

**MAURIEN CRISTIANY TEBINKA SENHORINI**

**Fluência verbal fonológica avaliada através da  
ressonância magnética funcional com análise da  
influência de variáveis demográficas**

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

Programa de: Psiquiatria

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho

**SÃO PAULO  
2010**

*Ao meu filho amado, Cláudio Junior, pelo amor e, apesar de tão pequeno, conseguir compreender as minhas ausências para o desenvolvimento deste projeto.*

*Aos meus pais, Mário e Neuza, exemplos de dedicação, garra e amor, por me incentivarem e apoiarem sempre.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Geraldo Busatto Filho pela orientação, pelas valiosas discussões, ensinamentos e pelos conselhos substanciais durante toda a elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Cláudio Campi de Castro e equipe da divisão de diagnósticos por imagem do InCor que abriu suas portas para a realização dos exames de RMf do presente projeto.

Ao Prof. Dr. Edson Amaro Junior, pela orientação no desenvolvimento e aplicação do protocolo de aquisição de ressonância magnética funcional.

Ao Prof. Dr. João Sato pelo essencial auxílio na análise e interpretação das imagens e principalmente pela atenção dispensada todas as vezes que solicitei.

À amiga Maria Ângela Barreiros que realizou a captação das imagens.

Aos colegas Dr. Jorge Cardoso de Almeida e Dr<sup>a</sup>. Maristela Schaufelberger pelas avaliações psiquiátricas nos voluntários e auxílio durante a realização dos exames de RMf.

Ao amigo Dr. Carlos Toledo Cerqueira pela preciosa orientação e ensinamento sobre o XBAM e por sempre ajudar quando precisei.

À Dr<sup>a</sup>. Adriana de Mello Ayres pelas avaliações neuropsicológicas e pela orientação sobre os testes neuropsicológicos.

Ao Antônio Cesário Cruz pela ajuda na preparação dos estímulos.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Kette Valente, Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Cristiana Castanho de Almeida Rocca e Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Sheila Caetano Cavalcante pelas sugestões, questões e críticas levantadas durante o exame de qualificação.

Ao Prof. Dr. Paulo Rossi de Menezes e à Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup> Márcia Scazufca pela parceria e contribuições.

Aos colegas do LIM-21 pelo apoio e colaboração, em especial aos amigos Dr. Fábio Duran, Jaqueline Hatsuo Duran, Paula Squarzoni e Luciana Santos. Sem vocês não teria conseguido.

À Sr<sup>a</sup>. Eliza Fukushima, pela ajuda com documentações, essencial para administrar os diversos obstáculos burocráticos.

À CAPES pelo auxílio financeiro concedido.

Aos meus irmãos Vinício Fernando Senhorini, Gisele Cristina Senhorini e Mário Senhorini Junior, sei que sempre posso contar com vocês.

À minha família e a todos meus amigos que sempre me apoiaram desde o início.

À amiga Dr<sup>a</sup>. Gisele Tanaka Shinzato pela essencial ajuda na formatação desta tese.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por ter fornecido toda a infra-estrutura para que o trabalho pudesse ser desenvolvido.

À todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

E aos voluntários que generosamente ofereceram o seu precioso tempo e participaram neste trabalho, o meu muito obrigado.

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Summary	
1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Modelos de processamento de linguagem pelo cérebro humano .....	2
1.2 Avaliação de habilidades de produção de linguagem: testes de fluência verbal .....	5
1.3 Variações de desempenho nas tarefas de fluência verbal em função de diferenças entre idiomas.....	7
1.4 Variações de desempenho durante o teste de fluência verbal em função de variáveis demográficas .....	10
1.5 Processamento de linguagem e as técnicas de neuroimagem .....	12
1.6 Estudos de neuroimagem funcional durante realização de testes de linguagem e outras tarefas cognitivas: princípios básicos .....	13
1.7 Estudos de neuroimagem utilizando tarefas de fluência verbal.....	21
1.8 Influência de graus diferentes de dificuldade no funcionamento cerebral durante a realização de tarefas de fluência verbal .....	22
1.9 Variações do funcionamento cerebral durante o teste de fluência verbal em função do gênero .....	25
2 OBJETIVOS.....	26
2.1 Objetivo Principal .....	27
2.2 Objetivos Específicos .....	27
2.3 Hipóteses .....	28
3 MATERIAL, SUJEITOS E MÉTODOS.....	29
3.1 Aspectos éticos .....	30
3.2 Desenho experimental .....	30
3.3 Seleção de sujeitos .....	31
3.3.1 Critérios de inclusão.....	31
3.3.2 Critérios de exclusão.....	32
3.4 Protocolo de avaliação clínica .....	32
3.5 Avaliação cognitiva.....	33
3.5.1 Funcionamento intelectual .....	33
3.5.2 Função atencional.....	34

3.5.2.1	Velocidade de Processamento da Informação .....	34
3.5.2.2	Amplitude atencional.....	35
3.5.3	Funcionamento executivo .....	35
3.5.3.1	Fluência verbal (Controlled Oral Word Association) (FAS) .....	35
3.5.3.2	Testes de Hayling e Brixton .....	36
3.5.4	Memória de trabalho .....	36
3.6	Princípios gerais do paradigma de fluência verbal usado durante aquisição de imagens de ressonância magnética funcional.....	37
3.7	Treinamento para o paradigma de estimulação (fluência verbal) .....	37
3.8	Preparação dos sujeitos para iniciar o exame de RMf .....	38
3.9	Paradigma de estimulação durante o exame de RMf.....	39
3.10	Aquisição de imagens de RMf.....	42
3.11	Processamento e análise estatística das imagens.....	44
3.12	Análise da correlação comportamental .....	49
3.13	Análise da ativação cerebral relacionada ao gênero.....	49
3.14	Análise do desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf.....	50
3.15	Análise da correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e os testes neuropsicológicos .....	51
4	RESULTADOS .....	52
4.1	Casuística.....	53
4.2	Resultados dos testes neuropsicológicos .....	55
4.3	Análise do desempenho nas tarefas de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf.....	56
4.4	Análise da correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e os testes neuropsicológicos .....	60
4.5	Resultado da análise das mudanças de sinal BOLD durante o exame de RMf .....	61
4.5.1	Análise das áreas cerebrais com aumento de ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis .....	61
4.5.2	Análise das áreas cerebrais com aumento de ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis .....	63
4.5.3	Análise das áreas cerebrais com aumento de ativação na comparação entre a tarefa de produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras difíceis.....	65
4.5.4	Análise da correlação entre dados comportamentais e mudanças de sinal BOLD durante o exame de RMf .....	66
4.5.5	Análise da ativação cerebral relacionada ao gênero.....	70
5	DISCUSSÃO.....	74
5.1	Considerações metodológicas .....	75
5.2	Desempenho dos voluntários nas tarefas de fluência verbal durante a aquisição de imagens do funcionamento cerebral .....	77
5.3	Influência de variáveis demográficas no desempenho na tarefa de fluência verbal .....	79

5.4	Correlações entre o desempenho na tarefa de fluência verbal durante aquisição de imagens e o desempenho em outros testes neuropsicológicos .....	80
5.5	Engajamento do córtex pré-frontal inferior esquerdo durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis .....	83
5.6	Outras áreas cerebrais com maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis .....	84
5.7	Áreas cerebrais com maior ativação na comparação direta entre a tarefa de fluência verbal com letras fáceis versus letras moderadamente difíceis .....	88
5.8	Diferenças nos padrões de ativação cerebral durante fluência verbal relacionadas ao gênero .....	89
5.9	Implicações dos resultados do presente estudo para o conhecimento sobre diferenças nos padrões de ativação cerebral durante tarefas de fluência verbal realizadas em idiomas distintos .....	91
6	CONCLUSÕES .....	93
7	ANEXOS .....	96
9	REFERÊNCIAS .....	99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABIPEME	- Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado
BOLD	- <i>Blood oxigenation level dependent</i>
CAPPesq	- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
D	- Lado direito do cérebro
DD	- Dígitos diretos
DI	- Dígitos indiretos
DP	- Desvio padrão
DSM-IV	- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4th edition, Text revision (Manual Diagnóstico e estatístico de Transtornos mentais - 4ª edição-texto revisado)
E	- Lado esquerdo do cérebro
FA	- <i>Flip angle</i> , ângulo de inclinação
FLAIR	- <i>Fluid attenuated inversion recovery</i>
FOV	- <i>Field of view</i>
FSCr	- Fluxo sanguíneo cerebral regional
FSE	- <i>Fast spin echo</i> , eco de spin aquisição rápida
GE	- General Electric
GRE	- <i>Gradiente echo</i> , eco de gradiente
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LIM	- Laboratório de investigações médicas
PET	- <i>Positron Emission Tomography</i> , Tomografia por emissão de pósitrons
PVC	- Policloreto de vinila
QI	- Coeficiente intelectual
RM	- Ressonância magnética
RMf	- Ressonância magnética funcional

SCID	- <i>Structured Clinical Interview for DSM-IV – axis I disorders</i> (Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV, transtornos do eixo I)
SPECT	- <i>Single Photon Emission Computed Tomography</i> (tomografia por emissão de fóton único)
SE	- <i>Spin echo</i> , eco de spin
SKT	- Short Cognitive Test
SPGR	- <i>Spoiled-gradient-echo</i>
SRQ	- <i>Self Report Questionare</i>
T	- Tesla
T1	- Tempo de relaxação longitudinal
T2	- Tempo de relaxação transversal
TE	- <i>Time echo</i> , tempo de eco
TR	- <i>Relaxation time</i>
USP	- Universidade de São Paulo
<i>Voxel</i>	- <i>Volum element</i> , elemento volumétrico – unidade espacial tridimensional, onde o sinal de RM foi medido
WASI	- Wechsler Abreviated Scalle of Intelligence
WMS-III	- Wechsler Memory Scale – Third edition

