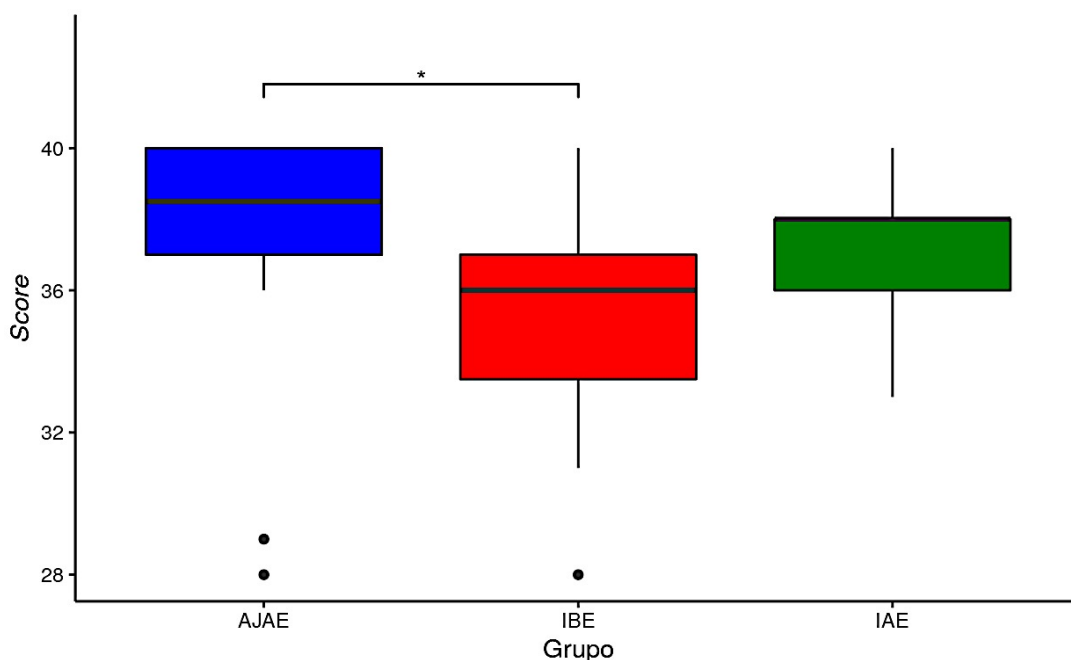
N-Figura 7 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no PROLEC para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)

Fonte: Presente estudo (2021)

BCPR

A N-Figura 8 apresenta, para os três grupos, o resultado do total do BCPR.

Os *scores* médios do teste foram $37,6 \pm 3,3$ pontos para o grupo AJAE, $35,0 \pm 3,5$ pontos para o grupo IBE e $37,3 \pm 1,9$ pontos para o grupo IAE.



N-Figura 8 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no BCPR para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

CONFIAS e seus subtestes

A N-Figura 9 apresenta, para os três grupos, os resultados dos subtestes do CONFIAS: CONFIAS – identificação de sílabas, CONFIAS – identificação de rimas, CONFIAS – produção de palavras, CONFIAS – produção de rimas, CONFIAS – exclusão fonêmica e CONFIAS – transposição de fonemas.

Os *scores* médios do teste CONFIAS – identificação de sílabas foram $3,8 \pm 0,5$ pontos para o grupo AJAE, $3,5 \pm 0,8$ pontos para o grupo IBE e $4,0 \pm 0,0$ pontos para o grupo IAE.

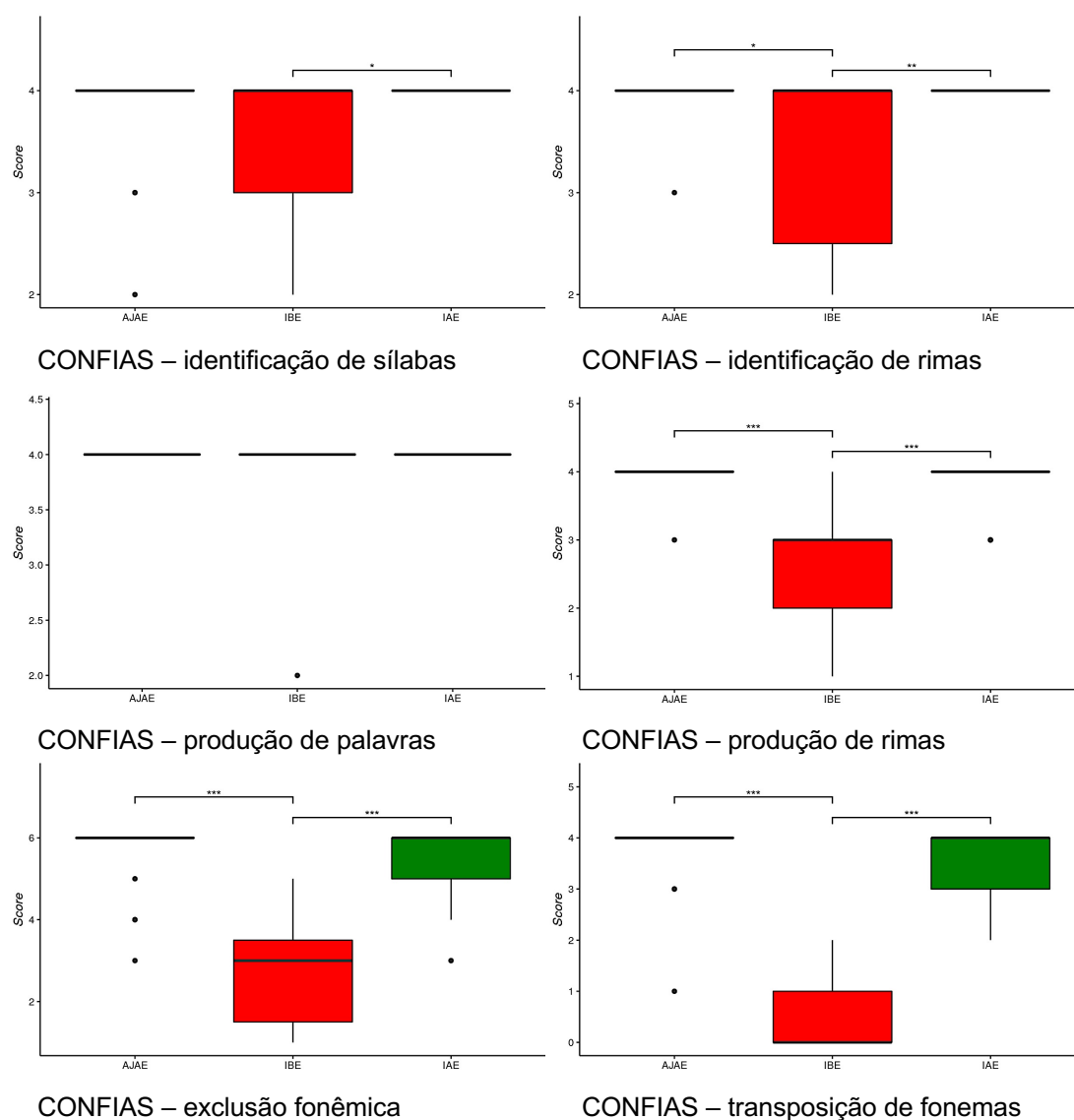
Os *scores* médios do teste CONFIAS – identificação de rimas foram $4,0 \pm 0,2$ pontos para o grupo AJAE, $3,3 \pm 0,9$ pontos para o grupo IBE e $4,0 \pm 0,0$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste CONFIAS – produção de palavras foram $4,0 \pm 0,0$ pontos para o grupo AJAE, $3,8 \pm 0,6$ pontos para o grupo IBE e $4,0 \pm 0,0$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do teste CONFIAS – produção de rimas foram $4,0 \pm 0,1$ pontos para o grupo AJAE, $2,5 \pm 0,9$ pontos para o grupo IBE e $3,8 \pm 0,4$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do teste CONFIAS – exclusão fonêmica foram $5,6 \pm 0,8$ pontos para o grupo AJAE, $2,7 \pm 1,3$ pontos para o grupo IBE e $5,3 \pm 0,9$ pontos para o grupo IAE.

Os scores médios do teste CONFIAS – transposição de fonemas foram $3,8 \pm 0,7$ pontos para o grupo AJAE, $0,6 \pm 0,8$ pontos para o grupo IBE e $3,6 \pm 0,6$ pontos para o grupo IAE.

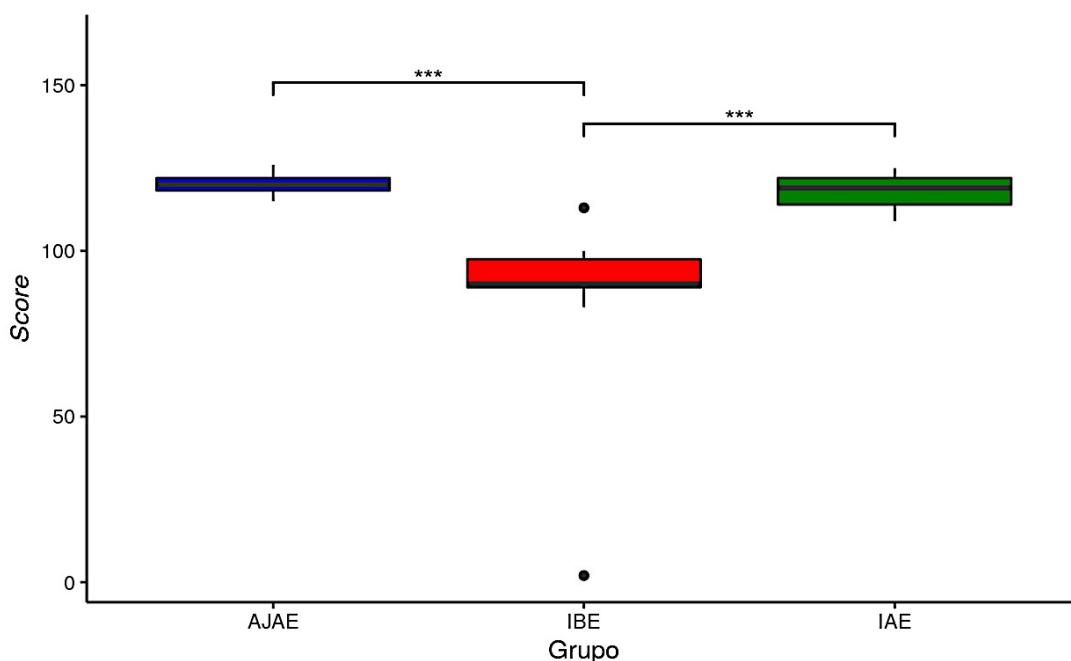


N-Figura 9 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no CONFIAS para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

PPVT

A N-Figura 10 apresenta, para os três grupos, o resultado total do PPVT.

Os *scores* médios do teste foram $120,1 \pm 3,1$ pontos para o grupo AJAE, $85,6 \pm 28,9$ pontos para o grupo IBE e $118,4 \pm 4,7$ pontos para o grupo IAE.

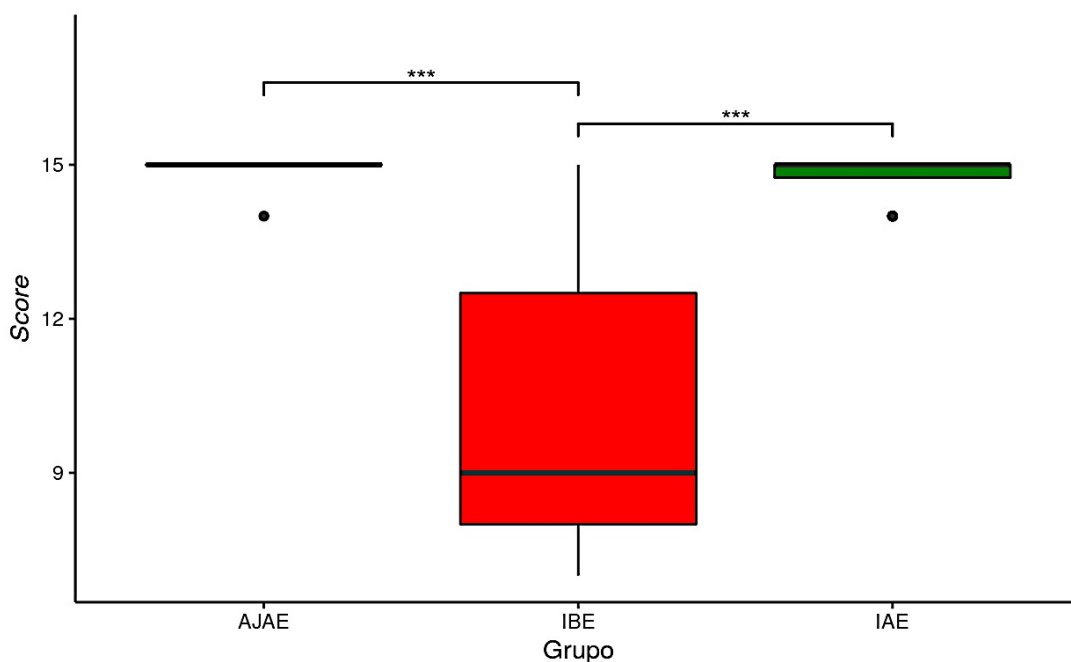


N-Figura 10 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no PPVT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

BNT – versão reduzida

A N-Figura 11 apresenta, para os três grupos, o resultado total do BNT – versão reduzida.

Os *scores* médios do teste foram $15,0 \pm 0,2$ pontos para o grupo AJAE, $10,1 \pm 2,9$ pontos para o grupo IBE e $14,8 \pm 0,5$ pontos para o grupo IAE.



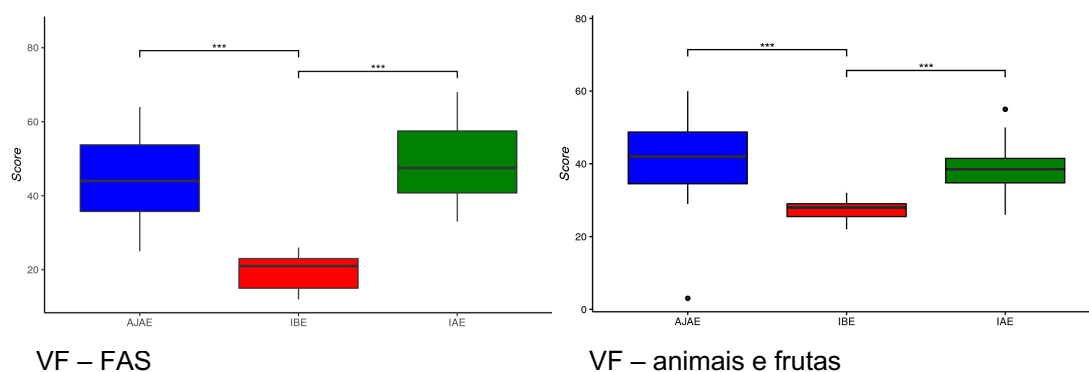
N-Figura 11 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no BNT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)
Fonte: Presente estudo (2021).

VF e seus subtestes

A N-Figura 12 apresenta, para os três grupos, os resultados dos subtestes do VF: VF – FAS e VF – animais e frutas (categorias semânticas).

Os *scores* médios do teste VF – FAS foram $44,1 \pm 10,4$ pontos para o grupo AJAE, $19,5 \pm 5,1$ pontos para o grupo IBE e $48,2 \pm 10,6$ pontos para o grupo IAE.

Os *scores* médios do teste VF – animais e frutas foram $40,8 \pm 12,0$ pontos para o grupo AJAE, $27,4 \pm 2,9$ pontos para o grupo IBE e $38,4 \pm 7,5$ pontos para o grupo IAE.



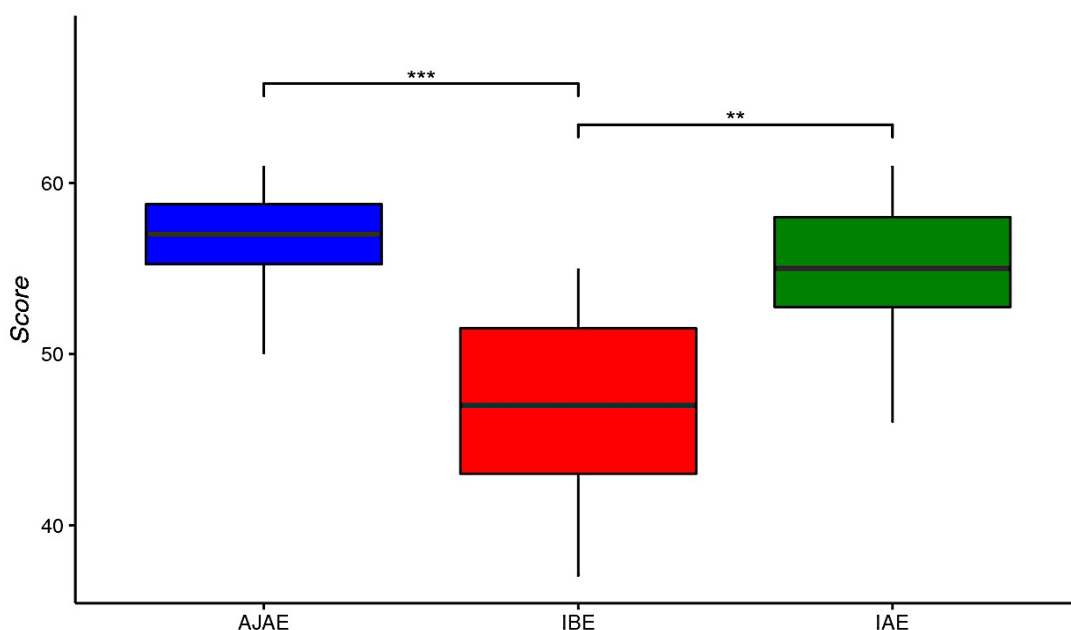
N-Figura 12 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no VF para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)

Fonte: Presente estudo (2021).

CCT

A N-Figura 13 apresenta, para os três grupos, o resultado total do CCT.

Os scores médios do teste foram $56,7 \pm 2,8$ pontos para o grupo AJAE, $47,0 \pm 5,7$ pontos para o grupo IBE e $54,9 \pm 4,18$ pontos para o grupo IAE.



N-Figura 13 – Diagrama de caixas de dispersão da pontuação no CCT para os grupos AJAE (em azul), IBE (em vermelho) e IAE (em verde)

Fonte: Presente estudo (2021).

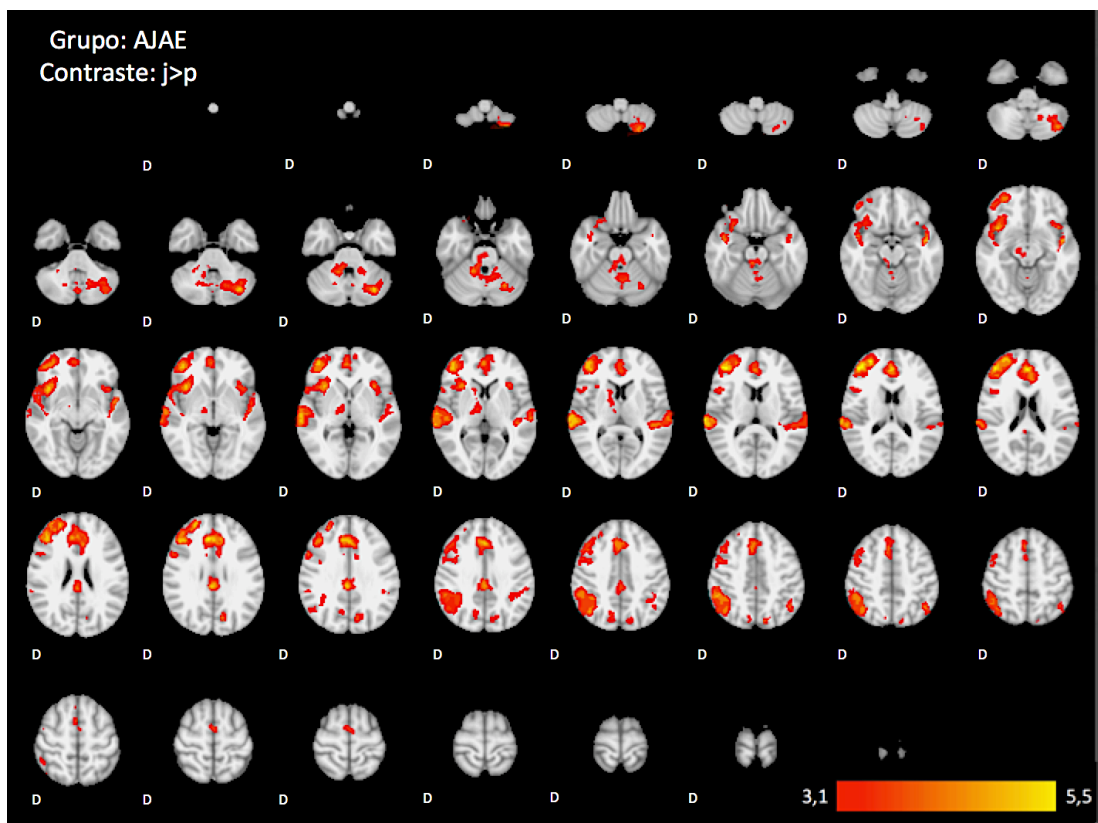
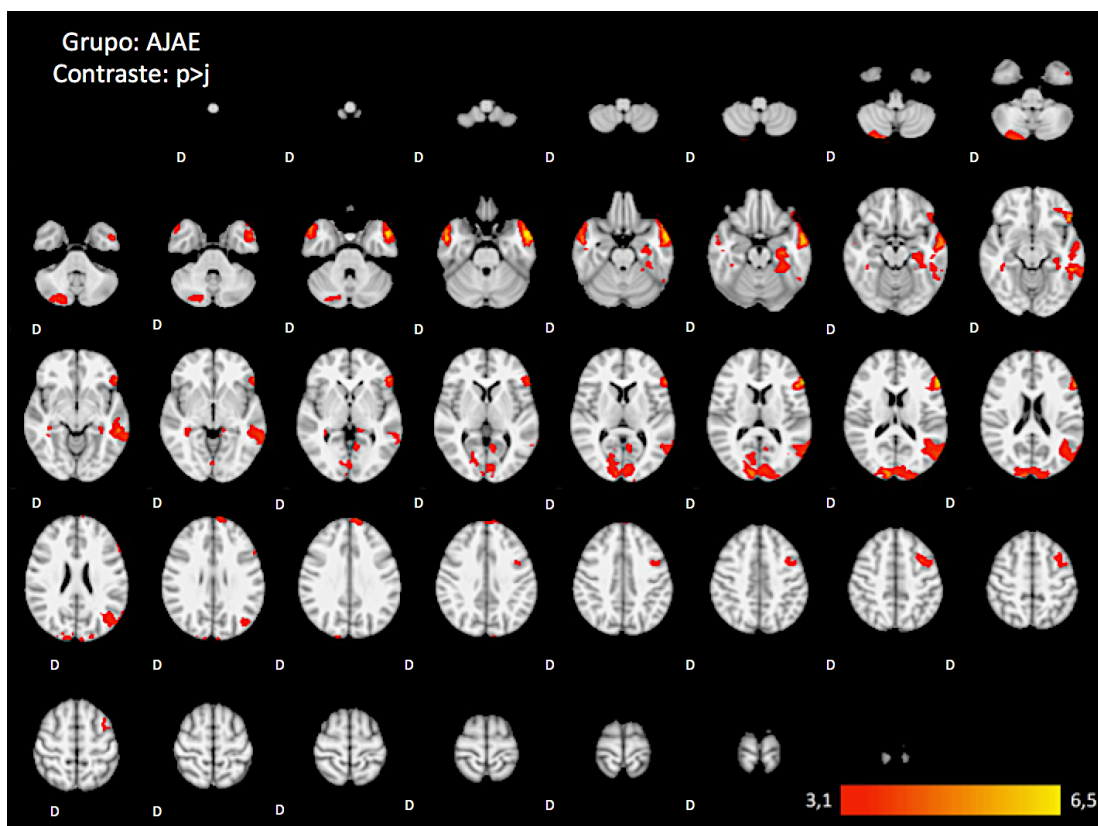
Os valores de p resultantes das comparações entre os grupos podem ser vistos na N-Tabela 2.

N-Tabela 2 – Valor de p referente às comparações entre grupos para cada um dos testes (e subtestes) neuropsicológicos – Avaliação das características da linguagem

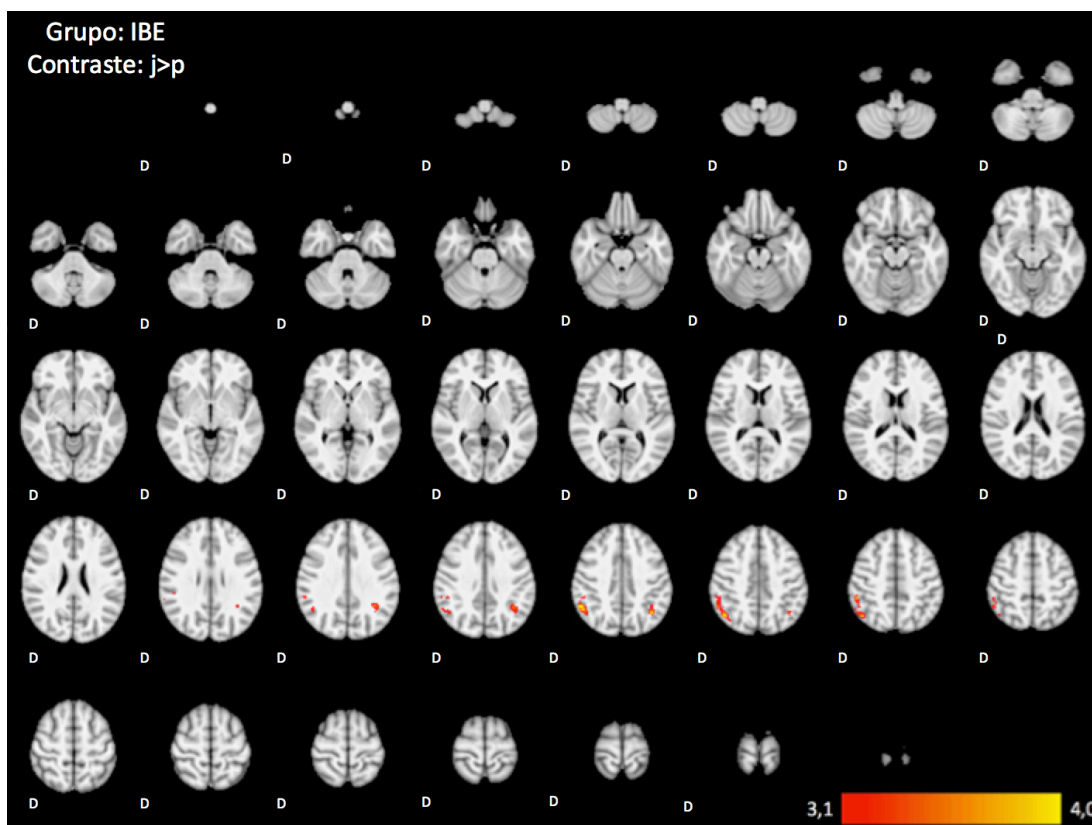
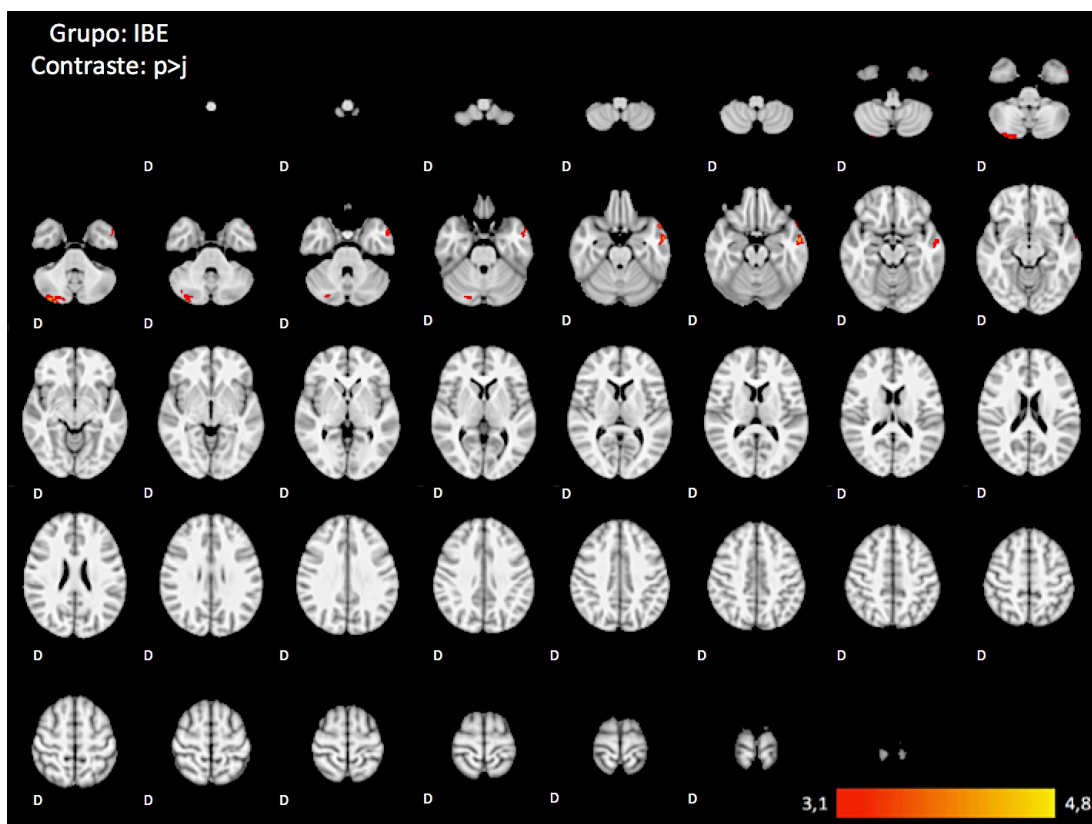
Testes (e subtestes) neuropsicológicos	AJAE vs. IBE	AJAE vs. IAE	IBE vs. IAE
PROLEC – acertos letras	<0,001***	0,079	<0,001***
PROLEC – tempo letras	0,009**	0,074	0,018*
PROLEC – acertos palavras	<0,001***	0,241	<0,001***
PROLEC – tempo palavras	1,000	0,107	1,000
PROLEC – acertos pseudopalavras	<0,001***	1,000	<0,001***
PROLEC – tempo pseudopalavras	1,000	0,102	1,000
BCPR	0,041*	0,615	0,207
CONFIAS – identificação de sílabas	0,402	0,376	0,029
CONFIAS – identificação de rimas	0,012*	1,000	0,009**
CONFIAS – produção de palavras	0,354	1,000	0,484
CONFIAS – produção de rimas	<0,001***	0,588	<0,001***
CONFIAS – exclusão fonêmica	<0,001***	0,296	<0,001***
CONFIAS – transposição de fonemas	<0,001***	0,428	<0,001***
PPVT	<0,001***	0,878	<0,001***
BNT – versão reduzida	<0,001***	0,219	<0,001***
VF – FAS	<0,001***	0,765	<0,001***
VF – animais e frutas	<0,001***	0,782	<0,001***
CCT	<0,001***	0,635	0,004**

*níveis de significância $p < 0,05$; ** níveis de significância $p < 0,01$; *** níveis de significância $p < 0,001$ – com correção de Bonferroni.

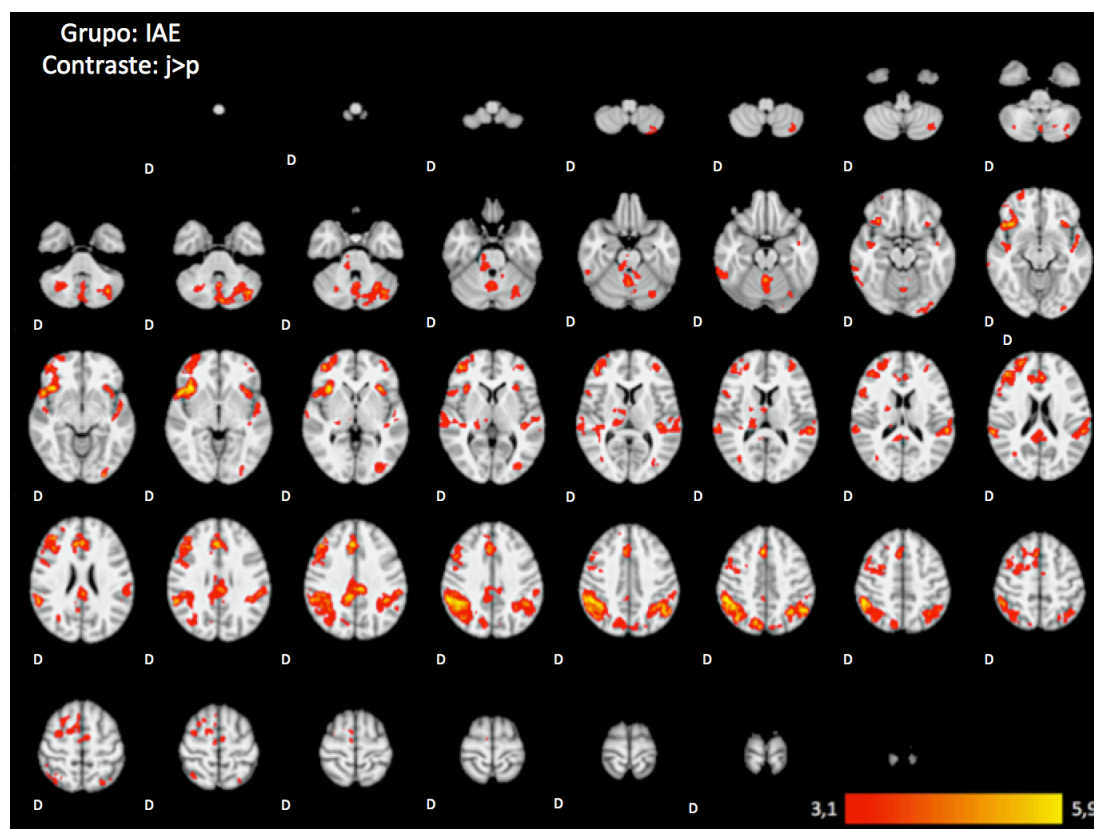
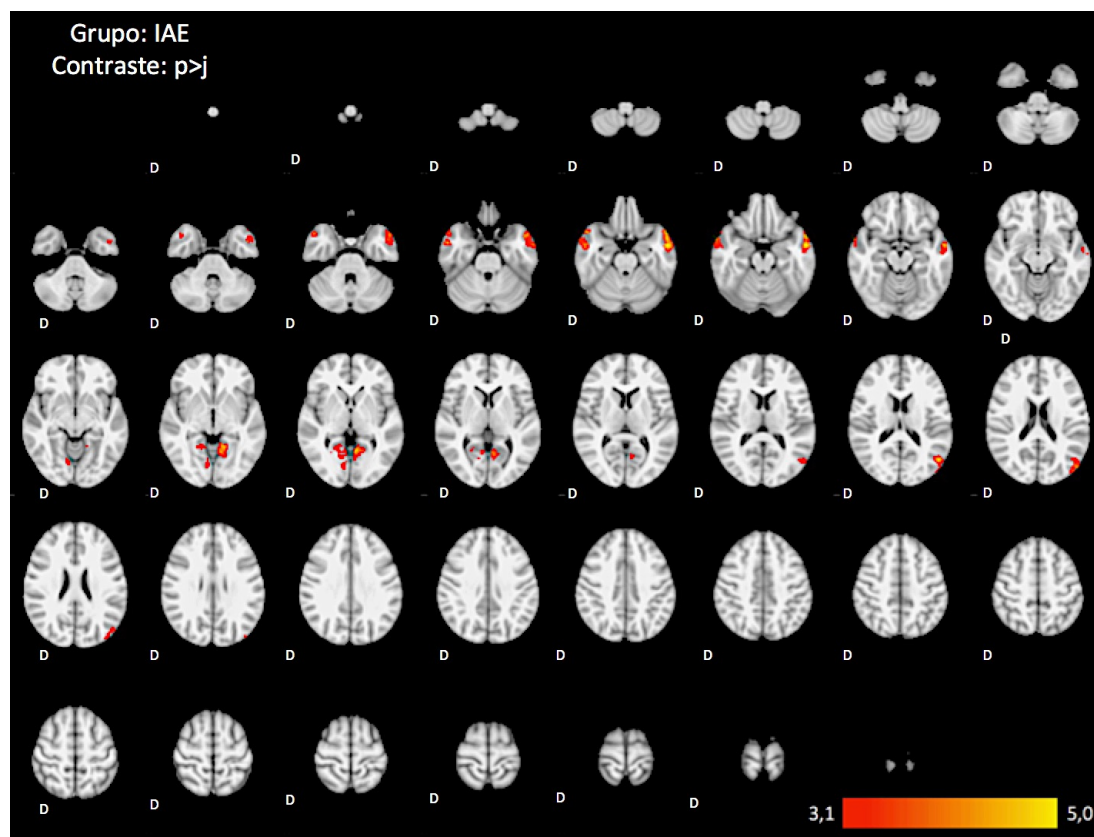
7.15 Anexo O – Mapas RMf 2D do grupo AJAE



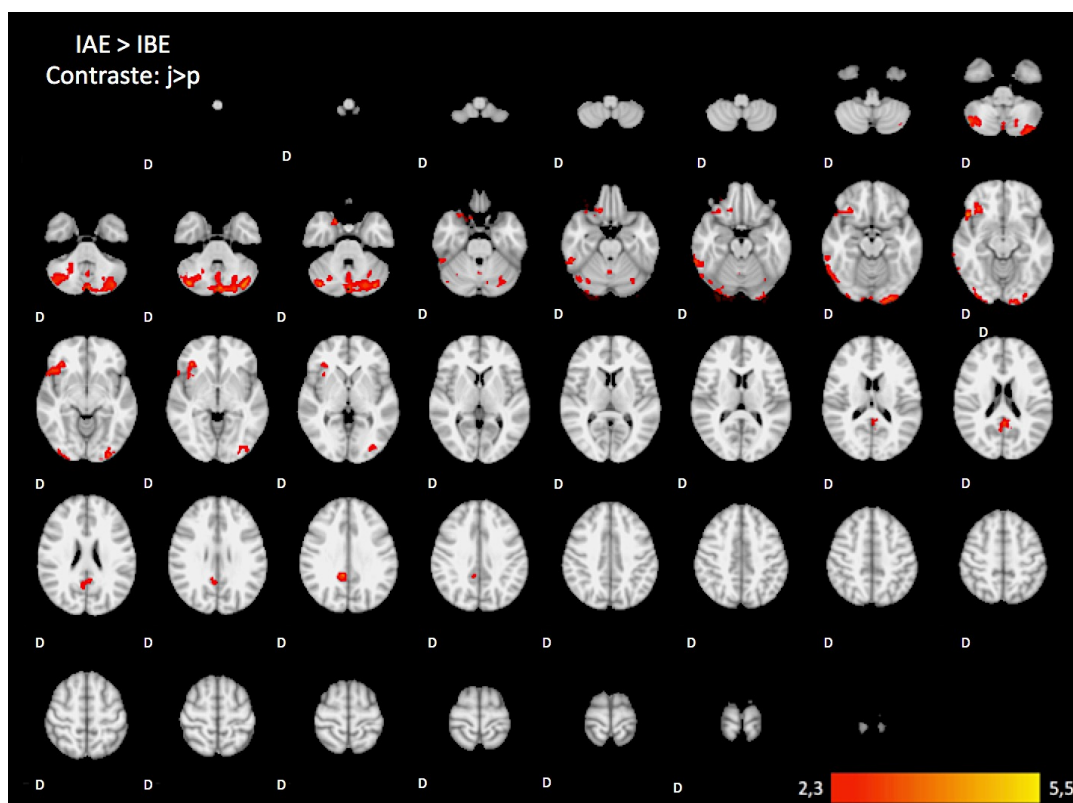
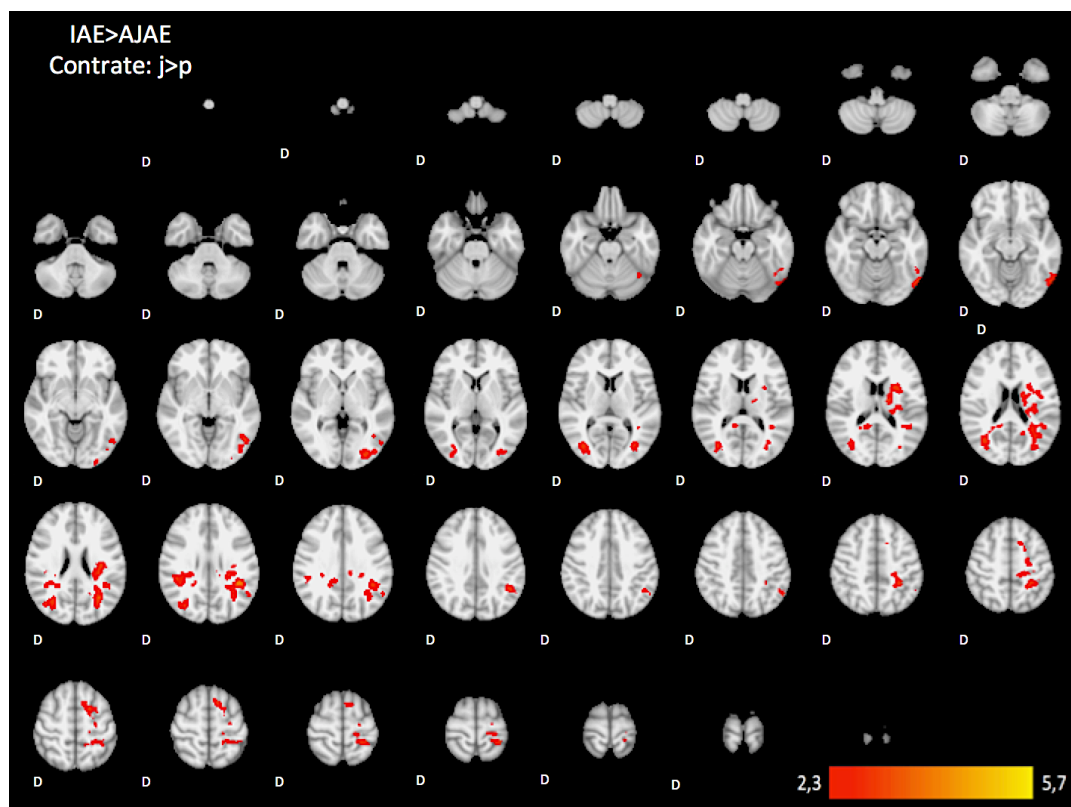
7.16 Anexo P – Mapas RMf 2D do grupo IBE