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Valores das variáveis demográficas por gênero .....	55
Tabela 2 - Resultados obtidos através do teste WASI para obtenção do coeficiente intelectual estimado da amostra.....	55
Tabela 3 - Resultados obtidos através da realização de testes neuropsicológicos para avaliar a função atencional, funções executivas e a memória de trabalho.....	56
Tabela 4 - Análise do desempenho da amostra durante a realização das tarefas de fluência verbal fonológica.....	57
Tabela 5 - Correlação das variáveis demográficas da amostra e o desempenho durante a realização das tarefas de fluência verbal fonológica .....	58
Tabela 6 - Análise dos diferentes tipos de erros cometidos pelos sujeitos ao produzirem as palavras durante a aquisição de imagens de RMf.....	59
Tabela 7 - Correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e a funções cognitivas .....	60
Tabela 8 - Regiões cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação com a tarefa controle .....	62
Tabela 9 - Regiões cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis em comparação com a tarefa controle.....	64
Tabela 10 - Áreas de maior ativação ao se produzir palavras iniciadas com as letras fáceis comparando-se à produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis.....	65
Tabela 11 - Correlações positivas e negativas entre a quantidade de erros cometidos e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis.....	67
Tabela 12 - Correlações positivas e negativas entre a quantidade de erros cometidos e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis.....	69

Tabela 13 - Áreas de maior ativação nas mulheres (em comparação aos homens) ao se produzir palavras iniciadas com as letras moderadamente difíceis .....	71
Tabela 14 - Interação positiva e negativa entre os gêneros e os graus de dificuldade.....	72

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Distribuição percentual da amostra por gênero .....53
- Figura 2 - Distribuição percentual da amostra por escolaridade .....54
- Figura 3 - Distribuição percentual da amostra por nível sócio-econômico .....54
- Figura 4 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em cluster durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação à tarefa controle. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD na condição fácil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$ . Esta figura está na convenção radiológica, ou seja, o lado direito corresponde ao lado esquerdo do cérebro .....63
- Figura 5 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em cluster durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis em comparação à tarefa controle. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD na condição difícil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$  .....64
- Figura 6 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em cluster durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação com as áreas de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD na condição fácil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$ .....65
- Figura 7 - Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis. As áreas mostradas em vermelho representam as áreas com correlação positiva no giro temporal médio, hipocampo, ínsula e putamen à esquerda e giro frontal medial à direita. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$ .....67

Figura 8 -	Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis. As áreas mostradas em vermelho representam as áreas com correlação negativa no pré-cúneo e cerebelo à direita. O limiar estatístico desta análise foi de $p < 0,01$ .....	68
Figura 9	Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. As áreas mostradas em vermelho representam as áreas com correlação positiva no giro temporal médio à direita e no córtex pré-frontal ventrolateral, giro temporal médio e cíngulo anterior à esquerda. O limiar estatístico desta análise foi de $p < 0,01$ .....	69
Figura 10	Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis mostrou correlação negativa no giro fusiforme, giro temporal superior, giro pré-central, giro pós-central inferior, giro supramarginal, ínsula e cerebelo, todos à direita. O limiar estatístico desta análise foi de $p < 0,01$ .....	70
Figura 11 -	Mapas de ativação da análise de grupo baseada em cluster durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis nas mulheres em comparação aos homens. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD nas mulheres na condição difícil. O limiar estatístico desta análise foi de $p < 0,01$ .....	71
Figura 12	Imagens da interação positiva entre os gêneros e os graus de dificuldade - ANOVA 2X2 baseada em cluster $p < 0,01$ .....	72
Figura 13 -	Imagens da interação negativa entre os gêneros e os graus de dificuldade - ANOVA 2X2 baseada em cluster $p < 0,01$ .....	73
Figura 14 -	Interação do cíngulo anterior com gêneros e graus de dificuldade da tarefa de fluência verbal fonológica, demonstrando aumento do engajamento do cíngulo anterior nos homens durante a condição de letras difíceis.....	73

## RESUMO

Senhorini MCT. *Fluência verbal fonológica avaliada através da ressonância magnética funcional com análise da influência de variáveis demográficas* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 120p.

**INTRODUÇÃO:** O teste de fluência verbal fonológica é uma tarefa neuropsicológica amplamente utilizada em estudos de neuroimagem funcional que analisam os circuitos neurais relevantes para a produção de linguagem. A maioria dos estudos que utilizam a RMf para analisar as áreas cerebrais de maior ativação durante a tarefa de fluência verbal é realizado na língua inglesa. Embora estudos anteriores tenham demonstrado que dependendo da língua falada possa ocorrer diferença de desempenho na tarefa de fluência verbal, ainda não está claro se esta diferença leva a mudanças do padrão de ativação cerebral. Há indícios na literatura que a ativação cerebral regional durante a tarefa de fluência verbal pode variar com o aumento de dificuldade da tarefa, sendo o cíngulo anterior a área cerebral que parece estar envolvida no processo de adaptação ao grau de dificuldade da tarefa. Estudos com sujeitos saudáveis demonstram também a influência de variáveis demográficas, como idade, escolaridade, gênero e classificação socioeconômica no desempenho na produção de palavras, com alguns estudos reportando maior ativação cortical nos homens em comparação às mulheres. **OBJETIVOS:** Avaliar os efeitos da variação do grau de dificuldade da tarefa de fluência verbal utilizando a técnica de ressonância magnética funcional. Analisar se há correlação entre os dados demográficos e o desempenho na tarefa de fluência verbal. Comparar o padrão de ativação cerebral entre os gêneros. **MÉTODOS:** Foram incluídos 21 voluntários saudáveis (12 homens), destros e falantes do português do Brasil como primeira língua. Foram colhidos dados sociodemográficos, neuropsicológicos e de desempenho dos voluntários. Comparamos os achados adquiridos através da técnica de ressonância magnética funcional durante a produção de palavras iniciadas com letras classificadas anteriormente como fáceis e difíceis para produzir palavras na língua portuguesa. As imagens foram adquiridas em aparelho de ressonância magnética de 1,5 T através de uma sequência de aquisição de imagens *compressed epi* que permite aos sujeitos produzirem as palavras apenas durante o período de silêncio do equipamento. As imagens foram analisadas através do software XBAM para os grupos e para a análise de correlação comportamental. **RESULTADOS:** A tarefa de fluência verbal engajou circuitos cerebrais incluindo córtex frontal medial e inferior esquerdo,

putamen e tálamo ( $p < 0,001$ ). O aumento de dificuldade da tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa mostrou-se associado a uma diferença significativa de ativação apenas em uma região cerebral, o cerebelo (maior ativação durante a tarefa realizada com letras mais fáceis). Houve correlações significativas entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa e o grau de ativação do cíngulo anterior quando foram usadas letras difíceis para produção de palavras, mas não com letras fáceis. Não houve correlação significativa entre os dados demográficos (idade, escolaridade, gênero e classificação socioeconômica) e o desempenho durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras difíceis. Observamos maior ativação de cíngulo posterior e giro lingual nas mulheres em comparação aos homens durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis e interação positiva entre os gêneros e os graus de dificuldade na região de cíngulo anterior, demonstrando maior ativação do cíngulo anterior nos homens durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis. **CONCLUSÃO:** Apesar das diferenças lingüísticas, o padrão de ativação cerebral encontrado no nosso estudo foi consistente com o padrão verificado em outras línguas, com recrutamento de múltiplas áreas cerebrais durante a produção de palavras. Na língua portuguesa, assim como na língua inglesa, há indícios de que o aumento de dificuldade da tarefa está associado com maior engajamento de cíngulo anterior. Houve diferenças entre os gêneros em termos do engajamento de áreas cerebrais consideradas críticas para o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica, particularmente no cíngulo anterior.

Descritores: Imagem por ressonância magnética. Linguagem. Testes neuropsicológicos. Fluência verbal. Giro do Cíngulo.

## SUMMARY

Senhorini MCT. *Phonological verbal fluency study using functional magnetic resonance imaging with analysis of demographic influence* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 120p.

**INTRODUCTION:** Phonological verbal fluency is a neuropsychological test used in numerous functional neuroimaging studies to allow the assessment of the neural circuits relevant to language production. The majority of studies that use functional magnetic resonance imaging (fMRI) to analyze the cerebral areas with greater activation during the verbal fluency task have been carried out in English. Although there is evidence that the verbal fluency performance varies as a function of the spoken language, it is unclear if this difference is associated with differences in cerebral activation patterns. Added to that, there is neuroimaging evidence that patterns of regional cerebral activation during VF task may vary with task demand. In particular, the anterior cingulate cortex seems critical to the adaptation process to the level of difficulty. Studies of healthy individuals have demonstrated the influence of demographic variables, such as age, level of education, gender and socio-economic status, on word production performance, and some authors have shown greater cortical activation in men than in women.

**OBJECTIVES:** To use the fMRI technique to evaluate the effect of varying levels of difficulty of verbal fluency task on the brain activation patterns in healthy subjects. To analyze whether there is a significant correlation between demographic variables and verbal fluency performance. To compare cerebral activation patterns between genders.