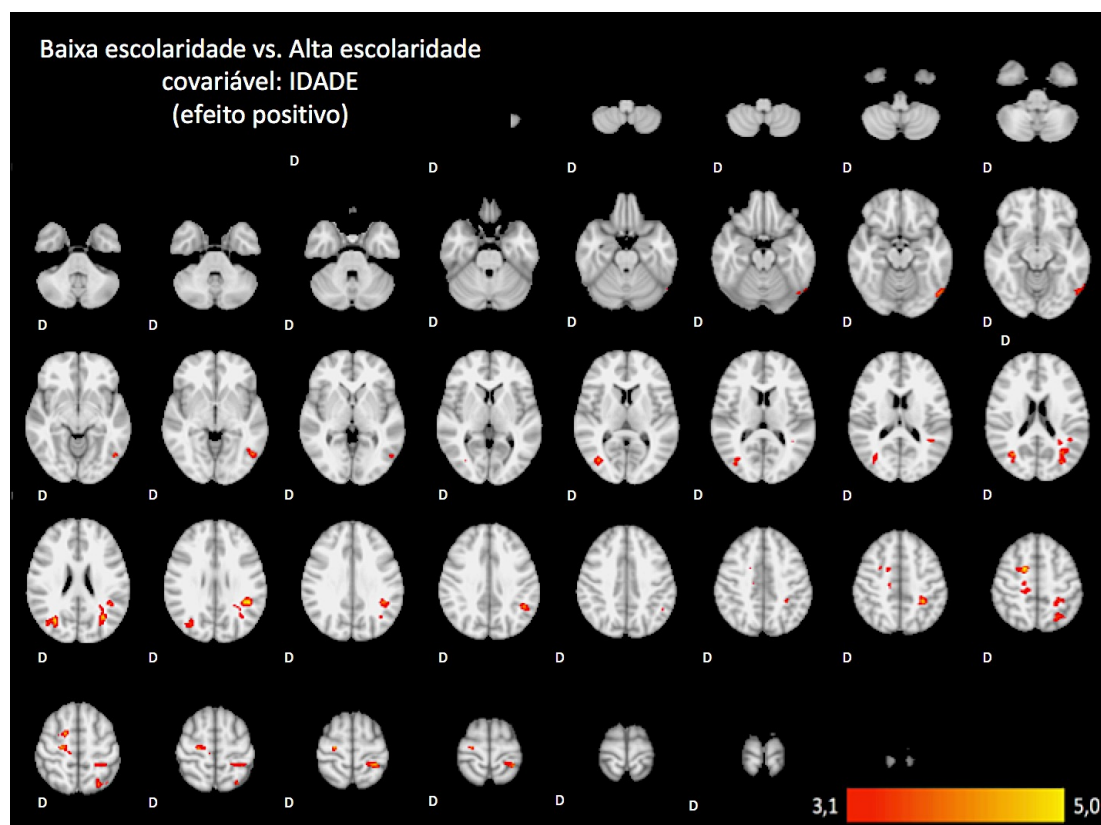
7.17 Anexo Q – Mapas RMf 2D do grupo IAE



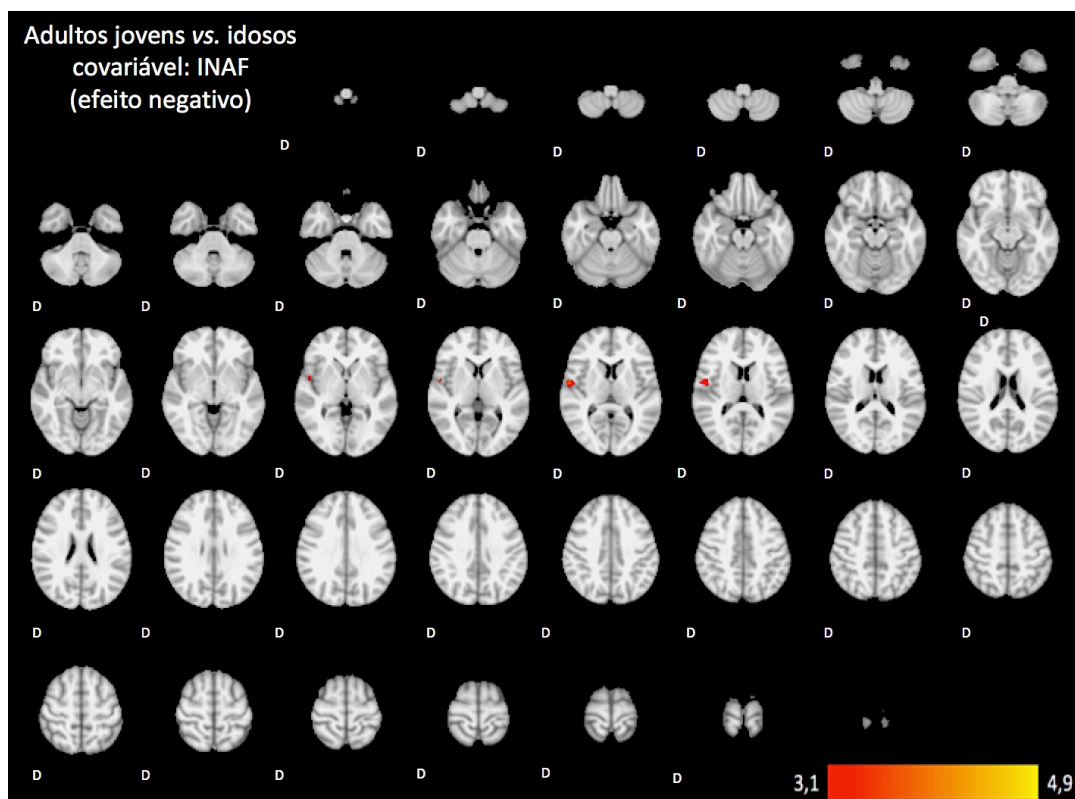
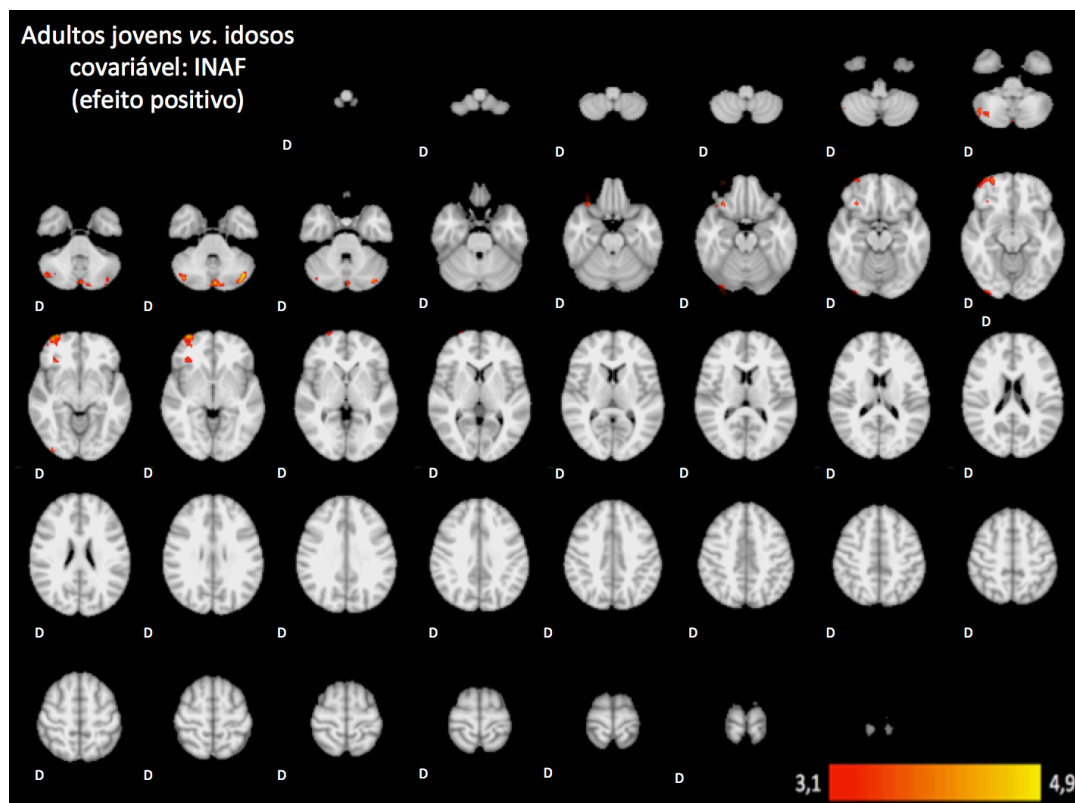
7.18 Anexo R – Mapas RMf 2D da comparação entre os grupos: AJAE vs. IAE; IBE vs. IAE



7.19 Anexo S – Mapa RMf 2D da análise do efeito da covariável idade nos grupos de baixa escolaridade e alta escolaridade idosos – contraste: LD>LN






7.20 Anexo T – Mapas RMf 2D da análise do efeito da covariável INAF, proficiência combinada, nos grupos de adultos jovens e idosos – contraste: LD>LN



7.21 Anexo U – Artigo “Engagement of Language and Domain General Networks during Word Monitoring in a Native and Unknown Language”

Article

Engagement of Language and Domain General Networks during Word Monitoring in a Native and Unknown Language

Kelly R. Cotosck^{1,*}, Jed A. Meltzer², Mariana P. Nucci¹, Katerina Lukasova^{1,3}, Letícia L. Mansur[†]
and Edson Amaro, Jr.¹

¹ FNI–Functional Neuroimaging, LIM 4–Laboratório de Investigação Médica 44 (Laboratory of Medical Investigation 44), Department of Radiology, Universidade de São Paulo, São Paulo 05403-000, Brazil; mariana.nucci@hc.fm.usp.br (M.P.N.); katerinaluka@gmail.com (K.L.); eamaro@usp.br (E.A.J.)

² Rotman Research Institute, Toronto, ON M6A 2E1, Canada; jmeltzer@research.baycrest.org

³ Center of Mathematics, Computing and Cognition, Universidade Federal do ABC, Santo André 09210-580, Brazil

* Correspondence: kelly.cotosck@gmail.com or kellycotosck@usp.br; Tel.: +55-11-95131-2225

† in memoriam.

Abstract: Functional neuroimaging studies have highlighted the roles of three networks in processing language, all of which are typically left-lateralized: a ventral stream involved in semantics, a dorsal stream involved in phonology and speech production, and a more dorsal “multiple demand” network involved in many effortful tasks. As lateralization in all networks may be affected by life factors such as age, literacy, education, and brain pathology, we sought to develop a task paradigm with which to investigate the engagement of these networks, including manipulations to selectively emphasize semantic and phonological processing within a single task performable by almost anyone regardless of literacy status. In young healthy participants, we administered an auditory word monitoring task, in which participants had to note the occurrence of a target word within a continuous story presented in either their native language, Portuguese, or the unknown language, Japanese. Native language task performance activated ventral stream language networks, left lateralized but bilateral in the anterior temporal lobe. Unfamiliar language performance, being more difficult, activated left hemisphere dorsal stream structures and the multiple demand network bilaterally, but predominantly in the right hemisphere. These findings suggest that increased demands on phonological processing to accomplish word monitoring in the absence of semantic support may result in the bilateral recruitment of networks involved in speech perception under more challenging conditions.

Keywords: fMRI; resonance magnetic imaging; auditory attention task; speech processing; language



Citation: Cotosck, K.R.; Meltzer, J.A.; Nucci, M.P.; Lukasova, K.; Mansur, L.L.; Amaro, E., Jr. Engagement of Language and Domain General Networks during Word Monitoring in a Native and Unknown Language. *Brain Sci.* **2021**, *11*, 1063. <https://doi.org/10.3390/brainsci11081063>

Academic Editor: Yang Zhang

Received: 30 June 2021

Accepted: 9 August 2021

Published: 13 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Neuroimaging investigations into human language processing have confirmed the importance of the two “classic” brain regions in which lesions are associated with language deficits: the Broca’s and Wernicke’s areas. In addition, they have demonstrated that both of these regions are part of larger connected networks. At least three major networks with relevance to language have been delineated [1–4]. Although all three appear to be somewhat lateralized, with the left hemisphere playing a larger role in supporting language function, the homologous networks in the right hemisphere may also be involved in special circumstances [5], with variability across individuals related to such factors as age [6], multilingualism [7], education [8], and response to brain damage [9].

The lateralization of function across the two brain hemispheres has been extensively studied in neuroimaging research, with particular attention paid to how lateralization changes in the process of healthy aging and disease. Several early studies showed that older adults tend to show less asymmetrical activation patterns than younger ones, with bilateral recruitment variously interpreted as pathological or compensatory [10,11]. However,

the clarification of distinct networks involved in language processing has emerged more recently in the past decade, and relatively little work has examined how lateralization of function within these networks is affected by lifestyle factors.

Two networks that appear to be innately organized with clear genetic components [12–14] hold particular importance for core aspects of language processing and have come to be known as the ventral stream and dorsal stream for language, in analogy to the two streams (located more posteriorly) associated with distinct aspects of vision [1,2]. The ventral language stream comprises areas in the middle and inferior temporal gyri, connected by the large white matter tract known as the inferior fronto-occipital fasciculus (IFOF). The ventral stream continues into ventral portions of the inferior frontal gyrus, especially BA 45 (pars triangularis), via the fibres of the extreme capsule and uncinata fasciculus. This pathway is linked to semantic processing and speech comprehension. The dorsal stream, more linked to speech production, sound processing, and repetition, comprises much of the superior temporal lobe, parts of the inferior parietal lobe, and a more dorsal portion of the inferior frontal gyrus, namely BA 44 (pars opercularis) [1,15]. This network is largely connected by the arcuate fasciculus, which itself comprises the most inferior portion of the larger white matter tract system known as the Superior Longitudinal Fasciculus (SLF).

In addition to these two networks, considered the “core” networks for language, a third network is frequently activated in language tasks [4], especially when difficulty increases, although it is similarly linked to task difficulty in a wide variety of cognitive paradigms including working memory (verbal or spatial), attention, cognitive control, and goal-directed behavior in general. This network goes by several names in literature, including “Multiple Demand,” “Fronto-parietal control,” “Domain-general,” and others. We adopted the term “Multiple Demand” (MD) in this paper. The network includes portions of the inferior parietal lobe superior to those of the dorsal stream, as well as frontal regions superior to the inferior frontal gyrus (IFG), including the middle frontal gyrus (BA 6) and the superior frontal gyrus (BA 8). This network is heavily activated by cognitive task demands involving verbal material, but seldom responds specifically to manipulations of semantic or syntactic content [3]. In keeping with this network’s active role across a wide variety of tasks, many researchers believe that it is involved in goal-oriented attentionally demanding cognition, which may or may not involve the verbal modality in any given instance [16].

The circumstances influencing functional laterality in all three of these networks involved in language processing are not well understood yet. Among the most important factors that may influence laterality in the general population are age and education. While age will always be a significant source of variability, the variability of education depends heavily on time and place. Many developed countries now enjoy universal education and a very high standard level of literacy, making it increasingly impossible to study neural variation related to different educational opportunities across the population. In some developing countries, however, a relatively large part of the population is still afflicted by poverty and low access to education. In these conditions, the effects of education and age may be analyzed by comparing subgroups of individuals co-existing within the same cultural context, each with a particular combination of these factors (i.e., young and elders; low and high literacy).

The city of São Paulo, Brazil, has a significant portion of its population, particularly in the older generation, characterized as “low literacy” or “functionally illiterate,” meaning that despite possessing normal intelligence, due to insufficient educational opportunities, many of these people are unable to read and write to any large degree [17]. Although they may have basic familiarity with the alphabet and the ability to recognize and produce certain common words (including their own name), the ability to read texts for comprehension is absent.

This environment offers the opportunity to study how the coupling influences of age and education interact to influence lateralization of language functions. For example, while illiteracy obviously affects written language processing, much evidence suggests that it

also affects spoken language processing. Illiterate people have reduced abilities on tasks that require explicit awareness of and attention to phonemes, including rhyme judgments, phoneme deletion (e.g., say cat without the “c”), and nonword repetition [18,19]. Thus, it is likely that patterns of neural activation and connectivity may differ in networks related to phonological processing. In contrast, semantic processing seems to be largely normal in illiterates, suggesting that the neural networks involved in it would appear similar across education levels [20,21].

In order to study variability in the three major language networks with functional imaging, it is necessary to choose a task paradigm that optimally differentiates them. We considered many options in the literature, hoping to find a task that can be easily explained to participants, yet somewhat challenging to perform so that some cognitive effort and engagement will be required. We preferred a task that could be done continuously in a block-design, as such a design is more efficient [22], easier to analyze, and potentially easier for participants to understand. Furthermore, we wished to maximally differentiate the engagement of the dorsal and ventral language streams within the parameters of a single set of task instructions, again to make it easy for participants to understand.

One attractive task from the psycholinguistics literature with the right properties is “word monitoring.” In such a task, the participant listens to a continuous stream of speech, and they are requested to respond with a button press every time they hear a particular target word [23]. Word monitoring requires constant attention and vigilance, and although understanding the speech content certainly makes it easier (due to the role of prediction), one can, in principle, perform word monitoring successfully in an entirely unknown language. Therefore, we decided to contrast word monitoring in one’s native language with doing the same task in an unfamiliar language. We reasoned that performing this task in the native language should selectively engage brain regions involved in processing the semantic content of the speech signal, especially the ventral stream. Performing the same task in an unfamiliar language should require a higher level of phonological processing engagement, as well as domain general resources, as participants will entirely lack the benefit of semantic prediction and will have to rely exclusively on their ability to monitor the acoustic content of the signal. We therefore expected this task to selectively engage the dorsal stream as well as the MD network. Moreover, we have also considered the confounding effects of motor (button pressing) and simple sound processing by adding a baseline auditory and motor control condition in which subjects had to press a button when a particular tone was detected. Acoustic noise from the MR scanner during image acquisition was minimized by the use of a soft tone sequence.

Although the predictions for selective engagement of the dorsal and ventral networks were straightforward in this study, we had less specific predictions regarding the lateralization pattern. All three networks are expected to be left-lateralized for processing verbal information, but right hemisphere engagement is frequently observed when task demands become more difficult. This study in young, healthy, and well-educated people (the typical “neuroimaging” population) provides a baseline of selective engagement for semantic and phonological processing within a single task, against which we can compare populations varying in age and education in future studies.

2. Materials and Methods

2.1. Participants

This study was approved by the Research Ethics Committee of the *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina* (Medical School) from the University of São Paulo (HC-FMUSP) (Protocol No. 150/14, 26 May 2014), and all participants gave their formal consent to participate in this study through the “Free and Clarified Consent Term”.