**METHODS:** We recruited 21 (12 men) right-handed healthy volunteers, having Portuguese as their first language. Demographic, neuropsychological and behavioral data were collected. We compared fMRI data acquired during production of words beginning with letters classified as easy or hard for word production in Portuguese. Images were acquired in 1,5 T magnet through a *clustered* image acquisition sequence that allowed overt verbal responses to be made in the absence of scanner noise. Data were analyzed through XBAM software on group basis and for behavioral correlation.

**RESULTS:** The phonological verbal fluency task engaged a network including the left inferior and middle frontal cortices, putamen and thalamus ( $p < 0.001$ ). The hard condition was associated with greater anterior cingulate activation than the easy condition when associated with the performance, as previously demonstrated in studies carried out with English speaking subjects. Increased phonological verbal fluency task demand in Portuguese was associated with activation differences in only one brain region, namely the

cerebellum (in the direction of greater activation during performance of the task with easy letters). There were significant correlations between phonological verbal fluency task performance in Portuguese and the intensity of anterior cingulate activation, when “hard” letters to produce words were used (but not with easy letters). There were no significant correlations between demographic variables and the performance during production of words beginning with easy or difficult letters. There was greater activation of the posterior cingulate cortex during the production of words beginning with the difficult letters in women than in men. There was also a significantly positive interaction between gender and level of difficult in anterior cingulate cortex, with men showing greater activation of this brain region during the word production beginning with difficult letters relative to women.

**CONCLUSIONS:** Despite grammatical differences, the patterns of cortical activations observed in our study were in accordance with fMRI studies of phonological verbal fluency task carried out in other languages, with recruitment of a set of distributed cerebral areas during the word production. There is evidence that increased task demand is associated with greater engagement of the anterior cingulate cortex in Portuguese, similarly to the patterns previously observed in English. There were gender differences in regard to the engagement of brain regions seen as critical to verbal fluency performance, particularly in the anterior cingulate cortex.

Descriptors: Magnetic resonance imaging. Language. Neuropsychological tests. Verbal fluency. Gyrus cinguli.

# **1 INTRODUÇÃO**

### **1.1 Modelos de processamento de linguagem pelo cérebro humano**

O conhecimento a respeito do funcionamento cerebral até os anos finais do século XVIII era restrito e dominado por especulações não científicas. Imaginava-se uma localização da função no cérebro a partir do fato que existiam muitas estruturas anatômicas de formato diferente, já que as fontes principais de conhecimento sobre o cérebro eram as dissecções feitas em cadáveres de animais e seres humanos. Franz Joseph Gall propôs em 1796 a teoria da frenologia, segundo a qual as várias faculdades mentais estariam localizadas em diferentes partes do cérebro. Esta teoria associava diversas protrusões e depressões do crânio com faculdades mentais específicas, como intelectualidade, percepção, veneração, amabilidade, espiritualidade. Para Gall, a linguagem estaria localizada nas porções mais anteriores do cérebro (Sabattini, 1997).

A partir do século XIX, anatomistas e fisiologistas desenvolvem novos métodos experimentais para permitir uma investigação científica mais direta da possível atribuição das funções mentais a regiões específicas do cérebro humano. Uma abordagem muito útil para investigar o processamento da linguagem passou a ser o estudo *post mortem* (ou neuropatológico) do cérebro de pacientes com déficits neurológicos ou mentais, para tentar correlacioná-los a alterações específicas no tecido cerebral. Um dos

pioneiros nesta abordagem clínica foi Paul Pierre Broca, que em 1861 descreveu o caso de um paciente afásico que conseguia compreender tudo que lhe era dito, mas capaz apenas de emitir as duas sílabas “Tan, tan”, sem significado. O exame do cérebro desse paciente, após sua morte, revelou uma lesão localizada na região posterior do lobo frontal esquerdo, região hoje chamada de área de Broca (Lee, 1981). Subseqüentemente, Broca reportou casos de outros pacientes com o mesmo tipo de afasia apresentada pelo paciente supracitado (Anderson *et al.*, 1999). Já em 1874, Karl Wernicke descreve um tipo diferente de afasia, a afasia de recepção, na qual o sujeito apresenta problemas eminentemente na compreensão da fala. Este tipo de afasia seria produzido por lesões na parte posterior do lobo temporal esquerdo, na região de confluência com os lobos parietal e occipital (nomeada a partir de então de área de Wernicke). Wernicke também descreve, pela primeira vez, comissuras comunicando as áreas de Wernicke e de Broca (fascículo arqueado), nas quais lesões seriam responsáveis pela afasia de condução (Anderson *et al.*, 1999). Além disso, Wernicke formulou o primeiro modelo para a organização da linguagem no cérebro. Neste modelo, postula-se que a palavra é reconhecida e associada a um significado na área de Wernicke e, através do fascículo arqueado, a informação é transferida para a área de Broca, a fim de ser codificada em representação motora (Bleser *et al.*, 1993). Nesta época surge o modelo neurológico de produção de linguagem - Modelo de Wernicke-Geschwind. Neste modelo, as principais áreas envolvidas são a área de Broca, a área de Wernicke, o córtex auditivo primário, o fascículo arqueado e o córtex motor

(Geschwind, 1965 *apud* Price 2000). Embora este modelo continue a ser clinicamente útil, estudos recentes neuropsicológicos e de imageamento comparando a linguagem de sujeitos normais e pacientes afásicos, têm demonstrado a demasiada simplificação deste modelo em diversos aspectos importantes. Uma limitação deste modelo seria que ao analisar o déficit de linguagem como consequência de uma lesão neurológica, seria impossível distinguir se a perda da função cognitiva estaria associada com a área lesionada ou com a desconexão das áreas lesionadas (Price, 2000).

Este modelo serial de processamento de linguagem foi sendo bastante sofisticado e modificado a partir de estudos neuropsicológicos, que vem ao longo dos anos indicando a possibilidade de um número maior de áreas cerebrais estar envolvidas, não só no córtex cerebral, mas também em porções subcorticais, como tálamo e ínsula. Além disso, modelos contemporâneos vêm propondo a existência de vias distintas para o processamento de vários sub-componentes da linguagem, como os aspectos sonoros, fonológicos e semânticos (Ellis *et al.*, 1988). Estes modelos propõem a existência de rotas múltiplas e relativamente independentes para o processamento dos diversos componentes da linguagem, ao invés de uma rota seqüencial (Shallice *et al.*, 1985).

## **1.2 Avaliação de habilidades de produção de linguagem: testes de fluência verbal**

Em neuropsicologia e fonoaudiologia, os testes mais usados para avaliação de habilidades de produção de linguagem são tarefas de fluência verbal. Estes testes envolvem diversos tipos de operações cognitivas como conhecimento de palavras, memória verbal a longo prazo, atenção, velocidade para processamento de informação, tamanho do vocabulário e inibição de palavras irrelevantes (Ruff *et al.*, 1997; Crowe, 1998; Mitrushina *et al.*, 1999; Sergeant *et al.*, 2002; Henry e Crawford, 2004).

Os testes de fluência verbal são utilizados nas formas semântica e fonológica. No teste de fluência verbal semântica, o sujeito deve produzir palavras, durante 60 segundos, pertencentes a determinada categoria, sendo freqüentemente usadas as categorias de animais, frutas, cidades (Lezak *et al.*, 2004). Já no teste de fluência verbal fonológica, o sujeito deve falar palavras iniciadas por determinadas letras apresentadas a ele, também durante 60 segundos, mas não devem falar nomes próprios, não devem produzir palavras derivadas, como “casa”, “casinha”, “casarão”, nem conjugar verbos (Borkowski *et al.*, 1967; Lezak, 1995). Na forma mais clássica, apresenta-se seqüencialmente as letras F-A-S, sendo os sujeitos instruídos a produzir, após a apresentação de cada letra, palavras iniciadas com a mesma durante um minuto (Borkowski *et al.*, 1967). Em menor freqüência, há também estudos de fluência verbal fonológica usando as letras C-F-L ou P-R-W (Benton *et al.*, 1994). Por fim, adaptações da tarefa de fluência verbal fonológica têm sido amplamente utilizadas como paradigmas em pesquisas nas quais se investiga o funcionamento cerebral durante tarefas de

estimulação mental, como por exemplo, os estudos de neuroimagem funcional usando os métodos de PET ou RMf (Friedman *et al.*, 1998; Audenaert *et al.*, 2000; Cabeza e Niberg, 2000; Wise *et al.*, 2001; Senhorini e Busatto, 2002; Meneses *et al.*, 2004; Heim, *et al.*, 2008; Gauthier *et al.*, 2009).

Para realizar o teste de fluência verbal fonológica, Friedman *et al.* (1998) discorrem que o sujeito pode utilizar-se de duas estratégias: a auditiva/fonológica e a visual/ortográfica. Na estratégia auditiva, após a formação da representação fonêmica da letra, ocorre a procura por palavras no léxico fonêmico. Na estratégia visual, a imagem visual da letra é comparada com formas gráficas (visuais) da palavra do léxico ortográfico. O sujeito pode usar apenas uma ou as duas estratégias. Porém, ao elaborar uma palavra através da busca fonética, esta palavra deve ser verificada ortograficamente, já que letras diferentes podem ter o mesmo som (por exemplo: semana e cebola). Mas se a busca foi no léxico ortográfico, a palavra deverá ser convertida em fala silenciosa. Além destes processos, estes autores sugerem que há participação da memória de trabalho prazo para que os sujeitos não repitam palavras, não mudem apenas o sufixo e nem produzam nome próprio. Após a escolha da palavra, deve-se selecionar e executar um programa motor para articular as palavras.

Diversos estudos utilizando os testes de fluência verbal demonstram a sensibilidade das mesmas para a detecção de comprometimento do funcionamento cerebral por lesões no córtex pré-frontal e suas interconexões, sobretudo em hemisfério esquerdo (Benton, 1968; Stuss *et al.*, 1998). Além disso, o baixo desempenho nestas tarefas tem sido associado a várias

condições patológicas, como doença de Alzheimer (Pachana *et al.*, 1996), doença de Huntington (Butters *et al.*, 1987), esclerose múltipla (Swirsky-Sachet *et al.*, 1992), doença de Parkinson (Morrison *et al.*, 2004), assim como transtornos psiquiátricos incluindo a esquizofrenia (Joyce *et al.*, 1996; Elvevag *et al.*, 2001; Costafreda *et al.*, 2009), demência (Henry e Crawford, 2004) e transtornos de humor (Dixon *et al.*, 2004). O desempenho na tarefa de fluência verbal tem sido utilizado até mesmo como diagnóstico diferencial entre doença de Alzheimer e demência vascular isquêmica (Tierney *et al.*, 2001).

### **1.3 Variações de desempenho nas tarefas de fluência verbal em função de diferenças entre idiomas**

Estudos anteriores mostram a importância de se obter dados normativos na língua a ser testada através de testes de fluência verbal (Kavé, 2005).

O desempenho de sujeitos saudáveis avaliados na sua primeira língua em testes de fluência verbal é utilizado para demonstrar que o resultado neste teste pode variar de acordo com o idioma no qual a tarefa é realizada (Paulesu *et al.*, 2000; Sumiyoshi *et al.*, 2004; Machado *et al.*, 2009). Estas diferenças podem ser consequência de distinções gramaticais entre os diferentes idiomas.

O fato das tarefas de fluência verbal serem submetidas ao fator tempo (geralmente 60 segundos) dificulta a comparação entre estudos de línguas diferentes devido a fluência de palavras ser maior nas línguas com o maior número de palavras de menor tamanho (Villodre *et al.*, 2006). Por exemplo,

devido ao grande número de palavras polissilábicas na língua grega, há menor desempenho no teste de fluência verbal nesta língua em comparação com as línguas inglesa e espanhola (Kosmids *et al.*, 2004). Em concordância com o estudo anterior, Dick *et al.* (2002) demonstraram menor desempenho na língua espanhola em comparação ao inglês e ao chinês devido ao maior tamanho das palavras naquela língua e maior desempenho em vietnamita. Esta diferença lingüística pode ser vista também em sujeitos bilíngües confirmando a importância de considerarmos a necessidade de normas específicas da linguagem para avaliar a produção de palavras (Rosselli *et al.*, 2002). Os autores de um estudo com sujeitos saudáveis falantes do sueco sugerem que para estudos nas diferentes línguas poderem ser comparados, deve-se ter precaução até mesmo na instrução dada ao sujeito sobre como realizar a tarefa de fluência verbal, pois dependendo da língua, a instrução deveria ser adaptada (Tallberg *et al.*, 2008).

Especificidades em relação à língua portuguesa são também consideradas. Enquanto a língua inglesa é analítica, idiomas como o português são predominantemente flexivos, mantém-se a raiz das palavras e altera-se apenas o final para definir gênero, tempo verbal, quantidade. Portanto, a língua portuguesa tem maior número de palavras faladas que diferem entre si pela declinação do que a língua inglesa. Esta variedade de palavras derivadas pode aumentar o nível de dificuldade do teste de fluência verbal fonológica quando realizado na língua portuguesa. Este aumento de dificuldade seria devido ao aumento na necessidade de inibir respostas inadequadas, uma vez que a produção de palavras derivadas da mesma raiz é classificada como errada

quando o teste de fluência verbal fonológica é aplicado no formato tradicional (Borkowski *et al.*, 1967; Lezak, 1995). Outra diferença entre os idiomas é o número maior de palavras disponíveis no léxico da língua inglesa em comparação à língua portuguesa. Esta diferença aumenta a possibilidade de respostas corretas iniciadas com uma determinada letra quando o teste de fluência verbal fonológica é realizado na língua inglesa.

Um outro aspecto relevante na comparação da realização de tarefas de fluência verbal fonológica em Português e outros idiomas diz respeito à escolha de letras como estímulo para produção de palavras. No Brasil, o teste de fluência verbal fonológica é bastante usado na prática clínica, servindo-se comumente da tarefa clássica F-A-S (Soares *et al.*, 1999). Porém, até recentemente não se sabia se as letras F-A-S apresentam o mesmo grau de relativa facilidade para produzir palavras como ocorre na língua inglesa (Borkowski *et al.*, 1967). Deve-se ressaltar que diferenças significativas na média de produção de palavras iniciadas com as letras F-A-S entre as línguas inglesa e francesa foram demonstradas anteriormente (Steenhuis e Ostbye, 1995).

Num estudo realizado por nós anteriormente avaliamos o desempenho de 74 voluntários saudáveis (26 homens) durante a realização da tarefa de fluência verbal fonológica, realizada da forma convencional. Neste estudo, os voluntários viam uma letra projetada na tela do computador portátil e deveriam produzir, durante um minuto, palavras iniciadas com a letra mostrada. Neste estudo, analisou-se o grau de dificuldade de diversas letras da língua portuguesa no Brasil para produzir palavras num teste de fluência verbal

fonológica. Para tanto, foi avaliada a produção oral de palavras iniciadas com 17 letras ao longo de um minuto pelos voluntários saudáveis, registrando digitalmente as respostas de cada sujeito para posterior análise dos resultados. Observou-se diferença no grau de dificuldade das letras quanto ao número de palavras produzidas e quanto ao tempo de latência para produzi-las, sendo que as letras F-A-S se mostraram inseridas dentro do grupo de letras que apresentaram o maior grau de facilidade (Senhorini *et al.*, 2006). Este estudo sugeriu que resultados de investigações na língua inglesa e na língua portuguesa, utilizando tarefas de fluência verbal com as letras F-A-S, podem ser considerados relativamente comparáveis, quando a tarefa é realizada em sua forma tradicional.

#### **1.4 Variações de desempenho durante o teste de fluência verbal em função de variáveis demográficas**

As variáveis demográficas, tais como idade, gênero, escolaridade e classificação sócio-econômica podem influenciar no desempenho do teste utilizado (Lezak *et al.*, 2004).

Estudos anteriores sugerem que o desempenho durante a realização do teste de fluência verbal fonológica tende a ser relativamente resistente aos efeitos do envelhecimento (Ivnik *et al.*, 1996; Harrison *et al.*, 2000; Mathuranath *et al.*, 2003), enquanto o desempenho durante a fluência semântica declinaria com a idade (Harrison *et al.*, 2000; Auriacombe *et al.*, 2001; Benito-Cuadrado *et al.*, 2002; Mathuranath *et al.*, 2003; Kosmids *et al.*, 2004; Lee *et al.*, 2004;). Porém, Van Der Elst *et al.* (2006) após analisarem 1856 sujeitos normais,

relataram forte declínio do desempenho á partir dos 50 anos ao produzirem palavras iniciadas com a letra M, enquanto durante a produção de palavras pertencentes à categoria de animais, o declínio seria linear.

Já resultados quanto à influência da escolaridade são menos conclusivos, com alguns estudos reportando impacto pequeno tanto no teste de fluência verbal fonológica quanto na semântica (Harrison *et al.*, 2000) e outros reportando efeitos da escolaridade em ambos os tipos (Ratcliff *et al.*, 1998; Mathuranath *et al.*, 2003; Kosmids *et al.*, 2004). Brucki e Rocha (2004) ao analisarem o desempenho de 257 brasileiros saudáveis no teste de fluência verbal semântica, concluem que o nível educacional teve grande interferência nos resultados.

A heterogeneidade educacional e cultural da população brasileira pode influenciar na aplicação de testes neuropsicológicos em nosso meio, como demonstrado por Nitrini *et al.* (2005). Além disto, há estudos demonstrando a influência da ocupação, do nível socioeconômico e sociocultural no desempenho do teste de fluência verbal fonológica (Turrell *et al.*, 2002; Vasconcelos *et al.*, 2007; Mindt *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2009).

Diferenças no desempenho em tarefas de fluência verbal relacionadas ao gênero masculino e feminino, geralmente não são observadas (Harrison *et al.*, 2000; Benito-Cuadrado *et al.*, 2002; Mathuranath *et al.*, 2003; Lee *et al.*, 2004; Kavé, 2005). No entanto, alguns estudos reportam efeito modesto do gênero no desempenho da fluência verbal semântica (Auriacombe *et al.*, 2001; Kosmids *et al.*, 2004) ou em ambas (Tombaugh *et al.*, 1999), com a mulher apresentando melhor desempenho (Bolla *et al.*, 1990).

No nosso estudo anterior, no qual avaliamos o desempenho de voluntários saudáveis durante a realização da tarefa de fluência verbal fonológica, a análise do número de palavras produzidas e o tempo latência para produzir as 10 primeiras palavras, não revelou correlação entre o desempenho e a idade, a escolaridade e o gênero. Porém, observamos correlação entre o QI estimado e o número de palavras produzidas durante um minuto e o tempo de latência para produzir as 10 primeiras palavras (Senhorini *et al.*, 2006).