2.2. Inclusion or Exclusion Criteria

Inclusion: The participants of this study were young adults, aged from 21 to 35 years-old, healthy, right-handed, monolingual (no prior acquisition of a second language before

the age of 10), with more than 15 years of formal schooling, living in the city of São Paulo for at least 8 years, with no history of neurological or psychiatric illnesses. They had normal or corrected-to-normal vision.

Exclusion: We excluded volunteers who were not eligible for MRI. Some participants were also included for reasons such as: artifacts shown on images, technical issues during the performance of the task, or accuracy scores below 70% in the word monitoring task.

2.3. Word Monitoring Task

The experimental paradigm was a block design, with each block lasting 30 s, alternating between 3 different conditions (Native Language: NL, Unknown Language: UL, Baseline: BL), and totaling 20 blocks. Two active conditions (conditions NL and UL) were interleaved with the baseline condition (BL).

Condition NL consisted of short audio excerpts of a single text written in the native language, and condition UL was in the same way made of excerpts of a text in the unknown language. The baseline condition BL was formed by silence punctuated by occasional presentation of a simple sinusoidal tone ($f = 1056$ Hz, peak value = 0.5 dB, and rise/fall times equal to 0.038 s), each one with a duration of 1 s. The baseline condition aimed at controlling the general context of vigilance for an occasional auditory stimulus, auditory response to acoustic stimuli per se, and the voluntary motor response.

Conditions NL and UL were presented in a pseudorandom sequence, and each condition was preceded by a word that was a target for conditions NL and UL or simply a sinusoidal tone, which was the target for the baseline (Figure 1). The volunteer was instructed to respond to these targets by pressing a single button (Zurc & Zurc, São Paulo, Brazil), which was held in their left (non-dominant) hand during the whole scanning procedure. Although the total number of words in the blocks of conditions NL and UL were different, the amount of targets in the blocks was matched, and this amount varied from 1 to 4 target words per block. In order to balance the motor response, the amount of sinusoidal tones in each block in the baseline condition also varied from 1 to 4. The target word in each language (native and unknown) was always the same for all blocks within that condition and had the same meaning in both languages (water: *agua* in Portuguese, *mizu* in Japanese).

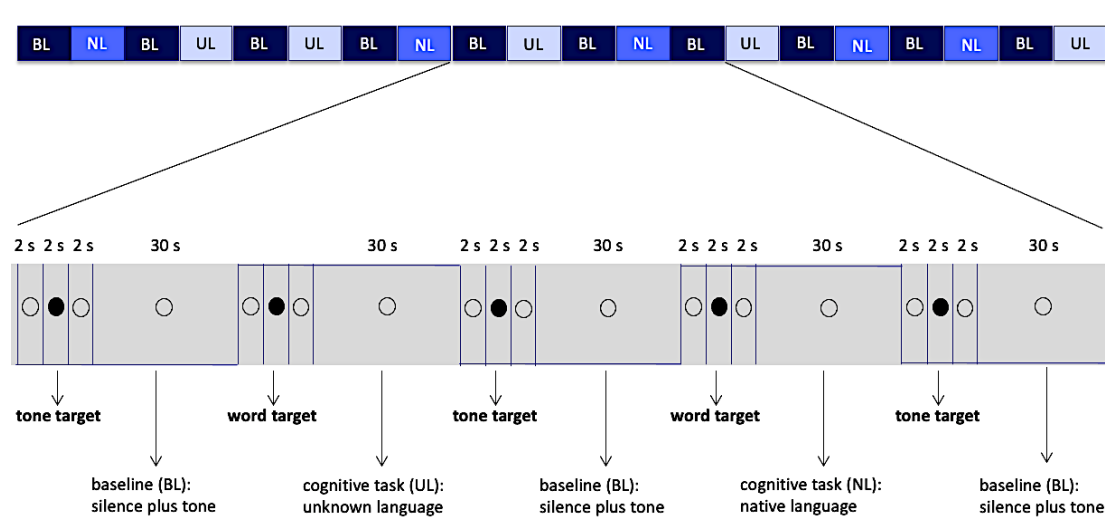


Figure 1. Block design, 20 blocks of 30 s and intervals of 6 s between them. The empty circle and filled circle were visible to the volunteers while they listened the audio. Abbreviations: BL—Baseline, NL—Native Language, UL—Unknown Language.

Active conditions (NL, UL) totaled 10 blocks, 5 blocks of each condition, while the baseline condition (BL) totaled 10 blocks. Each block, in all three conditions, was preceded

by intervals of 6 s in duration. These intervals were divided as follows: 2 s of presentation of the hollow black circle, with no associated audio; followed by 2 s of presentation of a full black circle associated with audios of the target words (when they preceded the active conditions) or sinusoidal target tone (when they preceded a baseline condition); and finally, another 2 s presentation of the hollow black circle, with no associated audio (Figure 1). The full black circles preceded the stimuli (target words or target tone) presentation and cued the volunteer to note them. Total duration of data collection was 12 min and 10 s. Auditory stimuli and images projected on screen were generated through e-Prime software (Psychology Software Tools version 1.1, Pittsburgh, PA, USA). This software also collected behavioral data related to the motor response.

2.3.1. Texts, Audios and Sound Systems Used in the Paradigm

The text excerpts used for auditory stimuli in NL and UL conditions were equated according to the semantic content and vocabulary, consisting of a children's story translated into both languages. Both versions were matched according to semantic and lexical factors, although participants did not understand the unknown language. The audio stimuli were recorded in a professional studio (Universidade Braz Cubas, Mogi das Cruzes, Brazil) by a bilingual female fluent from early childhood in both languages, who currently works as an early childhood educator for the Japanese Language in São Paulo. The audio was edited for volume, time, and tone using Audacity software (version 2.1.3 (Audacity Team, Pittsburgh, PA, USA)), fixing each audio excerpt to a length of 30 s.

For validation of the paradigm, pilot trials were carried out with 6 volunteers with two different speakers for the audio stimuli, using the same functional magnetic resonance equipment used in the main experiment. The data from these 6 volunteers were not used for the final sample of this study.

The audio signals were transmitted to subjects through amplification systems, transducers and headphones, with the latter featuring high noise reduction, as well as through speakers installed on the panel (equipment built and adapted for the magnetic resonance environment (Zurc & Zurc, São Paulo, Brazil)).

2.3.2. Positioning and Orientation in the Scanner

Effects of eye movements were minimized by instructing participants to listen attentively through the headphones while keeping eyes open and focused on a circle shown in the center of screen. Head movements were reduced by using lateral cushions and an inelastic tape was gently placed in subjects' forehead in order to provide sensory feedback in case involuntary movement occurred, allowing self-correction and return to original head position.

2.3.3. Pre- and Post-fMRI

Prior to entering the scanner, all participants performed a quick practice in a task analogous to the paradigm's by making use of a portable computer located in a dedicated testing room. For this training, 3 blocks for each active condition (NL and UL) were used, each preceded by one block of the baseline condition. Although the experimental design of the training was analogous to that of the experiment, based on the same text, the excerpts used in the training, as well as the target words, were different from those presented during the experiment.

The duration of the training varied among the volunteers (between 8 and 20 min). Since there was an exhibition of stimuli for the training, we maintained the same order of exhibition, keeping a pattern for both the instructions and procedures and for this mentioned exhibition, during the training. All the trainings, as well as the entire experiment, were carried out by the same researcher. All the volunteers reached 95% of correct presses in the training.

2.3.4. Image Acquisition

MRI images were collected by a 3 Tesla MR system (Philips Achieva 3T, Eindhoven, Netherlands), equipped with 80 mT/m gradients and an 8-channel head coil.

Anatomical T1-weighted images, with axial acquisition, were acquired by means of the following parameters: repetition time (TR) = 7.0 ms; echo time (TE) = 3.2 ms; acquisition field-of-view (FOV) $230 \times 183 \times 140$ mm; thickness of 60 mm; flip angle = 8 degrees.

For fMRI, volumes of the entire brain were acquired via EPI soft tone sequences with a 3.7 factor from slew rate [24], with the following acquisition parameters: TR = 2 s; TE = 30 ms; voxel volume = $3.0 \times 3.0 \times 4.0$ mm³; 31 slices; gap of 0.5 mm; matrix size = $3 \times 4 \times 4$ mm; and 365 volumes.

Axial T2-weighted images (Axial Fluid Attenuated Inversion Recovery [FLAIR]) were also collected, with TR = 11.000 ms; TE = 130 ms; FOV = $230 \times 183 \times 140$ mm; gap = 0.5 mm; 28 slices; thickness of 4.5 mm; and voxel of $0.65 \times 0.86 \times 4.5$ mm, aiming at assessing lesions in the white matter and occasional incidental findings.

2.3.5. Image Processing

fMRI data were processed using FMRIB Software Library (FSL: version 6.0 [Center for Functional MRI of Brain, Analysis Group, Oxford, United Kingdom, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>] (20 May 2020)).

Individual images (first level) were preprocessed comprising the following steps: For motion correction, data was preprocessed through MCFLIRT (Jenkinson et al., 2002); slice-timing correction was performed by means of Fourier analysis of time series (regular up); for the removal of all non-cerebral matter from the images, we used the Brain Extraction Tool (BET) [25]; we applied spatial smoothing through a Gaussian kernel of FWHM 5 mm; and a high-pass time filter for the removal of low-frequency artifacts (Gaussian weighted least squares, sigma = 100.0 s). A statistical analysis of the time series with the use of GLM (General Linear Model) was also carried out, with local autocorrelation [26], comprising two predictors for the task (NL and UL conditions) and BL condition as the baseline. The contrasts were generated for NL versus BL, UL versus BL, and NL versus UL at the individual level. Spatial registration was done by warping the participant's high-resolution 3D T1-weighted brain image into the space defined by the template atlas MNI-152 (Montreal Neurological Institute, Montreal, QC, Canada) using a linear registration tool (FMRIB's Linear Image Registration Tool (FLIRT)), affine with 12 degrees of freedom. Statistical group analysis was concentrated in the contrast NL versus UL in both directions (NL > UL and UL > NL).

Individual contrasts and variability maps were submitted to a mixed effects model to assess generalizability to the population. The activation group maps were assigned a non-parametrical threshold using clusters to determine a z-score > 3.1 and a (corrected) cluster significance threshold $p = 0.05$ [27].

2.4. Behavioral Data

To evaluate behavioral performance, each of the conditions was analyzed to extract the following values: "hit rate" (HR), "hit reaction time" (HRT), and "false alarm rate" (FA). Correct responses to the target (hits) were considered as button presses that occurred after the target onset within a time window of 2.5 s. We performed an evaluation of hit percentage (correct responses) for each condition (active and baseline). The minimum HR considered acceptable (cut-off value) was a mean of 80% across blocks for the active condition NL. HRT analysis was done considering all correct responses to targets.

The FA was considered a button press that occurred at any time in a block outside of the 2.5 s window following each target stimulus (Figure 2). The false alarms rate (FAR) was calculated as the ratio of the sum of times the volunteer pressed the button improperly (false alarms) and the total number of times the button was pressed by the same volunteer (hits + false alarms), as follows:

$$FAR (\%) = \frac{\sum \text{false alarms}}{\sum (\text{hits} + \text{false alarms})} \quad (1)$$

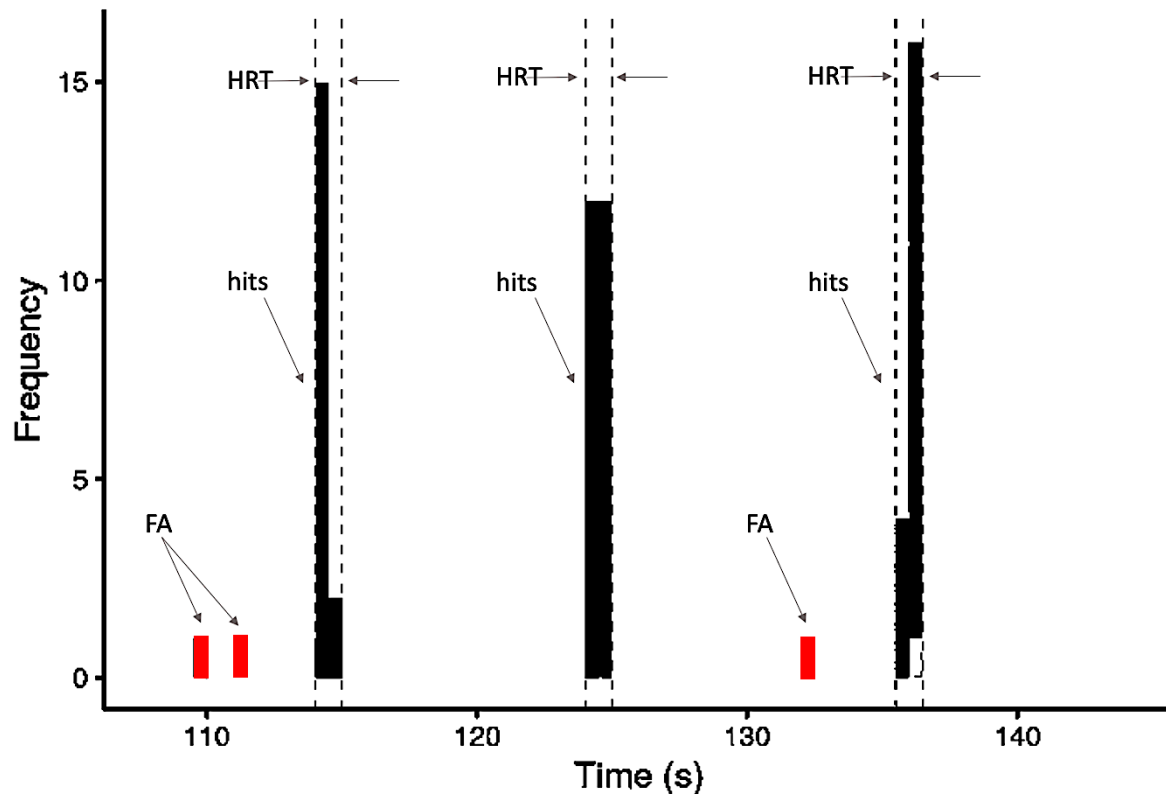


Figure 2. Schematic model of the frequency distribution of behavioral variables based on responses occurring within one block: hits, false alarms (FA), and the 2.5-s time window within which responses were counted as hits and the HRT (hit reaction time) calculated.

In addition, we calculated D-prime scores (sensitivity measure) considering the hit rate (HR) and false alarm rate (FA) performances in all participants for each condition evaluated (NL, UL, and BL) [28].

All data are presented using the mean and standard deviation across participants. Shapiro–Wilk and Levene’s tests were used to determine normality and variance equality, respectively. Accuracy and HRT were analyzed by ANOVA test, and if significant, post-hoc tests with Bonferroni correction were performed, using the 0.05 level of significance for all the analyses. Statistical analysis was carried out in R (R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, version 3.6.3, Vienna, Austria, Available online: <http://www.r-project.org/index.html> (accessed on 9 August 2021)).

3. Results

3.1. Demographic Results

Thirty-five participants volunteered for the study; however, 10 volunteers were excluded. Three had previous background knowledge of a few words in the unknown language; one presented neuropsychological results below expectations for the group average; two were left-handed; two did not finish the MR testing; one claimed after the experiment that they did not hear the words properly; and one volunteer presented a hit rate below 80% in condition 1 (native language) of the paradigm. The final sample of the study was composed of 25 young adults (16 women, average age = 26.57 ± 5.23 years old; 9 men, average age = 27.78 ± 5.19 years old) with an average schooling of 15.82 ± 1.30 years.

3.2. Behavioral Assessment in the Auditory Attention Task

For each of the three conditions, three analyses of the behavioral results were carried out: the hit rate (HR), the false alarms rate (FAR), and the hit reaction time (HRT) of correct answers.

3.2.1. Accuracies and Errors

The HR was 95.7% for the native language, 73.5% for the unknown language, and 99.5% for the baseline. The Kruskal–Wallis test showed a significant difference between conditions ($p < 0.001$), and the pairwise Wilcoxon test showed the unknown language elicited significantly fewer correct responses than both the native language ($p < 0.001$) and the baseline ($p < 0.001$) (Figure 3a).

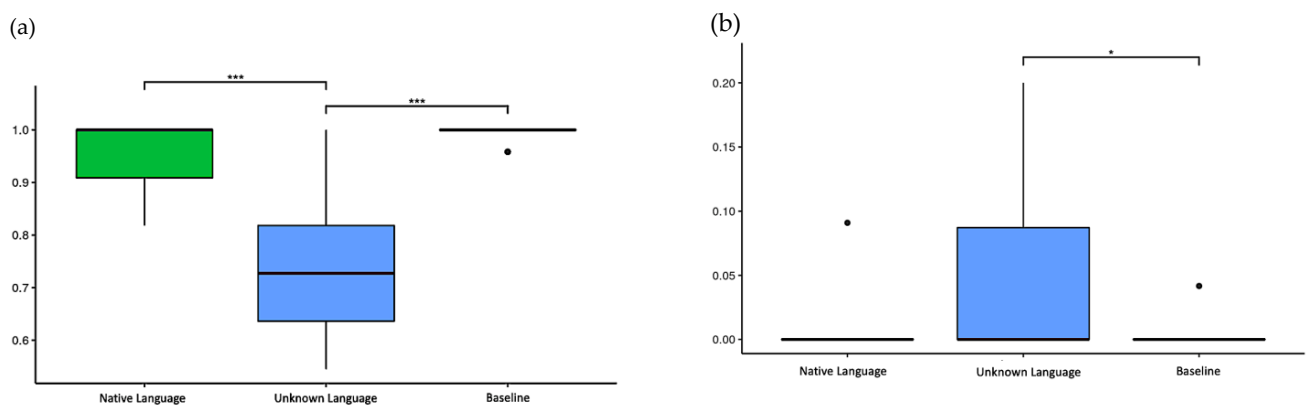


Figure 3. The accuracy and false alarm rate in the task. (a) Hit rate (HR) of three conditions: native language (0.957 ± 0.072), unknown language (0.735 ± 0.128), and baseline (0.995 ± 0.014); (b) False alarm rate (FAR) of three conditions: native language (0.004 ± 0.019), unknown language (0.038 ± 0.062), and baseline (0.002 ± 0.009). * p -values < 0.05 and *** p -values < 0.001 .

Although the HR of the unknown language presented inferior outcomes in comparison to the other conditions, results reveal that the accuracy score was evenly distributed over all blocks. Consequently, the miss rates were 4.3% for the native language, 26.5% for the unknown language, and 0.5% for the baseline.

The FAR was 3.8% for the unknown language, 0.4% for the native language, and 0.2% for the baseline. The Kruskal–Wallis test showed significant differences between conditions ($p = 0.008$), and the pairwise Wilcoxon test only showed a statistically significant difference between the unknown language and the baseline ($p < 0.05$) (Figure 3b).

In both analyses (HR and FAR), the Shapiro–Wilk and Levene’s tests were applied previously, which showed that the data had a non-normal distribution ($p < 0.001$) and a non-homogeneous variance ($p < 0.001$), respectively, and a non-parametric ANOVA was adopted for this analysis.

The following D-prime scores were observed: 5.263 for NL, 3.154 for UL, and 5.985 for BL; all results were close to the best sensitivity condition reported for this score (the maximum achievable $D = 4.65$ in the ideal condition – $HR = 1$ and $FA = 0$) [28] (Table 1).

Table 1. Accuracy of behavioral data (HR and FA) as a function of conditions.

Condition	HR (Sum)	FA (Sum)	D-Prime
Native Language (NL)	22.011	0.092	5.263
Unknown Language (UL)	16.905	0.874	3.154
Baseline (BL)	22.885	0.046	5.985

Abbreviations: HR—hit rate; FA—false alarm rate.

3.2.2. Hit Reaction Time (HRT)

The results for the distribution of the HRT in each condition (NL, UL, and BL) are presented in Figure 4. For the NL condition, the average and standard deviation was 0.28 ± 0.25 s (native language, blue curve); for the UL condition, it was 0.27 ± 0.23 s (unknown language, green curve); and for the BL condition, 0.34 ± 0.29 s (baseline, red curve) (Figure 4). The Kruskal–Wallis test showed significant difference between conditions ($p = 0.0103$), and the pairwise Wilcoxon test showed statistically significant differences between UL and BL ($p = 0.024$). Previously, the Shapiro–Wilk and Levene’s tests were applied, which showed that the data had a non-normal distribution ($p < 0.001$) and a non-homogeneous variance ($p < 0.001$), respectively, and a non-parametric ANOVA was adopted for this analysis.