### **1.5 Processamento de linguagem e as técnicas de neuroimagem**

Apesar da sofisticação dos modelos de processamento de linguagem discutidos no item 1.1 acima, observamos que até recentemente quase tudo o que se sabia sobre a organização anatômica da linguagem vinha dos estudos clínicos em pacientes que haviam sofrido lesões cerebrais. Porém, com o avanço tecnológico, surgiram técnicas cada vez menos invasivas e de grande sofisticação, como as técnicas de neuroimagem estrutural e funcional. Por um lado, com as técnicas de neuroimagem estrutural, como a tomografia computadorizada e ressonância magnética do crânio, passou a ser possível a aquisição de imagens anatômicas em indivíduos vivos com grande nitidez, permitindo a avaliação do tamanho e forma de diversas estruturas cerebrais, e a melhor documentação de lesões nestas estruturas. Por outro lado, com um potencial ainda maior, surgiram as técnicas funcionais que permitem avaliar o indivíduo são, através de imagens com um bom grau de nitidez anatômica, ou seja, com boa resolução espacial,

mostrando diversos aspectos do funcionamento cerebral durante processos mentais.

As técnicas de neuroimagem funcional têm sido amplamente utilizadas para avaliar o processamento da linguagem, e nestes estudos, testes de fluência verbal têm sido utilizados em larga escala (Lurito *et al.*, 2000; Indefrey e Levelt, 2000; Fu *et al.*, 2002; Musso *et al.*, 2003; Fu *et al.*, 2006).

### **1.6 Estudos de neuroimagem funcional durante realização de testes de linguagem e outras tarefas cognitivas: princípios básicos**

As técnicas de neuroimagem funcional mais conhecidas são a tomografia por emissão de pósitrons (*Positron Emission Tomography - PET*), a tomografia por emissão de fóton único (*Single Photon Emission Computed Tomography - SPECT*) e a ressonância magnética funcional (RMf).

A RMf é um recente avanço da neuroimagem funcional que surgiu com a adaptação das técnicas de ressonância magnética (RM) para a obtenção de informações sobre o funcionamento cerebral.

Um experimento de RMf envolve muitos componentes, iniciando pela aquisição de uma série de scans. Um scan consiste de milhares de pontos, cada um derivado de um cubo do tecido cerebral. O tamanho do cubo, chamado de *voxel*, determina a resolução do scan, que por sua vez determina a distância mínima entre dois pontos distintos adjacentes no cérebro. O tipo de scan, chamado de sequência de pulsos, determina uma série de fatores que afetam a base do sinal (Ramsey *et al.*, 2002).

A sequência de pulsos mais amplamente utilizada para a aquisição de dados através da técnica de RMf é o efeito “BOLD” (“*blood-oxygenation level dependent*” effect) e baseia-se principalmente na detecção de variações da oxigenação sanguínea (Ogawa *et al.*, 1990).

O aumento do fluxo sanguíneo cerebral em áreas com maior atividade neuronal (por exemplo, durante uma tarefa mental) traz consigo um aumento da concentração regional de hemoglobina saturada de oxigênio, a oxi-hemoglobina (que contém ferro diamagnético) (Fox e Raichle, 1986). Mas, por outro lado, o aumento na extração de oxigênio pelo tecido cerebral é bem mais discreto (Amaro e Yamashita, 2001). Este “excesso” de oxigenação sanguínea leva a uma diminuição relativa nos capilares e vênulas que drenam o sangue do tecido, da concentração de hemoglobina não saturada, a desoxi-hemoglobina (que contém ferro paramagnético). Dadas as diferenças nas propriedades magnéticas da hemoglobina oxigenada e desoxigenada, as variações nas concentrações destas moléculas durante mudanças na atividade cerebral devido à realização de tarefas mentais, podem ser detectadas como mudanças no sinal em seqüências específicas de imagens de RM (Cabeza e Nyberg, 2000).

Usando bobinas que permitem a aquisição de seqüências rápidas e contínuas de contraste BOLD ao longo do tempo, é possível assim, registrar pequenas variações magnéticas devidas à ativação cerebral. A RM detecta esta variação a partir dos diferentes efeitos magnéticos da oxi e desoxi-hemoglobina. A desoxi-hemoglobina (molécula com menor número de átomos de oxigênio) tem baixo sinal em T2\*, e a oxi-hemoglobina (molécula

com número máximo de átomos de oxigênio) tem alto sinal em T2\*. Assim, em uma área cerebral onde haja maior oferta de oxigênio, como nas áreas ativadas durante a realização de uma tarefa mental, haverá aumento da relação entre oxi/desoxi-hemoglobina, gerando aumento do sinal de RM (Buxton *et al.*, 1998; Norris, 2006).

A evolução temporal do efeito BOLD devido a uma breve estimulação não é estática. Ao contrário, trata-se de um processo dinâmico, podendo ser modelado usando funções matemáticas, com diferentes parâmetros relacionados ao acoplamento neurovascular (Glover, 1999).

Os fenômenos relacionados a esse acoplamento neurovascular produzem uma função complexa do sinal de RM relacionado ao estímulo neuronal: chamada **função resposta hemodinâmica** (Amaro e Barker, 2006).

Após o estímulo, logo no início da atividade neuronal, ocorre um aumento da concentração da desoxi-hemoglobina representada por uma queda inicial, chamada de “inicial dip” (Norris, 2006; Yacoub *et al.*, 2001). Apesar da identificação do “inicial dip” poder aumentar a especificidade espacial do efeito BOLD (Norris, 2006), vale ressaltar que essa identificação não é consistente em diferentes grupos e sua demonstração experimental é controversa (Vanzetta e Grinvald, 2001).

Em seguida, o sinal de RM desenvolve a captação já descrita: ocorre um aumento da relação oxi/desoxi-hemoglobina, proporcional à atividade neuronal (Logothetis e Pfeuffer, 2004), que leva a um aumento do sinal de RM (o efeito BOLD positivo) e, se o estímulo for mantido por tempo

suficiente, atinge um platô (Buxton *et al.*, 2004). Ao cessar o estímulo, o sinal retorna à linha de base ou eventualmente a ultrapassa: é o “efeito undershoot” (Buxton *et al.*, 1998). Acredita-se que este efeito esteja relacionado ao retorno mais tardio do leito venoso ao seu volume normal, determinando um aumento transitório da concentração de desoxi-hemoglobina (Jones *et al.*, 1998).

Portanto, utilizando a sequência BOLD de imagens, pode-se detectar indiretamente o aumento da atividade neuronal no momento que o sujeito realiza uma tarefa em particular, comparado a outro momento no qual a tarefa não é realizada (Amaro e Barker, 2006).

O conceito básico da RMf é ter um sujeito dentro do equipamento realizando uma série de tarefas cognitivas (paradigmas) enquanto coleta-se imagens BOLD representando o cérebro (Le Bihan *et al.*, 1995). Geralmente a imagem de todo o cérebro é captada a cada 1-3 segundos. As imagens mostram pequenas mudanças no nível de brilho de certas áreas cerebrais (relacionadas às mudanças na concentração de oxigênio no sangue, refletindo a atividade cerebral) e as áreas nas quais as mudanças de brilho relacionadas à tarefa poderão ser determinadas usando análises estatísticas (Amaro e Barker, 2006). Deve-se lembrar que as áreas com alta concentração de oxi-hemoglobina têm maior sinal (imagem mais brilhante) que as áreas com baixa concentração.

A necessidade do processo estatístico é devida a dificuldade na detecção de mudança de sinal, da ordem de 1-5% quando medido em scanner com campo magnético de 1,5 Tesla.

Com tudo isso, nota-se que para realizar a captação do efeito BOLD dependemos de uma estratégia (tarefa cognitiva ou paradigma) que “provoque” o cérebro, sendo que um paradigma consiste em um conjunto de atividades, passivas ou ativas, realizadas durante o exame de RMf. A escolha do paradigma influenciará nos parâmetros de aquisição das imagens. Os paradigmas têm quatro tipos básicos de estratégia de comparação: subtração, fatorial, paramétrico e análise de conjunção.

O desenho baseado em **subtração** é utilizado desde os estudos iniciais em PET. As imagens são adquiridas enquanto o sujeito realiza a tarefa de ativação (que se quer pesquisar) e a tarefa controle. Esta técnica assume que duas (ou mais) condições podem ser cognitivamente somadas, princípio conhecido como “pura inserção”, implicando que não haja interação entre os componentes cognitivos da tarefa. Este tipo de desenho tem sido utilizado com sucesso, principalmente se associado a apresentação em bloco, resultando em estudos com resultados robustos e reproduzíveis (Friston *et al.*, 1999; Bandettini *et al.*, 1993). Basicamente, os estudos de RMf utilizando o princípio de subtração dependem da aquisição de pelo menos duas condições e as imagens são analisadas assumindo que qualquer diferença no sinal BOLD, acima do nível estatístico escolhido, representaria regiões de todo o cérebro envolvidas no desempenho na tarefa de ativação.

Como uma alternativa ao desenho de subtração, pode-se utilizar a estratégia **fatorial** que permite testar as interações entre cada componente da tarefa cognitiva. O princípio é que o sujeito realize a tarefa em que os

componentes cognitivos são combinados em um instante e separados em outro (Amaro e Barker, 2006).

O desenho **paramétrico** baseia-se em desempenhar as tarefas cognitivas em diferentes graus de dificuldade. O aumento do sinal BOLD associado ao aumento na demanda cognitiva deve implicar em forte associação com as áreas cerebrais envolvidas na natureza intrínseca do parâmetro sendo manipulado (Buchel *et al.*, 1998; Riecker *et al.*, 2003). Este desenho permite uma análise separando estas áreas cerebrais de outras regiões cerebrais envolvidas apenas na “manutenção” dos processos cognitivos.