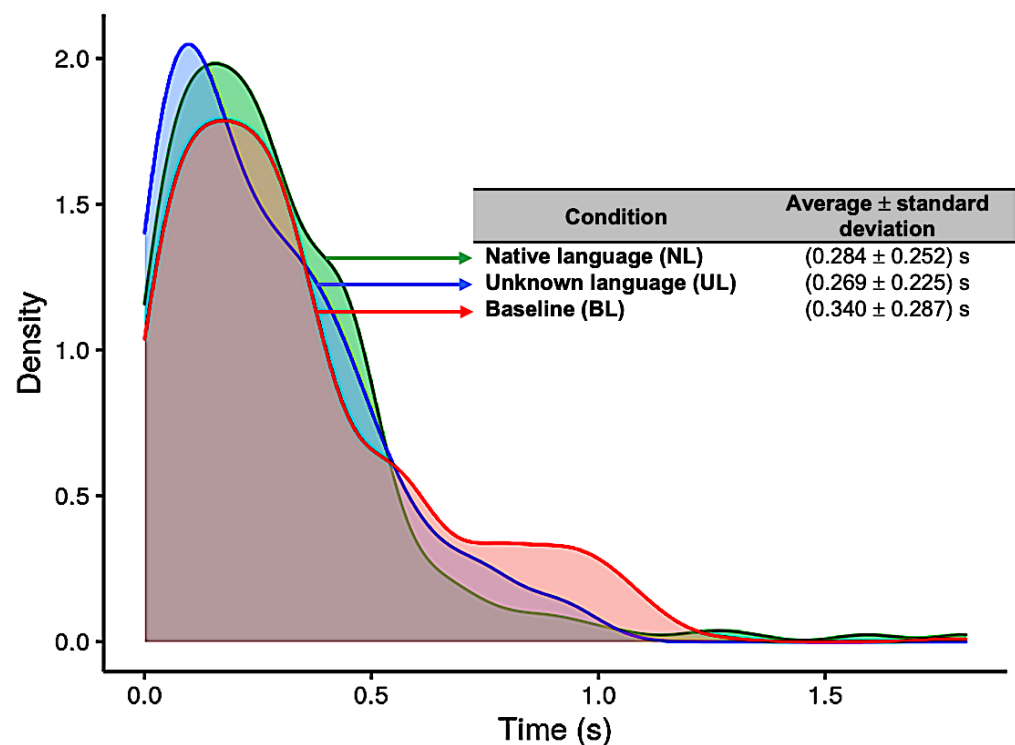


Figure 4. Distribution of reaction times (in seconds) for each of the three conditions: Native language (in green); Unknown language (in blue); and Baseline (in red).

3.3. fMRI Results

In the active condition NL (native language) compared to the baseline, significant BOLD signal activations were observed in regions considered as part of the ventral and dorsal language networks: the right inferior frontal gyrus pars triangularis, the bilateral superior temporal gyrus with extended activation into the middle temporal gyrus, and the inferior temporal gyrus in the left hemisphere. Furthermore, activation was found in areas described as part of the Multiple Demand network in the middle frontal gyrus, the paracingulate gyrus, and the precentral gyrus. Additional activation was found in the right posterior lobe of the cerebellum and the bilateral middle parahippocampal gyrus, with extension into the left hippocampus, as shown in Figure 5 (images of first line) and Figure A1 (Appendix A).

For the active condition UL (unknown language) compared to the baseline, significant activations were observed in similar brain regions activated and described in condition NL, comprising the ventral and dorsal language networks, however, with more activation in the right hemisphere. In addition, relatively more activation was found in regions of the dorsal language network such as the bilateral inferior frontal gyrus, the pars opercularis, and

the superior temporal gyrus, as shown in Figure 5 (images of second line) and Figure A2 (Appendix A).

When directly comparing both active conditions, in the contrast (NL > UL), the ventral network was especially enhanced with significant left hemisphere activations covering regions from the temporo-occipital junction into the middle temporal gyrus and on into the temporal pole and the inferior frontal gyrus, mainly in the pars triangularis. The right temporal pole was also activated. Additionally, the bilateral occipital lobe, cuneus, and the posterior lobe of right cerebellum were also activated (images of third line of Figure 5 and Appendix A Figure A3).

For the contrast (UL > NL), activation was found in additional regions from the dorsal language network and multiple demand networks, such as the angular and supra-marginal gyrus in the bilateral inferior parietal cortex, the bilateral paracingulate and cingulate gyrus, and the bilateral insular cortex (images of fourth line of Figure 5 and Appendix A Figure A4).

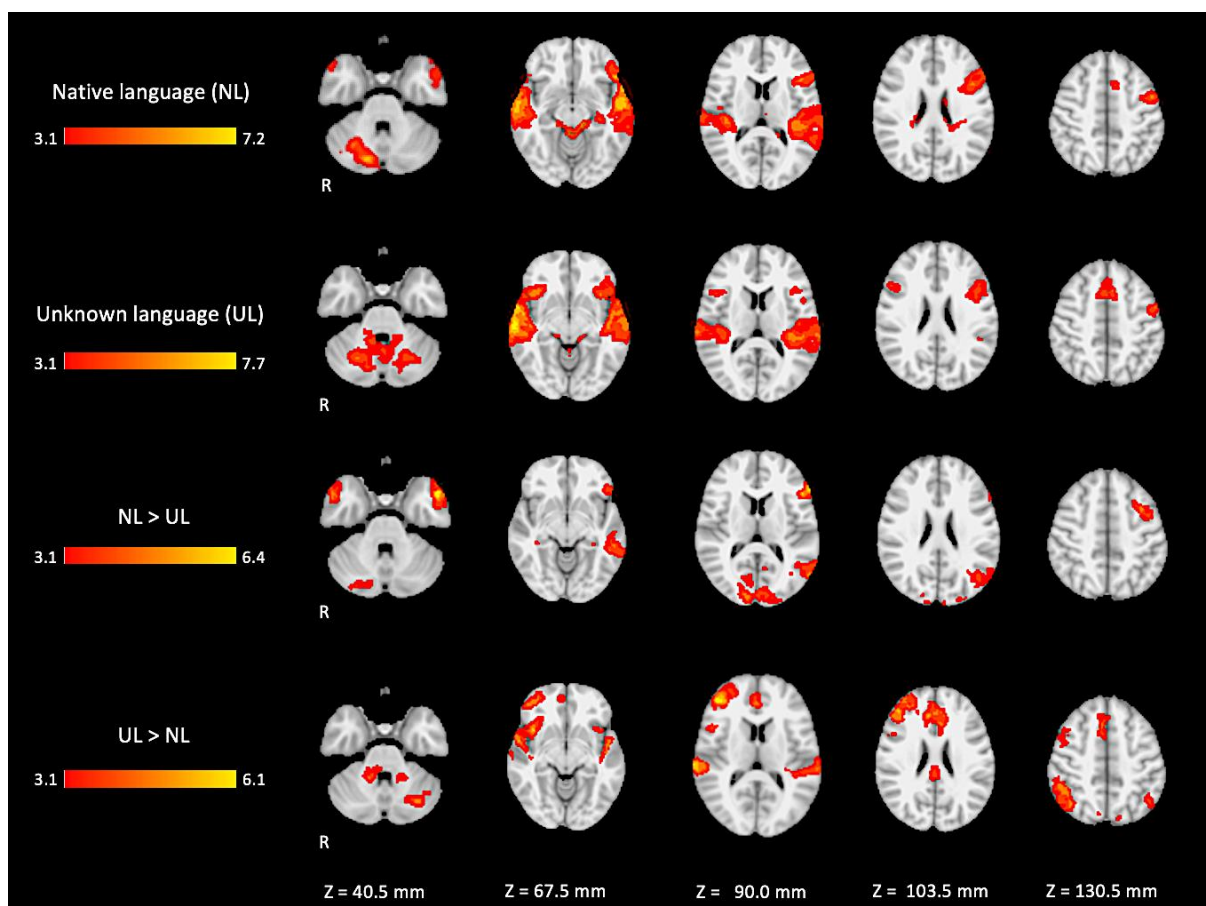


Figure 5. Two-dimensional fMRI map of auditory attention task ($n = 25$). BOLD signal clusters (in red) are observed in the following brain regions: First row is condition 1 (native language—NL) versus baseline; second row is condition 2 (unknown language—UL) versus baseline; third row is the contrast “native language” > “unknown language”; fourth row is the contrast “unknown language” > “native language”. (Red–yellow scale indicates the z-score > 3.1; $p < 0.05$).

The brain activation maps are shown in Figure 5 using the main slices of the 2D fMRI maps for the active conditions NL and UL and for the contrasts NL > UL and UL > NL. The 2D fMRI maps of all brain slices for both active conditions (NL, UL) and for both contrasts (NL > UL and UL > NL) are in Appendix A (Figures A1–A4, respectively).

Interestingly, some regions such as the right inferior parietal lobe (IPL) and right frontal pole (FP) were significantly activated in this direct contrast of the two active language conditions, but not for either language condition compared with the baseline. The

inspection of the average fMRI signal change (beta values) in these regions revealed that the region was positively activated relative to the baseline for the unknown language and negatively activated for the native language, but neither of those comparisons to the baseline was sufficiently large to achieve statistical significance. However, the difference between them directly was significant. The pattern can be seen in the box plots in Figure 6. The 3D fMRI maps of Figure 6 showed only the contrasts NL > UL and UL > NL, highlighting the pattern of activation of the main brain regions involved in the ventral (IFG and MTG in blue hoops and boxplot's edges of Figure 6) and dorsal (IPL, STG, and FP in orange hoops and boxplot's edges of Figure 6) language streams. The percent signal change in the beta values of the corresponding brain regions are represented in the boxplot insights in the same figure.

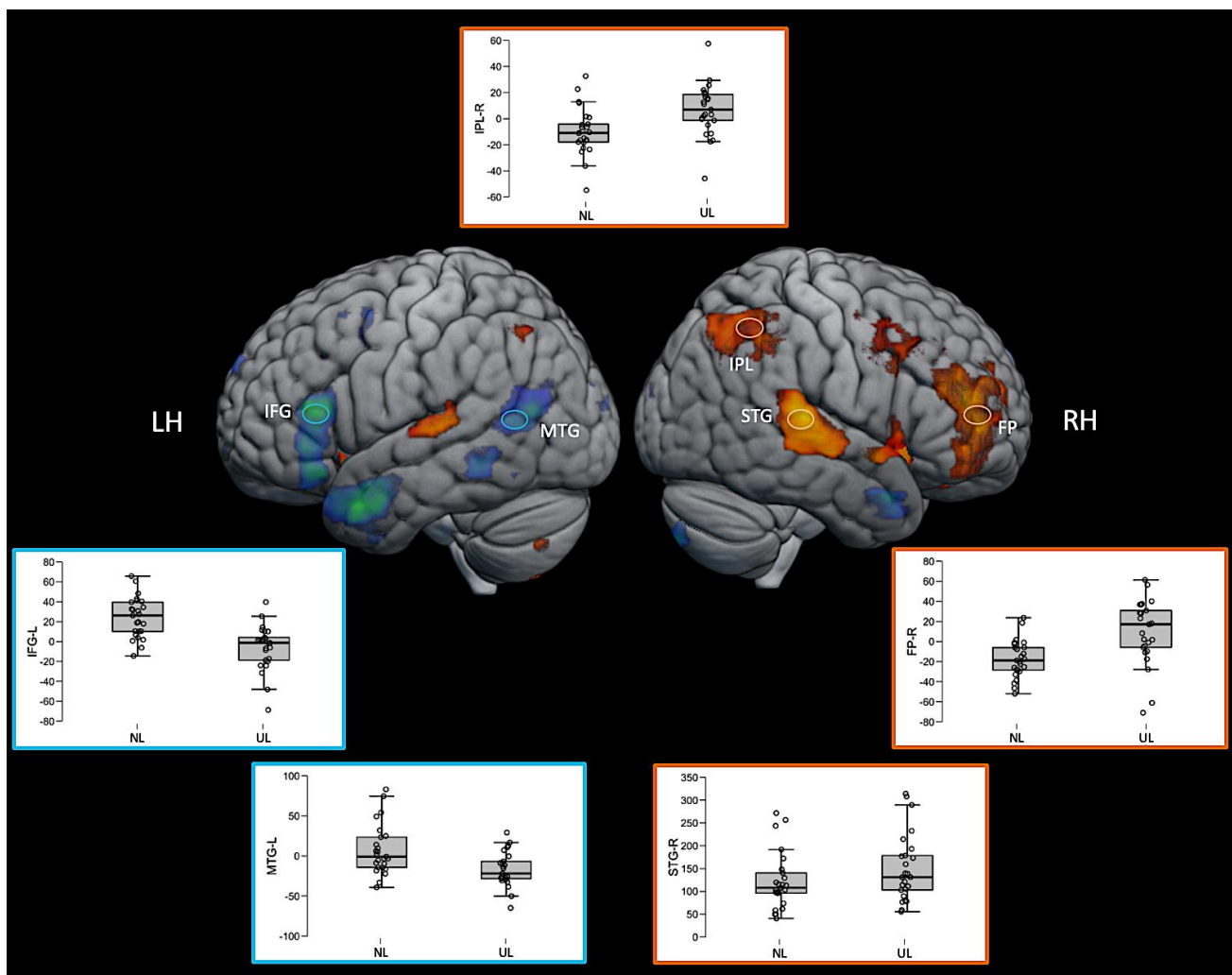


Figure 6. Three-dimensional fMRI map during the auditory attention task. The brain tridimensional rendered images represents the regions activated when comparing NL > UL contrast (red–yellow color scale indicates the z-score) and the regions activated when comparing UL > NL contrast (blue–green color scale indicates the z-score). The boxplots represents the percent change in beta values (y-axis) of each anatomical region of interest (IFG—inferior frontal gyrus; MTG—middle temporal gyrus; IPL—inferior parietal lobule; STG—superior temporal gyrus; FP—frontal polo; LH—left hemisphere; RH—right hemisphere), and in the x-axis the conditions NL and UL are identified. For representation purposes, the ventral stream network regions are depicted in blue (brain activation clusters and boxplot's edges) and dorsal stream network regions in orange (brain activation clusters and boxplot's edges), illustrating the relationship between task contrasts and brain networks.

Table 2 presents activated clusters, the MNI 152 coordinates of its activation peaks and respective locations are shown in Figures 5 and 6.

Table 2. Description of the clusters of the group statistical maps presented in Figures 5 and 6.

	Z Score	MNI Coordinates (mm)			Brain Regions
		x	y	z	
NL	7.14	−58	−16	0	Left superior temporal gyrus
	7.24	62	−14	−8	Right middle temporal gyrus
	6.18	16	−78	−30	Posterior lobe of right cerebellum
	5.6	−4	4	58	Left supplementary motor cortex
	5.25	0	−40	−14	Anterior lobe of cerebellum
UL	7.26	−58	−16	0	Left superior temporal gyrus
	7.7	66	−20	−4	Right superior temporal gyrus
	6.04	30	−72	−60	Right cerebellum
	5.96	4	10	56	Right Superior frontal gyrus/premotor cortex
	4.55	−30	−72	−58	Left cerebellum
NL > UL	6.47	−58	28	14	Left inferior frontal gyrus, <i>pars triangularis</i>
	4.93	14	−92	14	Right occipital lobe/cuneus
	4.72	−56	−70	14	Left middle temporal gyrus
	5.01	26	−82	−46	Posterior lobe of right cerebellum
	4.87	−36	8	48	Left middle frontal gyrus
	5.33	54	0	−26	Right middle temporal gyrus, anterior division
	4.36	−6	62	34	Left superior frontal gyrus
	4.14	−6	−58	6	Left precuneus cortex
	3.98	34	−36	−2	Right hippocampus
UL > NL	6.1	44	44	14	Right middle frontal gyrus
	5.57	2	42	20	Right Paracingulate Gyrus
	4.94	50	−42	44	Right supramarginal gyrus, posterior division
	5.01	−48	−12	−6	Left superior temporal gyrus
	5.08	−32	−68	−34	Posterior lobe of left cerebellum
	5.18	4	−32	30	Right cingulate gyrus, posterior division
	4.32	16	−46	−32	Anterior lobe of right cerebellum
	4.3	−12	−74	28	Left cuneus/precuneus cortex
	3.7	−8	−54	−26	Anterior lobe of left cerebellum
	4.62	−28	−70	−60	Left cerebellum
	4.11	−46	−60	48	Left angular gyrus/inferior parietal lobule
	4.43	12	−68	40	Right precuneus cortex

Abbreviations—NL: Natural language condition; UL: unknown language condition; Contrasts between conditions are depicted by ">" meaning more than, i.e., NL > UL: areas in which the condition NL elicited a higher BOLD response than UL). MNI: Montreal Neurological Institute coordinate system.

4. Discussion

This study employed an auditory word monitoring task in which participants had to listen actively to a continuous stream of speech to detect a target word. Word monitoring tasks have been used extensively in psycholinguistics research to study aspects of speech comprehension, including the role of syntactic, lexical, phonological, and pragmatic aspects of the speech being presented [23]. These manipulations assume that the

listener understands the speech—indeed, performing a monitoring task does not seem to impede comprehension despite the added cognitive demand [29]. Word monitoring is typically performed with high accuracy, as seen in our data with 95.7% correct in the native language condition.

Although word monitoring in one's native language is an extensively studied task, we are not aware of any previous study (behavioral or neuroimaging) requiring participants to perform it in an unknown language. Without comprehension of the speech signal, few experimental manipulations are available within the context of the task, but comparing it with monitoring in the native language offers a straightforward way to examine the relative engagement of distinct networks for semantic and phonological aspects of the task, with the unknown language expected to place increased demands on phonological processing, short-term memory, and auditory attention. We expected participants to perform well above chance in the unknown language but to find it more challenging. The behavioural data confirm that the task is more difficult, with a hit rate of 73.5%, indicating that participants missed the target word fairly often. On the other hand, when they did detect it successfully, it was no more difficult to respond to, with equivalent response times in both languages. Participants did have longer response times in the baseline tone detection task, however, despite very high accuracy (99.5%). Inspection of the RT distribution (Figure 4) shows that this difference is driven largely by more trials with abnormally long RTs in that condition (i.e., a fat tailed distribution), suggesting that participants sometimes had attention lapses within this relatively undemanding task.

The present study was designed to provide a basis for studying variability in language network recruitment and lateralization associated with age, education, and literacy. Because learning to read strongly improves phonological processing skills even with entirely audio material [19], we reasoned that a task manipulation with increased demands on phonological processing, and decreased reliance on semantic comprehension, could be ideal for revealing differential engagement of language networks across populations varying in these characteristics. To control for certain task aspects common to both conditions, we contrasted both additionally with a tone-detection task involving similar demands for sustained vigilance and occasional motor responses to a target.

The comparison of our findings with previous studies is limited in that no previous study has used the same manipulation, but the selective activation seen for both contrasts can be compared to other studies that have sought to isolate semantic and phonological processing. We found that the native language condition, compared to the unknown language, selectively activated left-lateralized regions classically associated with speech comprehension and with lexico-semantic processes, including MTG [13], posterior STG (Wernicke's area), and IFG (Broca's area). Additionally, this condition activated the most anterior portions of the temporal lobe (temporal pole) bilaterally. The anterior temporal cortex has been identified as a critically important region for high-level amodal aspects of semantic processing and comprehension, with representation in both hemispheres [30–32], consistent with our finding of selective activation for comprehended vs. non-comprehended speech bilaterally in this region. One early PET study [33] also compared listening to stories in a native (French) and unknown (Tamil) language, along with other conditions, although it only examined passive listening with no behavioural response required. That study showed similar findings, with the native language selectively activating the left IFG, MTG, STG, and bilateral temporal poles, while the unknown language only activated the bilateral auditory cortex in the STG. However, the same study did not show any selective activation for the unknown language, likely reflecting the lack of behavioural demands. Overall, these findings illustrate that the contrast (areas more active in native language compared to an unknown language) within the common task framework of word monitoring is a simple and effective way of isolating activation throughout a network of brain regions involved in semantic processing [34].

The reverse contrast (areas more active in unknown language compared to native language) produced a more extensive set of activations, largely in areas outside the clas-

sical left-lateralized language networks. In the left hemisphere, increased activation was observed in the superior temporal gyrus (STG), part of the dorsal stream of speech processing [1], and an area heavily linked to auditory and phonological processing in general. Notably, this activation is bilateral, and the bilateral STG was also strongly activated in both language conditions relative to the tone-detection baseline. The bilateral STG activation suggests that, although the raw level of audio input is equivalent in both conditions, participants may be engaging in more intensive auditory analysis in order to complete the word monitoring task in the complete absence of semantic support.

Relative to the native language, word monitoring in the unknown language also produced activation in the anterior insula bilaterally. This region, especially on the left, is also associated with dorsal-stream speech processing, both in production and comprehension [35]. Thus, looking within regions linked to the dorsal and ventral language networks, our results point to a dissociation between them, with native-language processing preferentially activating the ventral stream networks involved in semantics and unknown-language processing activating certain dorsal stream regions more closely associated with phonological processing and speech production. This dissociation is incomplete, however, in that some portions of the dorsal stream were also preferentially activated for native-language processing. For example, almost the entire left inferior frontal gyrus (LIFG) was activated selectively by native-language processing, comprising both ventral portions (BA 45) linked to semantic processing, as well as dorsal portions (BA 44) linked to phonology. Intriguingly, another area presented a dissociation between hemispheres. Activation in the left premotor cortex, along the anterior bank of the precentral gyrus and extending anteriorly into the superior frontal gyrus, was selectively increased for the native language, but its right hemisphere homolog exhibited increased activation for the unknown language instead.

Beyond the two core language networks, word monitoring in the unknown language resulted in greater activation in a number of fronto-parietal regions that are frequently activated under conditions of greater cognitive challenge—the Multiple Demand (MD) network. This included a portion of the left inferior parietal lobe, but surprisingly, the majority of the selective activation for the unknown language was in the right hemisphere. Activated regions within this network included the inferior parietal lobe, the premotor cortex, and the anterior cingulate cortex. Interestingly, several of these regions did not exhibit significant activation in the word monitoring tasks alone when compared to the tone-monitoring baseline. Inspection of signal changes revealed that these regions tended to activate positively compared to the baseline during unknown language processing but tended to deactivate (negative BOLD change) during native language processing, resulting in a significant difference when the two conditions were directly compared. Notably, along with extensive recruitment of the right hemisphere MD regions, the unknown language condition also activated the left cerebellum, which is preferentially connected to the right hemisphere of the cortex and frequently shows co-activation with it [36].

Activation of the MD network is unsurprising given the increased demands on attention and phonological working memory, the latter being necessary in order to make decisions on auditory material heard in the past few seconds while continuing to monitor the input. However, the pattern of right-dominant lateralization is somewhat surprising. Since the word monitoring task, despite the total lack of comprehension, involves close attention to phonetic content, one might still expect greater engagement in areas normally responsible for phonological aspects of normal language processing, which are also thought to be left-lateralized [1]. It is informative to compare our results to three previous lines of research that have sought to delineate brain regions involved in extracting information from speech signals: effortful listening to degraded speech, short-term memory for the speech of varying degrees of meaningfulness, and engagement of networks during naturalistic speech comprehension. We consider each in turn, illustrating how our findings point to an intriguing hemispheric dissociation not previously observed so directly.

Several studies have applied digital processing to speech to degrade its intelligibility, forcing participants to engage in “effortful listening” to extract the meaning. Of note, [37]

found that activation in the bilateral temporal cortex was positively correlated with speech intelligibility in regions overlapping with those responding preferentially to the meaningful native language condition in our study. Increased signals to distorted speech, reflecting increased effort to extract meaning, were seen in more dorsal regions but only in the left hemisphere. A follow-up study [38] found that bilateral STG and IFG were more responsive when participants were attending to a speech stimulus vs. a visual or auditory distractor, and also saw increased activity to distorted speech when it was attended to in bilateral inferior parietal and insular regions, which were selective for the unknown language in our study. This suggests that some areas selective for the unknown language in our study are involved in directing attention to challenging speech stimuli, but it does not clarify whether this increased activity represents semantic or phonological processes.

Other studies have explored the role of meaningfulness by requiring participants to engage in short-term memory maintenance of verbal material, which may be highly meaningful (e.g., sentences) or less meaningful (lists of words, or lists of nonwords). In a detailed review of neural activity involved in verbal short-term memory, [4] delineates the three networks discussed here and suggests that the left-lateralized ventral and dorsal streams are involved in semantic and phonological aspects of linguistic item maintenance, respectively. Meanwhile, the MD network is recruited bilaterally for the deployment of attention involved in the maintenance of serial order for the successful completion of tasks such as a sentence or list repetition, with increasing involvement of these networks as semantic support decreases (e.g., nonword lists > word lists > sentences). Majerus [39] proposes that a region centered on the right interparietal sulcus may play a particularly important role in the deployment of attention across many domains of cognition, including numerical cognition [40,41], whereas its left hemisphere counterpart may be more specifically involved in language due to its connections to the dorsal and ventral language networks. Our results are consistent with this, with this region activated in both hemispheres, but preferentially on the right in the absence of any comprehension of the unknown language. One should note, however, that the word-monitoring task does not explicitly require processing of serial order. However, it does require verbal short-term memory, with participants having to decide if they heard the target word in the past few seconds while continuing to take in new auditory input. This ability could be subserved by similar neural resources such as those involved in the verbal rehearsal underlying repetition of non-meaningful material.

In sum, the activation for the unknown language relative to the native language monitoring is associated with differences in phonological, lexical, syntactic, and semantic processing, as well as to the processing of the different prosodic features of Japanese. fMRI studies on prosody found right-lateralized activation in the superior temporal, dorsolateral, and medial frontal, insular/fronto-opercular cortex, and cerebellum [42].

Finally, several recent studies have specifically attempted to compare the sensitivity to language-related variables of the core dorsal and ventral language networks with the more dorsal multiple demand network in the comprehension of naturalistic speech. A meta-analysis of data from several experiments showed that the MD network responds more strongly in story comprehension when there is an explicit task, as in our word monitoring paradigm, and responds more strongly to word lists than sentences [43]. Activity in the language networks is more similar across multiple participants listening to the same story than the activity in the MD network is [3], and the language networks more closely track word by word variation in processing difficulty, as predicted by psycholinguistic variables and empirical measures such as self-paced reading time [44]. These findings are consistent with our clear dissociation of left-hemisphere language networks that are more responsive to the native language and domain general regions in both hemispheres (but especially the right) responding more to the unknown language.

Although the engagement of the MD network to support a mentally challenging, attention-demanding task such as word monitoring in a foreign language is not especially surprising given the role of this network in diverse aspects of cognition, the strong right lateralization of the selective activity was a surprise to us. Studies of language comprehen-

sion and repetition have sometimes found selective engagement of the right hemisphere MD network for linguistic tasks with higher difficulty levels, such as repeating lists of words or nonwords without sentence structure [39,45,46], generating words in a fluency task with added time pressure from external pacing [47], and re-analyzing sentences with high syntactic complexity after they have already been heard [48]. The selective activation of the right inferior frontal gyrus for the unknown language in our study, in the vicinity of the Broca's area homolog but with a more anterior distribution impinging into dorsolateral PFC and frontal pole (e.g., BA 9/46), is also consistent with studies that have observed the activation of this area in speech production tasks requiring more difficult selection of words to produce [49,50].

Our study has some limitations that should be considered when interpreting the results. First, the male/female ratio is unbalanced. Although in our design the comparisons were performed between conditions in the same subject, the differences found may be affected by gender differences in language processing. Studies focusing specifically in this subject are warranted.

5. Conclusions

In summary, our results suggest that participants attempting the word monitoring task in an unknown language, thus without any aid from semantic processing and prediction, rely increasingly on right-lateralized domain-general networks to support sustained attention and working memory for detecting a phonological target. This may involve some of the same mechanisms leading to increased right hemisphere engagement when healthy participants process more challenging language input and which may also support partial recovery in patients with aphasia due to left-hemisphere damage [51–53]. The simple comparison of the same word monitoring task in a native and an unknown language may thus prove to be a practical and effective tool for monitoring the recruitment of such resources in different populations, including tracking the effects of aging, education, and literacy on the brain's organization for language.

Author Contributions: Conceptualization, K.R.C., J.A.M., L.L.M. (*in memorian*) and E.A.J.; methodology, K.R.C., J.A.M., M.P.N., L.L.M. (*in memorian*) and E.A.J.; formal analysis, K.R.C. and M.P.N.; investigation, K.R.C., M.P.N., K.L. and L.L.M. (*in memorian*); data curation, M.P.N. and K.L.; writing—original draft preparation, K.R.C., J.A.M., M.P.N. and E.A.J.; writing—review and editing, J.A.M., K.L., M.P.N. and E.A.J.; supervision, E.A.J.; project administration, E.A.J. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Research Ethics Committee of the *Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina* (Medical School) from the University of São Paulo (HC-FMUSP) (Protocol No. 150/14, 26 May 2014).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Due to the personal and sensitive nature of data collected from volunteers of this research, the authors require to be contacted in order to inform participants and provide necessary arrangements for data access according to Brazilian Data Protection Law. Data available via request.

Acknowledgments: This work was supported by *Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior (CAPES)—Demanda Social (code 001)*. The authors would also like to thank Lucas Cotosck Lara for helping collecting some of the data; the *Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, São Paulo, Brazil.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Appendix A. The 2D fMRI Maps of All Brain Slices for Both Active Conditions (NL, UL) and for Both Contrasts (NL > UL and UL > NL)

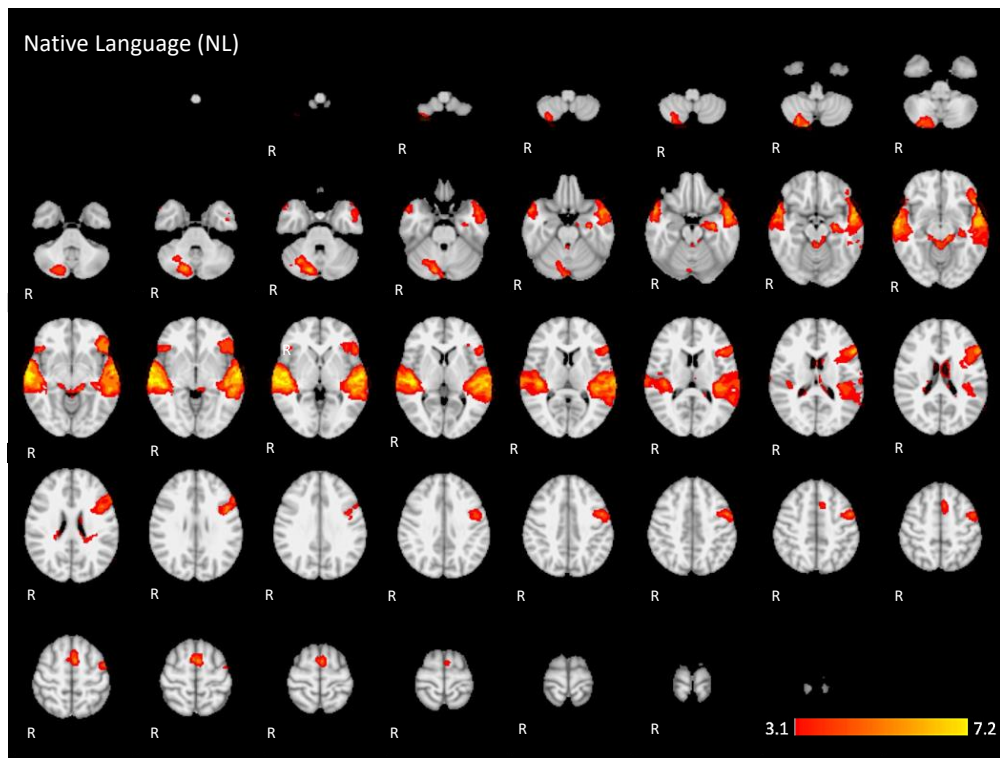


Figure A1. Two-dimensional fMRI map of auditory attention task ($n = 25$) for the contrast native language condition higher than baseline. (Red–yellow scale indicates the z-score > 3.1 ; $p < 0.05$).

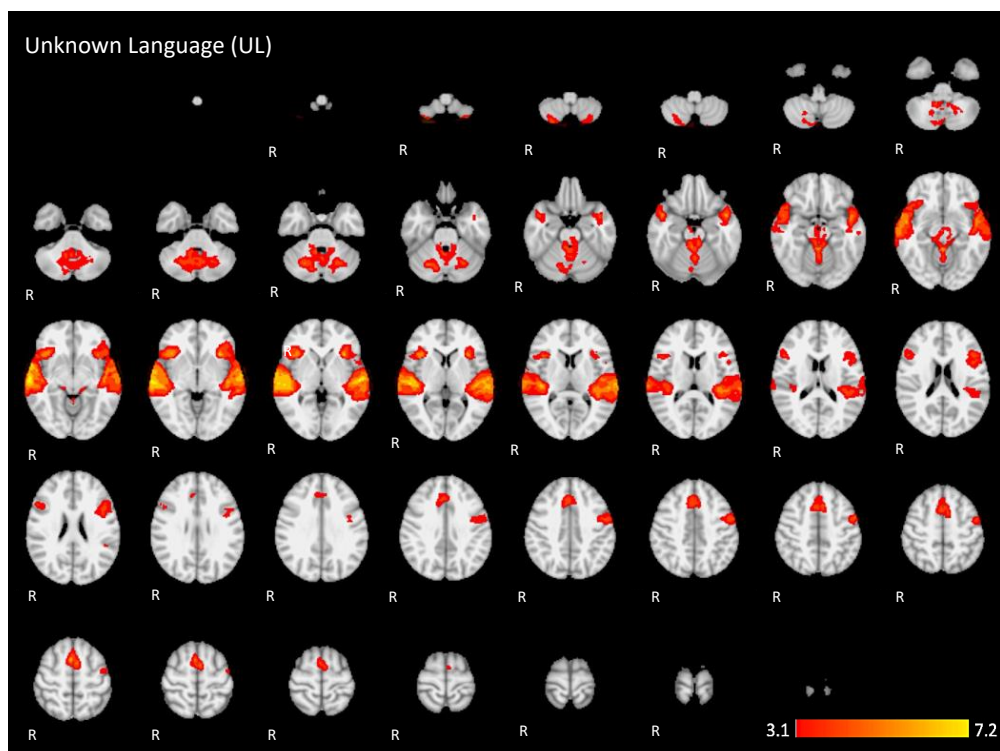


Figure A2. Two-dimensional fMRI map of auditory attention task ($n = 25$) for the contrast unknown language (UL) condition higher than baseline condition. (Red–yellow scale indicates the z-score > 3.1 ; $p < 0.05$).

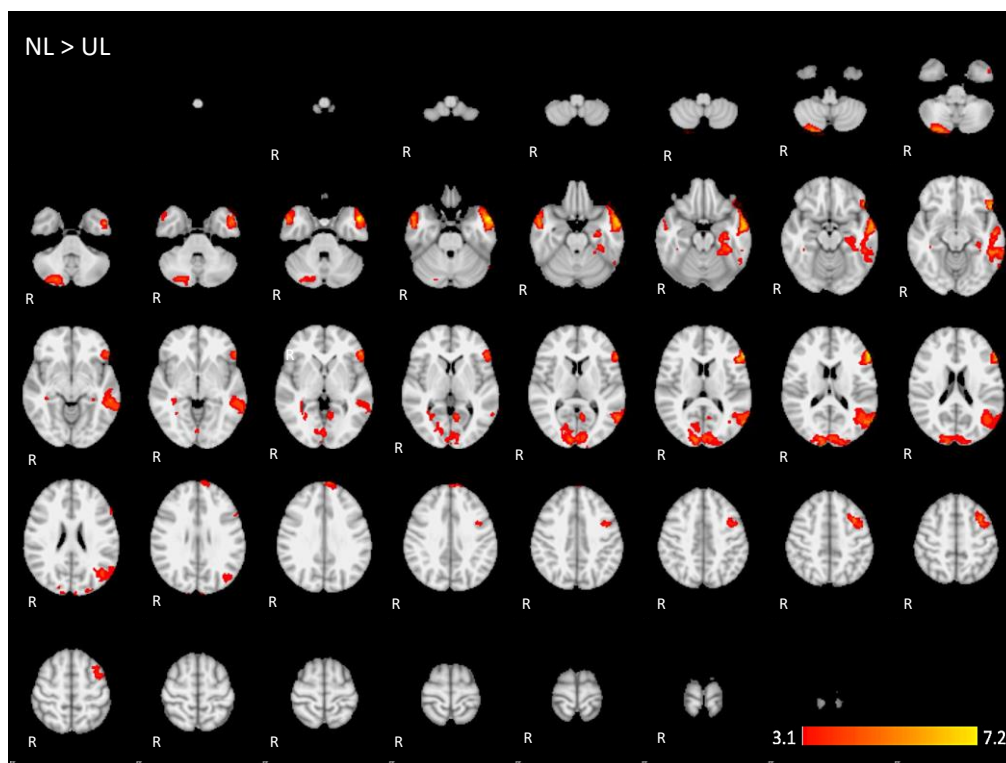


Figure A3. Two-dimensional fMRI map of auditory attention task (n = 25) for the contrast native language (NL) condition higher than unknown language (UL) condition. (Red–yellow scale indicates the z-score > 3.1; $p < 0.05$).

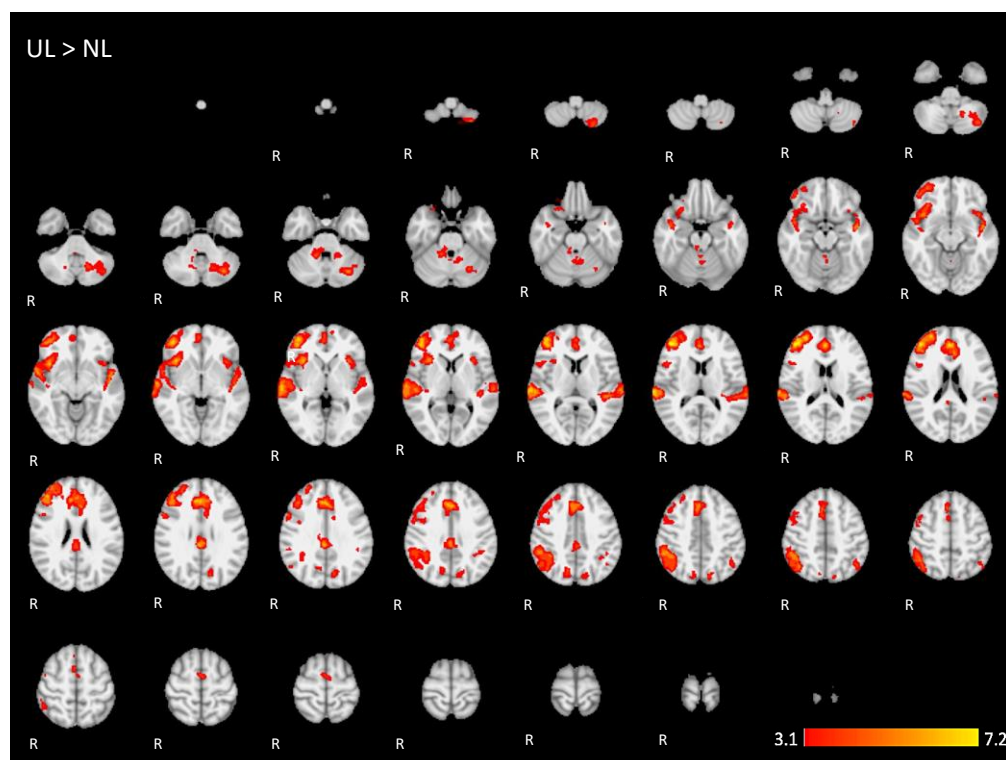


Figure A4. Two-dimensional fMRI map of auditory attention task (n = 25) for the contrast unknown language (UL) condition higher than native language (NL) condition. (Red–yellow scale indicates the z-score > 3.1; $p < 0.05$).