Enquanto os desenhos anteriores baseiam-se em detectar diferenças entre as condições, a **análise de conjunção** baseia-se nos padrões em comum entre as condições analisadas e permite uma análise por outro ângulo: o que está em comum na resposta BOLD nas condições analisadas ou nos sujeitos do grupo de estudo (Amaro e Barker, 2006).

Além das estratégias de comparação variarem, as estratégias de apresentação também podem variar: estudo em bloco, relacionado a evento, relacionado a evento rápido, mistos ou derivados da resposta comportamental.

A estratégia de apresentação em **bloco** baseia-se em manter o engajamento cognitivo na tarefa apresentando sequencialmente o estímulo (a tarefa que se quer investigar), alternando com a apresentação de uma tarefa controle. Esta alternância entre duas condições é conhecido como desenho em “bloco AB”, podendo também ser “bloco ABC”, quando variar as condições. Num paradigma em bloco, o período em cada condição é

apresentada é chamado de época, sendo ciclo a soma de duas épocas de uma mesma condição. O desenho em bloco tem resultados robustos, alto poder estatístico e alta variação de sinal BOLD em comparação com a linha base (Buxton *et al.*, 1998; Friston *et al.*, 1999).

Já a estratégia de apresentação relacionada a **evento** “*event-related fMRI (erfMRI)*” baseia-se na comparação de apresentação de um evento à linha de base e tem a vantagem temporal por permitir a caracterização das variações da curva sinal-resposta hemodinâmica. A imagem de RMf evento relacionada pode detectar a ativação cerebral derivada de um único evento cognitivo que tem a duração de segundos, ou ainda, observar o que muda no funcionamento cerebral quando o indivíduo acerta ou erra cada resposta durante a realização de uma tarefa (Arcuri e McGuire, 2001). No entanto, devido à demora da resposta hemodinâmica, o intervalo necessário entre cada estímulo acaba por prolongar muito o tempo do experimento.

O desenho do paradigma relacionado a **evento rápido** pode minimizar o problema do tempo porque o intervalo entre os estímulos é menor do que o necessário pela curva da resposta hemodinâmica, mais semelhante aos estudos neuropsicológicos clássicos (Amaro e Barker, 2006). Porém, a dificuldade de estimar as propriedades de um simples estímulo é uma limitação desta técnica.

Nos desenhos **mistos** ocorre uma combinação dos desenhos em bloco e relacionado a eventos proporcionando informação relativa a “manutenção” e a atividade neurológica “transitória” durante a realização da tarefa de ativação.

O desenho **derivado do comportamento** permite que o sujeito apenas fique no aparelho (sem responder a estímulos pré-determinados) enquanto são observadas as variações do efeito BOLD relacionadas a atividade espontânea ou ao “estado de repouso”, geralmente medidos por outros métodos, como índice de resistência galvânica da pele, traçados de eletroencefalograma ou até mesmo respostas espontâneas do indivíduo, como quando um paciente com alucinações auditivas começa a “ouvir vozes” (Shergill *et al.*, 2002).

Uma das grandes vantagens da RMf em relação a PET e SPECT é a de se tratar de um procedimento totalmente não-invasivo (não necessita de marcador radioativo) e que, por isso, permite que um mesmo indivíduo possa fazer o exame repetidas vezes, dentro da mesma sessão ou em períodos diferentes ao longo de horas, dias ou meses, sem que isso lhe traga riscos. Além disso, a resolução temporal da RMf é muito superior à das técnicas que usam radiofármacos, possibilitando a obtenção de imagens mostrando mudanças de atividade de todo o cérebro da ordem de segundos. Com isto, é possível desenhar paradigmas de ativação mental com bloco de várias tarefas que segmentam operações cognitivas complexas em seus vários componentes.

Há também características desvantajosas da RMf, como o ruído do equipamento que pode interferir nos padrões de funcionamento cerebral relacionados com o processamento auditivo. Porém, tirando vantagem do breve atraso que ocorre na resposta hemodinâmica cerebral após a estimulação mental, já existem hoje seqüências de RMf preparadas para

sincronizar o momento da realização da tarefa com períodos em que o equipamento permanece em silêncio imediatamente antes do início da aquisição das imagens, evitando o fator de confusão causado pelo ruído (MacSweeney *et al.*, 2000; Amaro *et al.*, 2002).

### **1.7 Estudos de neuroimagem utilizando tarefas de fluência verbal**

Em estudos de neuroimagem funcional, tarefas de fluência verbal fonológica têm sido associadas a uma extensa ativação de áreas cerebrais (Fu *et al.*, 2002; Heim *et al.*, 2008; Gauthier *et al.*, 2009). A distribuição destas regiões neurais envolvidas na fluência verbal fonológica reflete os componentes neurocognitivos da tarefa (Fu *et al.*, 2006).

A área de ativação mais replicada em estudos de neuroimagem funcional utilizando a tarefa de fluência verbal fonológica é o córtex pré-frontal (Curtis *et al.*, 1998; Schlösser *et al.*, 1998; Gaillard *et al.*, 2000; Fu *et al.*, 2002). No córtex pré-frontal, a área de ativação mais frequentemente observada é o giro frontal inferior esquerdo, correspondente à área de Broca (Indefrey e Levelt, 2000; Costafreda *et al.*, 2007). Regiões adicionais reportadas em estudos de neuroimagem funcional incluem o cíngulo anterior, o córtex temporal lateral, insula, pré-cuneo, putamen e cerebelo (Friedman *et al.*, 1998; Schlösser *et al.*, 1998; Hutchinson *et al.*, 1999; Lurito *et al.*, 2000; Indefrey e Levelt, 2000; Fu *et al.*, 2002; Gauthier *et al.*, 2009; Markov *et al.*, 2009; Birn *et al.*, 2010).

A maioria dos estudos que utilizam a RMf para investigar as áreas cerebrais envolvidas na tarefa de fluência verbal fonológica são realizados na

língua inglesa. Investigações em outros idiomas, como alemão (Heim *et al.*, 2008), francês (Gauthier *et al.*, 2009) e português (Schaufelberger *et al.*, 2005), são escassos e geralmente com amostra modesta (Heim *et al.*, 2008; Schaufelberger *et al.*, 2005). Devido a esta escassez de investigações, não está claro se a mesma circuitaria cerebral estaria envolvida durante a realização da tarefa de fluência verbal fonológica realizada em outras línguas.

### **1.8 Influência de graus diferentes de dificuldade no funcionamento cerebral durante a realização de tarefas de fluência verbal**

Diferenças no grau de dificuldade de tarefas neuropsicológicas levam ao recrutamento de áreas cerebrais distintas. Just *et al.* (1996), demonstraram maior ativação do córtex temporal lateral superior esquerdo (área de Wernicke) e do giro frontal inferior esquerdo (área de Broca) ao compararem através da RMf as áreas de maior ativação durante a tarefa de compreensão de sentenças com variações de complexidade lingüística. Embora seja com um volume menor de ativação, os autores também encontraram ativação em áreas homólogas do lado direito, demonstrando que a ativação neuronal é particularmente sensível ao grau de dificuldade da tarefa, principalmente no córtex pré-frontal. Um estudo com pacientes bipolares reafirma a importância de áreas do córtex pré-frontal na realização de tarefas com diferentes graus de dificuldade (Curtis *et al.*, 2007).

Ao analisar a ativação cerebral em tarefas de atenção com grau variado de dificuldade através da técnica de RMf, observa-se que com o aumento da dificuldade da tarefa, há aumento de ativação em córtex pré-

frontal dorsolateral esquerdo, córtex temporal posterior bilateral, tálamo e putamem bilateral (Adler *et al.*, 2001). Já, em um estudo de fluência verbal fonológica também através da RMf em 11 voluntários saudáveis, Fu *et al.* (2002), após compararem a área de ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis na língua inglesa, demonstraram que a ativação do cíngulo anterior parece ser maior durante a produção de palavras iniciadas com as letras mais difíceis.

Percebe-se que a maioria dos estudos que utilizam a RMf para analisar as áreas cerebrais de maior ativação durante a tarefa de fluência verbal é realizado na língua inglesa. Até o momento, não foi realizado um estudo para demonstrar se há diferença de ativação cerebral durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis na população falante da língua portuguesa no Brasil e se o resultado é comparável com o resultado em outras línguas, já que dependendo da língua falada, pode haver diferença de desempenho na tarefa de fluência verbal (Paulesu *et al.*, 2000; Dick *et al.*, 2002; Kosmids *et al.*, 2004; Machado *et al.*, 2009). Portanto, é relevante analisar se apesar das possíveis diferenças de desempenho relacionadas à língua, a circuitaria cerebral recrutada seria semelhante durante a tarefa de fluência verbal.

Praticamente não há estudos com RMf para investigar se há variações na circuitaria cerebral envolvida no desempenho da fluência verbal em função da utilização de letras com graus diferentes de dificuldade para produzir palavras em outro idioma, além da língua inglesa (Fu *et al.*, 2002).