References

1. Hickok, G.; Poeppel, D. The cortical organization of speech processing. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, *8*, 393–402. [[CrossRef](#)]
2. Saur, D.; Kreher, B.W.; Schnell, S.; Kummerer, D.; Kellmeyer, P.; Vry, M.S.; Umarova, R.; Musso, M.; Glauche, V.; Abel, S.; et al. Ventral and dorsal pathways for language. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 18035–18040. [[CrossRef](#)]
3. Blank, I.A.; Fedorenko, E. Domain-general brain regions do not track linguistic input as closely as language-selective regions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2017**, *37*, 9999–10011. [[CrossRef](#)]
4. Majerus, S. Language repetition and short-term memory: An integrative framework. *Front. Hum. Neurosci.* **2013**, *7*. [[CrossRef](#)]
5. Vigneau, M.; Beaucousin, V.; Herve, P.Y.; Jobard, G.; Petit, L.; Crivello, F.; Mellet, E.; Zago, L.; Mazoyer, B.; Tzourio-Mazoyer, N. What is right-hemisphere contribution to phonological, lexico-semantic, and sentence processing? Insights from a meta-analysis. *NeuroImage* **2011**, *54*, 577–593. [[CrossRef](#)]
6. Olulade, O.A.; Seydell-Greenwald, A.; Chambers, C.E.; Turkeltaub, P.E.; Dromerick, A.W.; Berl, M.M.; Gaillard, W.D.; Newport, E.L. The neural basis of language development: Changes in lateralization over age. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2020**, *117*, 23477–23483. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Gurunandan, K.; Arnaez-Telleria, J.; Carreiras, M.; Paz-Alonso, P.M. Converging evidence for differential specialization and plasticity of language systems. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **2020**, *40*, 9715–9724. [[CrossRef](#)]
8. López-Barroso, D.; Thiebaut de Schotten, M.; Morais, J.; Kolinsky, R.; Braga, L.W.; Guerreiro-Tauil, A.; Dehaene, S.; Cohen, L. Impact of literacy on the functional connectivity of vision and language related networks. *NeuroImage* **2020**, *213*, 116722. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Kiran, S.; Thompson, C.K. Neuroplasticity of language networks in aphasia: Advances, updates, and future challenges. *Front. Neurol.* **2019**, *10*, 295. [[CrossRef](#)]
10. Cabeza, R.; Anderson, N.D.; Locantore, J.K.; McIntosh, A.R. Aging gracefully: Compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage* **2002**, *17*, 1394–1402. [[CrossRef](#)]
11. Campbell, K.L.; Grady, C.L.; Ng, C.; Hasher, L. Age differences in the frontoparietal cognitive control network: Implications for distractibility. *Neuropsychologia* **2012**, *50*, 2212–2223. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Murphy, E.; Benitez-Burraco, A. Toward the language oscillogenome. *Front. Psychol.* **2018**, *9*, 1999. [[CrossRef](#)]
13. Murphy, E. *The Oscillatory Nature of Language*; Cambridge University Press: Cambridge, UK, 2020. [[CrossRef](#)]
14. Yang, C.; Crain, S.; Berwick, R.C.; Chomsky, N.; Bolhuis, J.J. The growth of language: Universal Grammar, experience, and principles of computation. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2017**, *81*, 103–119. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Price, C.J. The anatomy of language: A review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2010**, *1191*, 62–88. [[CrossRef](#)]
16. Fox, M.D.; Snyder, A.Z.; Vincent, J.L.; Corbetta, M.; Van Essen, D.C.; Raichle, M.E. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 9673–9678. [[CrossRef](#)]
17. Guerra, R.O.; Alvarado, B.E.; Zunzunegui, M.V. Life course, gender and ethnic inequalities in functional disability in a Brazilian urban elderly population. *Aging Clin. Exp. Res.* **2008**, *20*, 53–61. [[CrossRef](#)]
18. Ardila, A.; Bertolucci, P.H.; Braga, L.W.; Castro-Caldas, A.; Judd, T.; Kosmidis, M.H.; Matute, E.; Nitrini, R.; Ostrosky-Solis, F.; Rosselli, M. Illiteracy: The neuropsychology of cognition without reading. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2010**, *25*, 689–712. [[CrossRef](#)]
19. Huettig, F.; Mishra, R.K. How literacy acquisition affects the illiterate mind—A critical examination of theories and evidence. *Lang. Linguist. Compass* **2014**, *8*, 401–427. [[CrossRef](#)]
20. Kosmidis, M.H.; Tsapkini, K.; Folia, V.; Vlahou, C.H.; Kiosseoglou, G. Semantic and phonological processing in illiteracy. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **2004**, *10*, 818–827. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Gonzalez-Burgos, L.; Pereira, J.B.; Mohanty, R.; Barroso, J.; Westman, E.; Ferreira, D. Cortical networks underpinning compensation of verbal fluency in normal aging. *Cereb. Cortex* **2021**, *31*, 3832–3845. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Liu, T.T.; Frank, L.R.; Wong, E.C.; Buxton, R.B. Detection power, estimation efficiency, and predictability in event-related fMRI. *NeuroImage* **2001**, *13*, 759–773. [[CrossRef](#)]
23. Kilborn, K.; Moss, H. Word monitoring. *Lang. Cogn. Process.* **1996**, *11*, 689–694.
24. Rondinoni, C.; Amaro, E., Jr.; Cendes, F.; dos Santos, A.C.; Salmon, C.E. Effect of scanner acoustic background noise on strict resting-state fMRI. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **2013**, *46*, 359–367. [[CrossRef](#)]
25. Smith, S.M. Fast robust automated brain extraction. *Hum. Brain Mapp.* **2002**, *17*, 143–155. [[CrossRef](#)]
26. Woolrich, M.W.; Ripley, B.D.; Brady, M.; Smith, S.M. Temporal autocorrelation in univariate linear modeling of FMRI data. *NeuroImage* **2001**, *14*, 1370–1386. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Jezzard, P.; Matthews, P.M.; Smith, S.M. *Functional MRI: An Introduction to Methods*; Oxford University Press: Oxford, NY, USA, 2001; 390p.
28. Macmillan, N.A.; Kaplan, H.L. Detection theory analysis of group data: Estimating sensitivity from average hit and false-alarm rates. *Psychol. Bull.* **1985**, *98*, 185–199. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
29. Blank, M.A.; Pisoni, D.B.; McClaskey, C.L. Effects of target monitoring on understanding fluent speech. *Percept. Psychophys.* **1981**, *29*, 383–388. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Patterson, K.; Nestor, P.J.; Rogers, T.T. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, *8*, 976–987. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

31. Ralph, M.A.; Jefferies, E.; Patterson, K.; Rogers, T.T. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* **2017**, *18*, 42–55. [[CrossRef](#)]
32. Hwang, K.; Hallquist, M.N.; Luna, B. The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cereb. Cortex* **2013**, *23*, 2380–2393. [[CrossRef](#)]
33. Mazoyer, B.M.; Tzourio, N.; Frak, V.; Syrota, A.; Murayama, N.; Levrier, O.; Salamon, G.; Dehaene, S.; Cohen, L.; Mehler, J. The cortical representation of speech. *J. Cogn. Neurosci.* **1993**, *5*, 467–479. [[CrossRef](#)]
34. Binder, J.R.; Desai, R.H.; Graves, W.W.; Conant, L.L. Where is the semantic system? A critical review and meta-analysis of 120 functional neuroimaging studies. *Cereb. Cortex* **2009**, *19*, 2767–2796. [[CrossRef](#)]
35. Oh, A.; Duerden, E.G.; Pang, E.W. The role of the insula in speech and language processing. *Brain Lang.* **2014**, *135*, 96–103. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Marien, P.; Borgatti, R. Language and the cerebellum. *Handb. Clin. Neurol.* **2018**, *154*, 181–202. [[CrossRef](#)]
37. Davis, M.H.; Johnsrude, I.S. Hierarchical processing in spoken language comprehension. *J. Neurosci.* **2003**, *23*, 3423–3431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
38. Wild, C.J.; Yusuf, A.; Wilson, D.E.; Peelle, J.E.; Davis, M.H.; Johnsrude, I.S. Effortful listening: The processing of degraded speech depends critically on attention. *J. Neurosci.* **2012**, *32*, 14010–14021. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
39. Majerus, S.; Poncellet, M.; Van der Linden, M.; Albouy, G.; Salmon, E.; Sterpenich, V.; Vandewalle, G.; Collette, F.; Maquet, P. The left intraparietal sulcus and verbal short-term memory: Focus of attention or serial order? *NeuroImage* **2006**, *32*, 880–891. [[CrossRef](#)]
40. Dormal, V.; Dormal, G.; Joassin, F.; Pesenti, M. A common right fronto-parietal network for numerosity and duration processing: An fMRI study. *Hum. Brain Mapp.* **2012**, *33*, 1490–1501. [[CrossRef](#)]
41. Kaufmann, L.; Vogel, S.; Starke, M.; Kremser, C.; Schocke, M. Numerical and non-numerical ordinality processing in children with and without developmental dyscalculia: Evidence from fMRI. *Cogn. Dev.* **2009**, *24*, 486–494. [[CrossRef](#)]
42. Hertrich, I.; Dietrich, S.; Ackermann, H. The margins of the language network in the brain. *Front. Commun.* **2020**, *5*, 93. [[CrossRef](#)]
43. Diachek, E.; Blank, I.; Siegelman, M.; Affourtit, J.; Fedorenko, E. The domain-general multiple demand (MD) network does not support core aspects of language comprehension: A large-scale fMRI investigation. *J. Neurosci.* **2020**, *40*, 4536–4550. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Wehbe, L.; Blank, I.A.; Shain, C.; Futrell, R.; Levy, R.; von der Malsburg, T.; Smith, N.; Gibson, E.; Fedorenko, E. Incremental language comprehension difficulty predicts activity in the language network but not the multiple demand network. *Cereb. Cortex* **2021**, *31*, 4006–4023. [[CrossRef](#)]
45. Meltzer, J.A.; Kiehl, A.; Panamsky, L.; Links, K.A.; Deschamps, T.; Leigh, R.C. Electrophysiological signatures of phonological and semantic maintenance in sentence repetition. *NeuroImage* **2017**, *156*, 302–314. [[CrossRef](#)]
46. Majerus, S.; D’Argembeau, A.; Martinez Perez, T.; Belayachi, S.; Van der Linden, M.; Collette, F.; Salmon, E.; Seurinck, R.; Fias, W.; Maquet, P. The commonality of neural networks for verbal and visual short-term memory. *J. Cogn. Neurosci.* **2010**, *22*, 2570–2593. [[CrossRef](#)]
47. Basho, S.; Palmer, E.D.; Rubio, M.A.; Wulfeck, B.; Muller, R.A. Effects of generation mode in fMRI adaptations of semantic fluency: Paced production and overt speech. *Neuropsychologia* **2007**, *45*, 1697–1706. [[CrossRef](#)]
48. Meltzer, J.A.; Braun, A.R. An EEG-MEG dissociation between online syntactic comprehension and post hoc reanalysis. *Front. Hum. Neurosci.* **2011**, *5*, 10. [[CrossRef](#)]
49. Vartanian, O.; Goel, V. Task constraints modulate activation in right ventral lateral prefrontal cortex. *NeuroImage* **2005**, *27*, 927–933. [[CrossRef](#)]
50. Buckner, R.L.; Raichle, M.E.; Petersen, S.E. Dissociation of human prefrontal cortical areas across different speech production tasks and gender groups. *J. Neurophysiol.* **1995**, *74*, 2163–2173. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Ries, S.K.; Dronkers, N.F.; Knight, R.T. Choosing words: Left hemisphere, right hemisphere, or both? Perspective on the lateralization of word retrieval. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2016**, *1369*, 111–131. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Meltzer, J.A.; Wagage, S.; Ryder, J.; Solomon, B.; Braun, A.R. Adaptive significance of right hemisphere activation in aphasic language comprehension. *Neuropsychologia* **2013**, *51*, 1248–1259. [[CrossRef](#)]
53. Turkeltaub, P.E. Brain stimulation and the role of the right hemisphere in aphasia recovery. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2015**, *15*, 72. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

8 REFERÊNCIAS

8 REFERÊNCIAS

1. Adlam AL, Patterson K, Bozeat S, Hodges JR. The Cambridge Semantic Memory Test Battery: detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neurocase*. 2010 Jun;16(3):193-207.
2. Almeida OP, Almeida AS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de depressão em geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuro-Psiquiatr*. [online]. 1999; v. 57, n. 2B, p. 421-426. ISSN 1678-4227. Disponível em <<https://doi.org/10.1590/S0004-282X1999000300013>>.
3. Acheson DJ, MacDonald MC. Verbal working memory and language production: Common approaches to the serial ordering of verbal information. *Psychol Bull*. 2009 Jan;135(1):50-68.
4. Amaro Jr. E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn*. 2006 Apr;60(3):220-32Review.
5. *American Speech-Language-Hearing Association Social Dialects* [22 set 2017]. Available from: <<https://www.asha.org/policy/PS1983-00115.htm>, 1983>.
6. Ardila A, Bertolucci PH, Braga LW, Castro-Caldas A, Judd T, Kosmidis MH, Matute E, Nitrini R, Ostrosky-Solis F, Rosselli M. Illiteracy: the neuropsychology of cognition without reading. *Arch Clin Neuropsychol*. 2010 Dec;25(8):689-712. Review.
7. Ardila A, Rosselli M, Rosas P. Neuropsychological assessment in illiterates: visuospatial and memory abilities. *Brain Cogn*. 1989 Nov;11(2):147-66.
8. Benson RR, Whalen DH, Richardson M, Swainson B, Clark VP, Lai S, Liberman AM. Parametrically dissociating speech and nonspeech perception in the brain using fMRI. *Brain Lang*. 2001 Sep;78(3):364-96.
9. Biswal BB, Van Kylen J, Hyde JS. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. *NMR Biomed*. 1997 Jun-Aug;10(4-5):165-70.
10. Bonnet MC, Dilharreguy B, Allard M, Deloire MS, Petry KG, Brochet B. Differential cerebellar and cortical involvement according to various attentional load: role of educational level. *Hum Brain Mapp*. 2009 Apr;30(4):1133-43.
11. Bosch B, Bartrés-Faz D, Rami L, Arenaza-Urquijo EM, Fernández-Espejo D, Junqué C, Solé-Padullés C, Sánchez-Valle R, Bargalló N,

- Falcón C, Molinuevo JL. Cognitive reserve modulates task-induced activations and deactivations in healthy elders, amnesic mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. *Cortex*. 2010 Apr;46(4):451-61.
12. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Mar;61(3B):777-81.
 13. Bruine de Bruin W, Carman KG. Measuring risk perceptions: what does the excessive use of 50% mean? *Med Decis Making*. 2012 Mar-Apr;32(2):232-6.
 14. Campbell KL, Grady CL, Ng C, Hasher L. Age differences in the frontoparietal cognitive control network: Implications for distractibility. *Neuropsychologia*. 2012 Jul;50(9):2212-23.
 15. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2007;21:65-7.
 16. Caramelli P, Poissant A, Gauthier S, Bellavance A, Gauvreau D, Lecours AR, Joannette Y. Educational level and neuropsychological heterogeneity in dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1997 Mar;11(1):9-15.
 17. Carreiras M, Seghier ML, Baquero S, Estévez A, Lozano A, Devlin JT, Price CJ. An anatomical signature for literacy. *Nature*. 2009 Oct;461:983-6.
 18. Castro-Caldas A. Targeting regions of interest for the study of the illiterate brain. *International Journal of Psychology*, 39:1, p. 5-17, 2004.
 19. Castro-Caldas A, Miranda PC, Carmo I, Reis A, Leote F, Ribeiro C, Ducla-Soares E. Influence of learning to read and write on the morphology of the corpus callosum. *Eur J Neurol*. 1999 Jan;6(1):23-8.
 20. Castro-Caldas A, Peterson KM, Reis A, Askelof S, Ingvar, M. Differences in inter-hemispheric interactions related to literacy, assessed by PET. *Neurology*. 1998;50, A43.
 21. Cesar KG, Yassuda MS, Porto FHG, Brucki SMD, Nitrini R. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2019 Nov;77(11):775-781.

22. Chen Y, Huang L, Chen K, Ding J, Zhang Y, Yang Q, Lv Y, Han Z, Guo Q. White matter basis for the hub-and-spoke semantic representation: evidence from semantic dementia. *Brain*. 2020 Apr 1;143(4):1206-1219.
23. Cheng ST. Cognitive Reserve and the Prevention of Dementia: the Role of Physical and Cognitive Activities. *Curr Psychiatry Rep*. 2016 Sep; 18(9):85.
24. Clark R, Freedberg M, Hazeltine E, Voss MW. Are There Age-Related Differences in the Ability to Learn Configural Responses? *PLoS One*. 2015 Aug 28;10(8):e0137260. DOI: 10.1371/journal.pone.0137260. PMID: 26317773; PMCID: PMC4552811.
25. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron*. 2008 May 8;58(3):306-24. Review.
26. Dehaene S, Pegado F, Braga LW, Ventura P, Nunes Filho G, Jobert A, Dehaene-Lambertz G, Kolinsky R, Morais J, Cohen L. How learning to read changes the cortical networks for vision and language. *Science*. 2010 Dec 3;330(6009):1359-64.
27. Damoiseaux JS, Beckmann CF, Arigita EJ, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Rombouts SA. Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb Cortex*. 2008 Aug;18(8):1856-64.
28. Davis TC, Long SW, Jackson RH, Mayeaux EJ, George RB, Murphy PW, Crouch MA. Rapid estimate of adult literacy in medicine: a shortened screening instrument. *Fam Med*. 1993 Jun;25(6):391.
29. Desmond JE, Glover GH. Estimating sample size in functional MRI (fMRI) neuroimaging studies: statistical power analyses. *J. Neurosci. Methods*. 2002;118(2):115–28.
30. Detre JA, Wang J. Technical aspects and utility of fMRI using BOLD and ASL. *Clin Neurophysiol*. 2002 May;113(5):621-34 Review.
31. Ebmeier K, Rose E, Steele D. Cognitive impairment and fMRI in major depression. *Neurotox Res*. 2006 Oct;10(2):87-92.
32. Evans DA, Beckett LA, Albert MS, Hebert LE, Scherr PA, Funkenstein HH, Taylor JO. Level of education and change in cognitive function in a community population of older persons. *Ann Epidemiol*. 1993 Jan;3(1):71-7.

33. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L; CFAS-Wales research team. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in healthy older people. *PLoS One*. 2018 Aug 17;13(8):e0201008. DOI: 10.1371/journal.pone.0201008. PMID: 30118489; PMCID: PMC6097646.
34. Fedorenko E, Blank IA, Siegelman M, Mineroff Z. Lack of selectivity for syntax relative to word meanings throughout the language network. *Cognition*. 2020.
35. Fedorenko E, Duncan J, Kanwisher N. Broad domain generality in focal regions of frontal and parietal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Oct 8;110(41):16616-21. DOI: 10.1073/pnas.1315235110. Epub 2013 Sep 23.
36. Ferreira GC, Torres EMO, Garcia MV, Santos SN, Costa MJ. Bilingualism and speech recognition in silence and noise in adults. *CoDAS*. 2019 Oct 17;31(5):e20180217. Portuguese, English.
37. Flory EV, Souza, MTCC. Bilinguismo: diferentes definições, diversas implicações. *Revista Intercâmbio*. São Paulo: LAEL/PUC-SP, v. XIX, p. 23-40, 2009. ISSN 1806-275x.
38. Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jun 27;103(26):10046-51. *Erratum in: Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Sep 5;103(36):13560.
39. Friederici AD. The cortical language circuit: from auditory perception to sentence comprehension. *Trends Cogn Sci*. 2012 May;16(5):262-8.
40. Frolov NS, Pitsik EN, Maksimenko VA, Grubov VV, Kiselev AR, Wang Z, Hramov AE. Age-related slowing down in the motor initiation in elderly adults. *PLoS One*. 2020 Sep 16;15(9):e0233942. DOI: 10.1371/journal.pone.0233942. PMID: 32937652; PMCID: PMC7494367.
41. Gaskell MG, Marslen-Wilson WD. Integrating form and meaning: a distributed model of speech perception. *Lang. Cognitive Proc*. 1997 Sep; 12(5-6):613–56.
42. Grady C, Sarraf S, Saverino C, Campbell K. Age differences in the functional interactions among the default, frontoparietal control, and dorsal attention networks. *Neurobiol Aging*. 2016 May;41:159-172. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.020. Epub 2016 Mar 3. PMID: 27103529.

43. Grady CL, Protzner AB, Kovacevic N, Strother SC, Afshin-Pour B, Wojtowicz M, Anderson JA, Churchill N, McIntosh AR. A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cereb Cortex*. 2010 Jun;20(6):1432-47.
44. Guimarães FS, Zuardi AW, Gentil V, Graeff FG. A importância do treinamento prévio em escala analógica de auto-avaliação. *Revista ABP-APAL*, vol. 10, n. 1, p. 5-7, 1988.
45. Gupta SS. fMRI for mapping language networks in neurosurgical cases. *Indian J Radiol Imaging*. 2014 Jan;24(1):37-43.
46. Hickok G, Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*. 2007 May;8(5):393-402.
47. Hickok G. The cortical organization of speech processing: feedback control and predictive coding the context of a dual-stream model. *J Commun Disord*. Nov-Dec 2012;45(6):393-402. DOI: 10.1016/j.jcomdis.2012.06.004. Epub 2012 Jun 20.
48. Hodgson JC, Hudson JM. Speech lateralization and motor control. *Prog Brain Res*. 2018;238:145-178. DOI: 10.1016/bs.pbr.2018.06.009. Epub 2018 Jul 9. PMID: 30097191.
49. Huang K, Itoh K, Kwee IL, Nakada T. Neural strategies for reading Japanese and Chinese sentences: a cross-linguistic fMRI study of character-decoding and morphosyntax. *Neuropsychologia*. 2012 Sep;50(11):2598-604.
50. Huettig F, Mishra RK, 2014. How Literacy Acquisition Affects the Illiterate Mind – A Critical Examination of Theories and Evidence. *Language and Linguistics Compass* 8, 401-427.
51. Hwang K, Hallquist MN, Luna B. The development of hub architecture in the human functional brain network. *Cereb Cortex*. 2013 Oct;23(10):2380-93.
52. *International Adult Literacy Survey IALS* - [20 out 2017]. Available from: <<https://nces.ed.gov/surveys/ials/>, 1998>.
53. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Pesquisa Nacional por amostra de domicílios – Síntese de indicadores 2015* [18 out 2017], 2016. Disponível em: <<https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv98887.pdf>>.
54. Instituto Paulo Montenegro. *INAF*. Disponível em <<https://ipm.org.br/inaf>>.