Realizamos previamente um estudo piloto preliminar utilizando a técnica de RMf em 9 voluntários saudáveis para avaliarmos as áreas cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com graus diferentes de dificuldade na língua portuguesa (Senhorini, 2005). Observamos a ocorrência de um recrutamento de múltiplas áreas cerebrais durante a produção de palavras, com alguns resultados consistentes com a literatura (Fu *et al.*, 2002), como a maior ativação do giro frontal superior e medial do lado esquerdo nas duas tarefas, giro lingual bilateral apenas durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e maior ativação do cíngulo anterior durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis. Porém, também encontramos resultados que não foram consistentes com a literatura (Fu *et al.*, 2002) por não encontrarmos maior ativação de giro frontal inferior esquerdo (área de Broca) durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis.

Os resultados do nosso estudo acima tiveram que ser interpretados com extrema cautela, visto que não houve poder estatístico suficiente para delinear os padrões de atividade cerebral durante a produção de palavras, em virtude do tamanho limitado da amostra (Senhorini, 2005). Assim sendo, estudos adicionais com amostras ampliadas de voluntários saudáveis são necessários em nosso meio.

### **1.9 Variações do funcionamento cerebral durante o teste de fluência verbal em função do gênero**

A influência do gênero tem sido analisada utilizando a fluência verbal como tarefa de ativação em estudos de neuroimagem funcional (Bell *et al.*, 2006; Halari *et al.*, 2006; Weiss *et al.*, 2003). Estudos utilizando a técnica de RMf têm demonstrado maior ativação cortical nos homens, sendo o córtex pré-frontal dorsolateral, o frontal superior e o parietal inferior bilateral, o tálamo e o cíngulo as áreas mais ativadas nos homens, enquanto nas mulheres as áreas cerebrais com maior ativação descritas são o giro frontal inferior bilateral e o caudado à esquerda (Bell *et al.*, 2006; Halari *et al.*, 2006). Porém, Weiss *et al.* (2003), ao utilizarem a tarefa de fluência verbal como tarefa de ativação durante o exame de RMf sugerem que se a diferença no desempenho do teste de fluência verbal entre os sexos for excluída, não haverá diferença de ativação cerebral.

O único estudo realizado com RMf analisando a diferença de ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras difíceis, não pôde analisar a diferença entre os gêneros por ter sido realizado apenas com homens (Fu *et al.*, 2002). Em nosso estudo anterior de RMf durante desempenho de tarefas de fluência verbal (Senhorini, 2005), ainda que tenham sido recrutados voluntários de ambos os sexos, o tamanho limitado da amostra total (n=9) inviabilizou qualquer investigação sobre diferenças nos padrões de ativação cerebral entre os gêneros.

## **2 OBJETIVOS**

## **2.1 Objetivo Principal**

No presente estudo, pretendeu-se investigar padrões de ativação cerebral em sujeitos saudáveis falantes da língua portuguesa no Brasil durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis e comparar os padrões de engajamento destas áreas cerebrais entre os gêneros.

## **2.2 Objetivos Específicos**

a) Verificar se o desempenho durante a tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa engajaria as mesmas regiões cerebrais envolvidas em estudos anteriores desenvolvidos na língua inglesa.

b) Analisar as áreas cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis em comparação à tarefa controle.

c) Comparar as áreas cerebrais de maior ativação entre os dois níveis de dificuldade.

d) Analisar se as variáveis demográficas (idade, gênero, escolaridade e classificação socioeconômica) influenciam no desempenho durante a realização da tarefa de fluência verbal durante a aquisição de dados de RMf.

e) Verificar se há correlação entre o desempenho durante a produção de palavras e os dados de mudanças de atividade cerebral adquiridos através da RMf.

f) Verificar se há diferença de ativação cortical entre os gêneros.

### **2.3 Hipóteses**

As hipóteses foram:

a) Durante a execução de tarefas de fluência verbal, haverá engajamento de múltiplas áreas cerebrais incluindo córtex pré-frontal inferior esquerdo (área de Broca), cíngulo anterior, neocórtex temporal, ínsula, putamen e cerebelo.

b) Haverá maior atividade funcional em áreas de córtex pré-frontal inferior esquerdo ao produzir palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis.

c) Haverá maior ativação nas regiões do cíngulo anterior durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis.

d) Haverá correlação direta entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e a escolaridade da amostra.

e) Ao se considerar o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica, haverá maior ativação das regiões do cíngulo anterior e do cerebelo.

f) Haverá maior ativação cortical nos homens, principalmente em córtex pré-frontal e cíngulo anterior.

### **3 MATERIAL, SUJEITOS E MÉTODOS**

### **3.1 Aspectos éticos**

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP (HC-FMUSP).

Não foram utilizados remédios ou drogas durante o exame e as imagens do cérebro obtidas não foram utilizadas para outro fim, senão o de estudar o funcionamento cerebral relacionado à resposta dos participantes, pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo. Os sujeitos foram devidamente informados sobre o experimento, recebendo estas informações por escrito e, ao aceitarem participar do estudo, assinaram um termo de consentimento padronizado. Todas as imagens cerebrais foram arquivadas e transferidas entre laboratórios de forma codificada a fim de preservar a identidade dos sujeitos envolvidos.

### **3.2 Desenho experimental**

Este é um estudo de corte transversal que consistiu na avaliação do padrão de ativação cerebral através do exame de RMf em sujeitos normais, para comparar a ativação cerebral durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis e analisar se há diferença de áreas cerebrais com maior ativação entre homens e mulheres.

### **3.3 Seleção de sujeitos**

Foram incluídos no estudo 21 voluntários normais entre 18 e 50 anos, destros e tendo o português do Brasil como primeira língua.

Os voluntários foram convidados a participar do estudo e foram recrutados a partir do banco de dados de controles saudáveis de um projeto epidemiológico realizado na FMUSP, intitulado "Estudo de casos incidentes (primeiro contato com serviços de saúde) de psicoses funcionais no Brasil" (Menezes *et al.*, 2007), aprovado pela Comissão de Ética do Hospital das Clínicas do HC-FMUSP. Não foram usados anúncios para recrutamento de voluntários normais, nem tampouco foram convidados profissionais da área psicológica. Os indivíduos saudáveis identificados pela equipe do estudo epidemiológico eram provenientes de uma região circunscrita da cidade de São Paulo, abrangendo os seguintes bairros: Pinheiros, Alto de Pinheiros, Lapa, Bela Vista, Consolação, Santa Cecília, Casa Verde, Mandaqui e Santana (Menezes *et al.*, 2007).

#### **3.3.1 Critérios de inclusão**

- a) idade entre 18 e 50 anos;
- b) destros, de acordo com inventário estruturado de lateralidade cerebral (Annett, 1970). Este inventário é um questionário estruturado pelo qual se verifica se os sujeitos costumam realizar cada uma entre diversas tarefas simples com a mão direita, esquerda ou ambas;
- c) eficiência intelectual na faixa média.
- d) ter concluído ensino fundamental.

### 3.3.2 Critérios de exclusão

- a) Gravidez.
- b) Voluntários que apresentam contra-indicação ao exame de ressonância magnética, tais como marcapasso, neuroestimulador, clipe intracraniano, implante coclear.
- c) História prévia ou atual de transtornos psiquiátricos, incluindo abuso de substâncias, avaliados através da aplicação de entrevista estruturada Structured Clinical Interview for DSM-IV - Patient Edition (SCID-I/P) (First *et al.*, 1995), por uma psiquiatra treinada, integrante da equipe do orientador.
- d) História prévia ou atual de disfunções neurológicas ou doenças médicas gerais que possam acometer o sistema nervoso central (incluindo epilepsia e traumas cranianos com amnésia pós-traumática).
- e) Uso atual de medicamentos de ação sobre o sistema nervoso central.
- f) Familiar de primeiro grau com diagnóstico de transtorno psiquiátrico maior.

### 3.4 Protocolo de avaliação clínica

Os sujeitos passaram por uma triagem realizada por equipe do Departamento de Medicina Preventiva da FMUSP que, além da anamnese detalhada, incluiu a aplicação do Structured Clinical Interview for DSM-IV – Patient Edition (SCID-I/P) (First *et al.*, 1995), que é uma avaliação psiquiátrica semi-estruturada. A SCID investiga os principais transtornos psiquiátricos descritos no eixo I do DSM-IV, presentes no último mês e/ou ao longo da vida dos pacientes. As questões do SCID podem ter resposta

positiva, negativa ou com apresentação subclínica, possibilitando ao entrevistador verificar a presença de critérios diagnósticos suficientes para os transtornos mentais.

### **3.5 Avaliação cognitiva**

A avaliação cognitiva foi realizada para melhor caracterização da amostra e para possibilitar comparações posteriores com outros experimentos. Foram coletados dados de funções cognitivas envolvidas na tarefa de fluência verbal fonológica como funcionamento intelectual, função atencional, funcionamento executivo e memória de trabalho. Todos os testes foram realizados pela mesma neuropsicóloga da equipe do orientador. A descrição abaixo dos testes aplicados foi baseada na tese de doutorado de Adriana de Mello Ayres, em 2009, neuropsicóloga responsável pela realização dos testes neuropsicológicos.

#### **3.5.1 Funcionamento intelectual**

A medida do potencial intelectual (QI estimado) foi obtida através de dois subtestes da Escala Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI) (Wechsler, 1999):

**a) Subteste de Vocabulário:** que tem como objetivo avaliar a capacidade de generalizar um conceito, baseado no sistema de referência do sujeito, o que revela o nível funcional ou instrumental, ou nível de abstração. É considerada uma ótima medida de inteligência geral e pouco

vulnerável à presença de transtornos mentais (Lezak, 1995; Spreen e Strauss, 1998b).