55. Iwabuchi SJ, Krishnadas R, Li C, Auer DP, Radua J, Palaniyappan L. Localized connectivity in depression: a meta-analysis of resting state functional imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;51:77–86.
56. Jobard G, Vigneau M, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Impact of modality and linguistic complexity during reading and listening tasks. *Neuroimage*. 2007 Jan 15;34(2):784-800.
57. Johnson TV, Abbasi A, Kleris RS, Ehrlich SS, Barthwaite E, DeLong J, Master VA. Assessment of single-item literacy questions, age, and education level in the prediction of low health numeracy. *JAAPA*. 2013 Aug;26(8):50-4.
58. Julayanont P, Ruthirago D. The illiterate brain and the neuropsychological assessment: From the past knowledge to the future new instruments. *Appl Neuropsychol Adult*. 2018 Mar-Apr;25(2):174-187.
59. Jung-Beeman M. Bilateral brain processes for comprehending natural language. *Trends Cogn Sci*. 2005 Nov;9(11):512-8.
60. Kabuba N, Menon JA, Franklin DR, Lydersen S, Heaton RK, Hestad KA. Effect of age and level of education on neurocognitive impairment in HIV positive Zambian adults. *Neuropsychology*. 2018 Jul;32(5):519-528.
61. Kartschmit N, Mikolajczyk R, Schubert T, Lacruz ME. Measuring Cognitive Reserve (CR) - A systematic review of measurement properties of CR questionnaires for the adult population. *PLoS One*. 2019 Aug 7;14(8):e0219851.
62. Kemmerer D. *Cognitive neuroscience language*. 1st ed. New York: Psychologist Press; 2015.
63. Kielar A, Panamsky L, Links KA, Meltzer JA. Localization of electrophysiological responses to semantic and syntactic anomalies in language comprehension with MEG. *Neuroimage*. 2015 Jan 15;105:507-24.
64. Kilborn, K., Moss, H., 1996. Word monitoring. *Language and Cognitive Processes* 11, 689-694.
65. Kim J, Yoon JH, Kim SR, Kim H. Effect of literacy level on cognitive and language tests in Korean illiterate older adults. *Geriatr Gerontol Int*. 2014 Oct;14(4):911-7. DOI: 10.1111/ggi.12195. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24261573.

66. Kowler E. Eye movements: the past 25 years. *Vision Res.* 2011 Jul 1;51(13):1457-83.
67. Lee YS, Lee CL, Yang HT. Effects of aging and education on false memory. *Int J Aging Hum Dev.* 2012;74(4):287-98.
68. Lent R. *Cem bilhões de neurônios: conceitos fundamentais de neurociência.* 1st ed. São Paulo: Atheneu; 2005. p. 619-49.
69. Li G, Cheung RT, Gao JH, Lee TM, Tan LH, Fox PT, Jack CR Jr, Yang ES. Cognitive processing in Chinese literate and illiterate subjects: an fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2006 Feb;27(2):144-52.
70. Li HJ, Hou XH, Liu HH, Yue CL, Lu GM, Zuo XN. Putting age-related task activation into large-scale brain networks: A meta-analysis of 114 fMRI studies on healthy aging. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015 Oct;(57),156-74.
71. Lima A (Instituto Paulo Montenegro), Catelli Jr. R (Ação Educativa), coordenadores do estudo. *INAF Brasil 2018 – Resultados Preliminares.* Indicador de Alfabetismo Funcional – INAF, 2018.
72. López-Barroso D, Diego-Balaguer R. Language Learning Variability within the Dorsal and Ventral Streams as a Cue for Compensatory Mechanisms in Aphasia Recovery. *Front Hum Neurosci.* 2017 Sep 27;11:476. Disponível em <<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00476>>.
73. Lu Q, Liu G, Zhao J, Luo G, Yao Z. Depression recognition using resting-state and event-related fMRI signals. *Magn Reson Imaging.* 2012 Apr;30(3):347-55.
74. Lukasova K, Nucci MP, Neto RMA, Vieira G, Sato JR, Amaro E Jr. Predictive saccades in children and adults: A combined fMRI and eye tracking study. *PLoS One.* 2018 May 2;13(5):e0196000.
75. Machado L, Thompson LM, Brett CHR. Visual analogue mood scale scores in healthy young versus older adults. *Int Psychogeriatr.* 2019 Mar;31(3):417-424.
76. Majerus S. Language repetition and short-term memory: an integrative framework. *Front Hum Neurosci.* 2013 Jul 12;7:357.
77. Mariën P, Borgatti R. Language and the cerebellum. *Handb Clin Neurol.* 2018;154:181-202.
78. Mason RA, Just MA. Neuroimaging contributions to the understanding of discourse processes. In: *Handbook of Psycholinguistics.* 2nd ed. Amsterdam: Elsevier; 2006. p. 765-99.

79. Mathews PM, Jezzard P. Functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 Jan;75(1):6-12. DOI: 10.1117/1.2823036. Review.
80. Mazoyer BM, Tzourio N, Frak V, Syrota A, Murayama N, Levrier O, Salamon G, Dehaene S, Cohen L, Mehler J. The cortical representation of speech. *J Cogn Neurosci*. 1993 Fall;5(4):467-79.
81. Meltzer JA, Braun AR. An EEG-MEG Dissociation between Online Syntactic Comprehension and Post Hoc Reanalysis. *Front Hum Neurosci*. 2011 Feb 4;5:10.
82. Mendez BE. *Uma versão brasileira do AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test. Pelotas* [Dissertação]. Programa de Epidemiologia. Rio Grande do Sul: Universidade Federal de Pelotas; 1999.
83. Mendez MF. Bilingualism and Dementia: Cognitive Reserve to Linguistic Competency. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(2):377-388. DOI: 10.3233/JAD-190397. PMID: 31381516.
84. Moore BCJ, Tyler LK, Marsley-Wilson WD. *The perception of language: from sound to meaning*. 1st ed. Oxford University Press: New York; 2010.
85. Muehlhan M, Lueken U, Wittchen H-U, Kirschbaum C. The scanner as a stressor: evidence from subjective and neuroendocrine stress parameters in the time course of a functional magnetic resonance imaging session. *Int J Psychophysiol*. 2011;79(2):118–26.
86. Mungas D, Gavett B, Fletcher E, Farias ST, DeCarli C, Reed B. Education amplifies brain atrophy effect on cognitive decline: implications for cognitive reserve. *Neurobiol Aging*. 2018 Aug;68:142-150.
87. Muller VI, Cieslik EC, Serbanescu I, Laird AR, Fox PT, Eickhoff SB. Altered Brain Activity in Unipolar Depression Revisited: Meta-analyses of Neuroimaging Studies. *JAMA psychiatry*. 2017;74(1):47–55.
88. Nitrini R, Caramelli P, Herrera Júnior E, Porto CS, Charchat-Fichman H, Carthery MT, Takada LT, Lima EP. Performance of illiterate and literate nondemented elderly subjects in two tests of long-term memory. *J Int Neuropsychol Soc*. 2004 Jul;10(4):634-8.
89. OECD. OECD Skills Outlook 2013: First Results from the Survey of Adult Skills. 2013. OECD Publishing. Disponível em <[https://www.oecd.org/skills/piaac/Skills%20volume%201%20\(eng\)--full%20v12--eBook%20\(04%2011%202013\).pdf](https://www.oecd.org/skills/piaac/Skills%20volume%201%20(eng)--full%20v12--eBook%20(04%2011%202013).pdf)>.

90. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn Reson Med*. 1990 Apr;14(1):68-78.
91. Oldfield R. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 1971; 9: 97-113.
92. Park DC, Polk TA, Hebrank AC, Jenkins LJ. Age differences in default mode activity on easy and difficult spatial judgment tasks. *Front Hum Neurosci*. 2010 Jan 19;3:75.
93. Parker RM, Baker DW, Williams MV, Nuss JR. The test of functional health literacy in adults: a new instrument for measuring patients' literacy skills. *J Gen Intern Med*. 1995 Oct;10(10):537-41. DOI: 10.1007/BF02640361.
94. Patterson K, Nestor PJ, Rogers TT. Where do you know what you know? The representation of semantic knowledge in the human brain. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Dec;8(12):976-87.
95. Petersson KM, Reis A, Askelöf S, Castro-Caldas A, Ingvar M. Language processing modulated by literacy: a network analysis of verbal repetition in literate and illiterate subjects. *J Cogn Neurosci*. 2000 May;12(3):364-82.
96. Petersson KM, Reis A, Castro-Caldas A, Ingvar M. Effective auditory-verbal encoding activates the left prefrontal and the medial temporal lobes: A generalization to illiterate subjects. *Neuroimage*. 1999 Jul;10(1):45-54.
97. Petersson KM, Reis A, Ingvar M. Cognitive processing in literate and illiterate subjects: a review of some recent behavioral and functional neuroimaging data. *Scand J Psychol*. 2001 Jul;42(3):251-67.
98. Petersson KM, Silva C, Castro-Caldas A, Ingvar M, Reis A. Literacy: a cultural influence on functional left-right differences in the inferior parietal cortex. *Eur J Neurosci*. 2007 Aug;26(3):791-9.
99. Pettigrew C, Soldan A. Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2019 Jan 9;19(1):1. DOI: 10.1007/s11910-019-0917-z. PMID: 30627880; PMCID: PMC7812665.
100. Pinto TCC. Proposição da versão brasileira da bateria Montreal Cognitive Assessment (MoCA-BR) como teste de escolha para rastreamento de comprometimento cognitivo em idosos: um estudo da acurácia, das propriedades psicométricas e dos pontos de corte da MoCA-BR [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2019.

101. Price CJ. The anatomy of language: a review of 100 fMRI studies published in 2009. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Mar;1191:62-88. Review.
102. Radanovic M, Mansur LL. Language alterations in focal lesions: current concept in afasia. In: *Language disturbances in adulthood: new advances from the neurolinguistics perspective*. 1st ed. Sharjah: Bentham Science Publishers; 2011. p. 25-36.
103. Radanovic M, Mansur LL. Normal language: cognitive and linguistic models. In: *Language disturbances in adulthood: new advances from the neurolinguistics perspective*. 1st ed. Sharjah: Bentham Science Publishers; 2011a. p. 3-24.
104. Ralph MA, Jefferies E, Patterson K, Rogers TT. The neural and computational bases of semantic cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Jan;18(1):42-55.
105. Raz A, Lieber B, Soliman F, Buhle J, Posner J, Peterson BS, Posner MI. Ecological nuances in functional magnetic resonance imaging (fMRI): psychological stressors, posture, and hydrostatics. *Neuroimage*. 2005;25(1):1-7.
106. Ribeiro VM, Lima ALDI, Batista AAG. *Alfabetismo e Letramento no Brasil: 10 anos do INAF*. Editora Autêntica, São Paulo, 2015.
107. Richards M, Sacker A. Lifetime antecedents of cognitive reserve. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2003 Aug;25(5):614-24.
108. Rodriguez FS, Matschinger H, Angermeyer MC, Luck T, Riedel-Heller SG. Compression of cognitive morbidity by higher education in individuals aged 75+ living in Germany. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Oct;33(10):1389-1396. DOI: 10.1002/gps.4950. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30024067.
109. Rondinoni C, Amaro E Jr, Cendes F, dos Santos AC, Salmon CE. Effect of scanner acoustic background noise on strict resting-state fMRI. *Braz J Med Biol Res*. 2013 Apr;46(4):359-67.
110. Rosis ACA, Souza MRF, Lório MCM. Questionário hearing handicap inventory for the elderly – screening: estudo da sensibilidade e especificidade. *Rev Soc Bras Fonoaudiol*. 2009;14(3):339-45.
111. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption-II. *Addiction*. 1993 Jun;88(6):791-804.
112. Saussure F. *Curso de linguística geral*. 28th ed. São Paulo: Cultrix; 2014.

113. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011 Oct-Dec;25(4):289-304. DOI: 10.1097/WAD.0b013e318211c83c. PMID: 21750453; PMCID: PMC3193875.
114. Simó LS, Krisky CM, Sweeney JA. Functional neuroanatomy of anticipatory behavior: dissociation between sensory-driven and memory-driven systems. *Cereb Cortex*. 2005 Dec;15(12):1982-91.
115. Snyder HR. Major depressive disorder is associated with broad impairments on neuropsychological measures of executive function: a meta-analysis and review. *Psychol Bull*. 2013;139(1):81–132.
116. Solbakk AK, Fuhrmann Alpert G, Furst AJ, Hale LA, Oga T, Chetty S, Pickard N, Knight RT. Altered prefrontal function with aging: insights into age-associated performance decline. *Brain Res*. 2008 Sep 26;1232:30-47.
117. Sorg C, Riedl V, Mühlau M, Calhoun VD, Eichele T, Läer L, Drzezga A, Förstl H, Kurz A, Zimmer C, Wohlschläger AM. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Nov 20;104(47):18760-5.
118. Sorond FA, Cruz-Almeida Y, Clark DJ, Viswanathan A, Scherzer CR, De Jager P, et al. Aging, the central nervous system, and mobility in older adults: neural mechanisms of mobility impairment. *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. 2015; 70(12):1526–1532.
119. Specht K. Neuronal basis of speech comprehension. *Hear Res*. 2014 Jan;307:121-35.
120. Spreng RN, Grady CL. Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci*. 2010 Jun;22(6):1112-23.
121. Spreng RN, Schacter, DL. Default network modulation and large-scale network interactivity in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2012 Nov; 22(11):2610–21.
122. Spreng RN, Sepulcre J, Turner GR, Stevens WD, Schacter DL. Intrinsic architecture underlying the relations among the default, dorsal attention, and frontoparietal control networks of the human brain. *J Cogn Neurosci*. 2013 Jan;25(1):74-86.
123. Spreng RN, Stevens WD, Chamberlain JP, Gilmore AW, Schacter DL. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network,

- supports goal-directed cognition. *Neuroimage*. 2010 Oct 15;53(1):303-17.
124. Springer MV, McIntosh AR, Winocur G, Grady CL. The relation between brain activity during memory tasks and years of education in young and old adults. *Neuropsychology*. 2005 Mar;19(2):181-92.
125. Starowicz-Filip A, Chrobak AA, Moskała M, Krzyżewski RM, Kwinta B, Kwiatkowski S, Milczarek O, Rajtar-Zembaty A, Przewoźnik D. The role of the cerebellum in the regulation of language functions. *Psychiatr Pol*. 2017 Aug 29;51(4):661-671.
126. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009 Aug;47(10):2015-28.
127. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc*. 2002 Mar;8(3):448-60.
128. Stern Y., Habeck C., Moeller J., Scarmeas N., Anderson K.E., Hilton H.J., Flynn J., Sackeim H., van Heertum R. Brain networks associated with cognitive reserve in healthy young and old adults. *Cereb Cortex*. 2005 Apr;15(4):394-402.
129. Sugiura L, Ojima S, Matsuba-Kurita H, Dan I, Tsuzuki D, Katura T, Hagiwara H. Sound to language: different cortical processing for first and second languages in elementary school children as revealed by a large-scale study using fNIRS. *Cereb Cortex*. 2011 Oct;21(10):2374-93.
130. Sumowski JF, Wylie GR, Deluca J, Chiaravalloti N. Intellectual enrichment is linked to cerebral efficiency in multiple sclerosis: functional magnetic resonance imaging evidence for cognitive reserve. *Brain*. 2010 Feb;133(Pt 2):362-74.
131. Thirion B, Pinel P, Mériaux S, Roche A, Dehaene S, Poline JB. Analysis of a large fMRI cohort: Statistical and methodological issues for group analyses. *Neuroimage*. 2007 Mar;35(1):105-20.
132. Tomasino B, Weiss PH, Fink GR. To move or not to move: imperatives modulate action-related verb processing in the motor system. *Neuroscience*. 2010 Aug 11;169(1):246-58.
133. Tracy J, Flanders A, Madi S, Natale P, Delvecchio N, Pyrros A, Laskas J. The brain's response to incidental intruded words during focal text processing. *Neuroimage*. 2003 Jan;18(1):117-26.
134. Tremblay P, Small SL. From language comprehension to action understanding and back again. *Cereb Cortex*. 2011 May;21(5):1166-77.

135. Tun PA, Lachman ME. Age differences in reaction time and attention in a national telephone sample of adults: education, sex, and task complexity matter. *Dev Psychol.* 2008 Sep;44(5):1421-9.
136. Tyler LK, Shafto MA, Randall B, Wright P, Marslen-Wilson WD, Stamatakis EA. Preserving syntactic processing across the adult life span: the modulation of the frontotemporal language system in the context of age-related atrophy. *Cereb Cortex.* 2010 Feb;20(2):352-64.
137. UNESCO - Organização das Nações Unidas para a educação, a ciência e a cultura. A UNESCO no mundo e no Brasil. [Acesso em: 11 dez 2017]. Disponível em: <<https://nacoesunidas.org/agencia/unesco/>>.
138. Vincent JL, Kahn I, Snyder AZ, Raichle ME, Buckner RL. Evidence for a frontoparietal control system revealed by intrinsic functional connectivity. *Neurophysiol.* 2008 Dec;100(6):3328-42. Erratum in: *J Neurophysiol.* 2011 Mar;105(3):1427.
139. Xu J, Kemeny S, Park G, Frattali C, Braun A. Language in context: emergent features of word, sentence, and narrative comprehension. *Neuroimage.* 2005 Apr 15;25(3):1002-15.
140. Xu W, Tan L, Wang HF, Tan MS, Tan L, Li JQ, Zhao QF, Yu JT. Education and Risk of Dementia: Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Mol Neurobiol.* 2016 Jul;53(5):3113-3123.
141. White S, Dillow S. Key Concepts and Features of the 2003 National Assessment of Adult Literacy (NCES 2006-471). *U.S. Department of Education.* Washington, DC: National Center for Education Statistics, 2005.
142. Wilson RS, Yu L, Lamar M, Schneider JA, Boyle PA, Bennett DA. Education and cognitive reserve in old age. *Neurology.* 2019 Mar 5;92(10):e1041-e1050.
143. Wise R, Chollet F, Hadar U, Friston K, Hoffner E, Frackowiak R. Distribution of cortical neural networks involved in word comprehension and word retrieval. *Brain.* 1991 Aug;114(Pt 4):1803-17.
144. Worsley KJ. Statistical analysis of activation images. In: Jezzard PM. *Functional MRI: an introduction to methods.* Matthews and S.M. Smith. OUP, 2001. Xu J, Kemeny S, Park G, Frattali C, Braun A. Language in context: emergent features of word, sentence, and narrative comprehension. *Neuroimage.* 2005 Apr 15;25(3):1002-15.
145. Wright P, Stamatakis EA, Tyler LK. Differentiating hemispheric contributions to syntax and semantics in patients with left-hemisphere lesions. *J Neurosci.* 2012 Jun 13;32(24):8149-57.

146. Wyss, Michael. *Acoustic noise reduction in MRI based on pulse sequence optimization: Analysis of sound characteristics and impact on sequence parameters*. 2018. 10.1594/ecr2018/C-2186. Disponível em: <<https://epos.myesr.org/poster/esr/ecr2018/C-2186>>. Acesso em: 18 de Maio de 2021.
147. Zuardi AW, Karniol IG. Estudo transcultural de uma escala de auto-avaliação para estados subjetivos. *J Bras Psiquiatr*. 1981;30(6):403–6.
148. The McConnell Brain Image Centre. ICBM 152 Nonlinear atlases version 2009. Disponível em: <<http://www.bic.mni.mcgill.ca/ServicesAtlases/ICBM152NLin2009>>. Acesso em: 19 de Maio de 2021.