**b) Subteste de Matrizes de Raciocínio:** que tem como objetivo avaliar o raciocínio abstrato não-verbal.

### **3.5.2 Função atencional**

#### **3.5.2.1 Velocidade de Processamento da Informação**

Esta medida foi obtida através dos seguintes subtestes de atenção (*Short Cognitive Test - SKT*):

**a) Nomeação de Objetos (Short Cognitive Test - SKT)** (Erzigkeit, 2001): Para avaliar a capacidade atencional do indivíduo para nomear objetos, preocupando-se também em memorizá-los, levando em conta a velocidade do processamento da informação.

**b) Nomeação de Números (SKT)** (Erzigkeit, 2001): Aplicado para avaliar a capacidade do sujeito nomear os números apresentados, levando em conta a velocidade de processamento da informação.

**c) Organização dos Blocos Numéricos (SKT)** (Erzigkeit, 2001): Utilizado para avaliar tanto a velocidade de processamento da informação quanto a psicomotora para realizar tarefa recrutando atenção, planejamento e organização.

**d) Recolocação dos Blocos Numéricos (SKT)** (Erzigkeit, 2001): Objetivo de avaliar a velocidade psicomotora.

**e) Nomeação Reversa (SKT)** (Erzigkeit, 2001): Avalia a velocidade de processamento da informação frente à tarefa de controle inibitório. Nesta

prova é apresentada uma folha de papel com seqüências de letras “A” e “B” que devem ser nomeadas uma com o nome da outra, ou seja, a letra “A” deve ser lida como “B” e a “B” como “A”.

### **3.5.2.2 Amplitude atencional**

Para obter uma medida de amplitude atencional foi aplicada a seguinte prova de atenção: **Dígitos Diretos** (Wechsler, 1997). Nesta prova, o examinador deve falar em voz alta uma seqüência de números e solicitar que o sujeito repita-os na mesma ordem em que ouvir. A quantidade de números vai aumentando progressivamente, variando de dois a nove dígitos, e havendo duas tentativas para cada série.

### **3.5.3 Funcionamento executivo**

O funcionamento executivo foi avaliado através da aplicação do teste de fluência verbal fonológica (FAS) (Spreen e Strauss, 1998a), e dos testes de Hayling e Brixton (Burgess e Shallice, 1997).

#### **3.5.3.1 Fluência verbal (Controlled Oral Word Association) (FAS)**

Este teste foi aplicado para avaliar a capacidade do indivíduo manter o foco de atenção, bem como realizar ativamente a busca associativa através do uso de estratégias ou não. Nesta prova, é solicitado que o sujeito diga o maior número possível de palavras iniciadas com as letras “F”, “A” e “S”, sendo dado

um minuto para cada letra. Algumas regras devem ser respeitadas: não devem ser mencionados nomes próprios, como nome de pessoas, de cidade, estado ou país; não podem ser ditas palavras derivadas, como “casa”, “casinha”, “casarão”, “casebre”, “caseiro”, sendo pontuadas apenas uma delas; não é permitida a conjugação de verbos, sendo considerado também, apenas uma.

### 3.5.3.2 Testes de Hayling e Brixton

Para avaliar aspectos das funções executivas foi aplicado o **Teste de Hayling** (Burgess e Shallice, 1997). Um desempenho prejudicado nesta tarefa evidencia um déficit nos denominados “processos executivos”, pois acredita-se que sejam parte do sistema que atua na capacidade supervisora da hierarquia global do processamento cerebral (Shallice, 1988).

Outra prova destinada a avaliar também as funções executivas é o **Teste de Brixton** (Burgess e Shallice, 1997), cujo objetivo é avaliar a capacidade de formação de conceitos ou regras.

### 3.5.4 Memória de trabalho

Para obter uma medida de memória de trabalho foi aplicada a prova de **Dígitos Indiretos** do WMS-III (Wechsler, 1997). Nesta prova o examinador fala em voz alta uma seqüência de números e solicita que o indivíduo repita-a em ordem inversa, ou seja, de trás para frente. A quantidade de números vai aumentando progressivamente, variando de dois a oito dígitos; há duas tentativas para cada série. A prova é interrompida quando há falha em duas seqüências da mesma série.

### **3.6 Princípios gerais do paradigma de fluência verbal usado durante aquisição de imagens de ressonância magnética funcional**

A tarefa de fluência verbal fonológica usada durante a aquisição das imagens de RMf foi elaborada a partir de uma adaptação do teste clássico de fluência verbal fonológica F-A-S (Benton *et al.*, 1983). Esta tarefa envolveu a produção oral de palavras iniciadas com letras apresentadas visualmente, sendo que foram apresentadas letras classificadas previamente como fáceis ou moderadamente difíceis, através de estudo realizado anteriormente (Senhorini *et al.*, 2006).

Foram selecionadas para o presente estudo de RMf as letras P-F-M-C-L-B-T como letras fáceis e as letras N-I-D-R-V-G-A como letras moderadamente difíceis. Já as letras S-E-O foram utilizadas apenas no pré-teste como treinamento para a realização do exame de RMf.

### **3.7 Treinamento para o paradigma de estimulação (fluência verbal)**

Na data do exame de RMf, todos os sujeitos realizaram um pré-teste antes de iniciarem a sessão de aquisição de imagens. Para este pré-teste, utilizou-se um computador portátil que permite a demonstração do teste em condições similares às presentes durante a aquisição de imagens. Inicialmente, a instrução (Anexo A) foi lida ao sujeito, e em seguida foi realizada a simulação do teste no computador portátil, sendo que o voluntário via na tela do computador os estímulos exatamente da forma que seriam vistos durante a aquisição de dados de RMf. Uma letra era apresentada durante 1250 ms, e em seguida, o sujeito tinha o tempo de

2750 ms para produzir uma palavra iniciada com a letra vista há pouco. As letras utilizadas no pré-teste foram S-E-O, por estarem entre as 17 letras classificadas no estudo anterior (Senhorini *et al.*, 2006). No entanto, estas letras não foram utilizadas durante a sessão de RMf.

Assim como na sessão de RMf, as letras se repetiam e eram alternadas com a apresentação da palavra NADA, que deveria simplesmente ser lida em voz alta. Os voluntários eram orientados a sempre tentarem produzir uma palavra e, caso não soubessem nenhuma, deveriam dizer PASSO e evitar ficar em silêncio.

Ao final, caso o sujeito não houvesse compreendido o teste, ou se cometesse erros, ele recebia novamente a explicação e, em seguida, o pré-teste era realizado novamente. Este procedimento era repetido até que o sujeito realmente compreendesse o procedimento de forma completa.

### **3.8 Preparação dos sujeitos para iniciar o exame de RMf**

Após a entrevista com a equipe de enfermagem, os sujeitos trocavam de roupa e era recomendado que o sujeito esvaziasse a bexiga urinária para evitar interferência durante o exame de RMf.

Em seguida, o sujeito sentava na maca e posicionava o fone de ouvido de forma a sentir-se confortável. Então era solicitado que ele deitasse e era feita a checagem da altura do espelho para proporcionar uma visão adequada da tela, posicionada distalmente aos pés do sujeito.

Os sujeitos eram instruídos a não movimentar a cabeça durante a realização do exame e um sistema de contenção leve, caracterizado por

uma fita crepe na testa e almofadas laterais, era aplicado para contribuir na prevenção de movimento durante todo o experimento, propiciando boa imobilização do segmento cefálico, sem causar desconforto.

Em seguida, eram posicionados o microfone e um dispositivo pneumático para comunicação entre o sujeito e o examinador, caso o sujeito necessitasse interromper o exame, e para gravar as palavras produzidas durante o exame de RMf.

A seguir, a mesa era deslocada de forma que o sujeito chegasse ao local onde iria permanecer durante todo o exame (isocentro do magneto) e era realizada a checagem se a visualização das letras na tela continuava correta.

Após apagar as luzes, conferia-se com o sujeito se estava tudo bem (também como forma de averiguar claustrofobia) e o pesquisador saía da sala do magneto para a sala de comando, onde eram preparados os demais instrumentos de interação: computador para apresentação de estímulos, “trigger”, projetor multimídia e caixas de som.

### **3.9 Paradigma de estimulação durante o exame de RMf**

Foram organizados dois blocos como tarefa de interesse (tarefa de fluência verbal) e outro como tarefa-controle, que diferiu da tarefa-alvo somente nas operações mentais de maior interesse para o estudo.

Cada bloco do experimento de RMf durante estimulação mental teve a duração de 28 segundos, dentro do qual foram obtidas 105 imagens do encéfalo. Cada sujeito realizou o experimento em duas fases: a primeira fase para avaliar o padrão de funcionamento cerebral durante a tarefa de

produção de palavras iniciadas com cinco letras fáceis, e a outra fase com 05 letras selecionadas como moderadamente difíceis (Senhorini *et al.*, 2006). Ambas as etapas foram realizadas na mesma sessão experimental. A ordem das letras variou entre os sujeitos da amostra, que foram randomizados para fazer uma ou outra tarefa inicialmente. Como tarefa-controle, foi apresentada visualmente a palavra “NADA” que simplesmente deveria ser lida em voz alta. Cada estímulo (letra ou tarefa-controle) foi apresentado sete vezes, sendo que o estímulo ficava visível por 1250 ms e o sujeito tinha 2750 ms para produzir a palavra.

A apresentação das tarefas seguiu sempre a seguinte ordem: fácil - difícil - nada - fácil - nada - difícil - nada - fácil - difícil - nada - difícil - nada - fácil - difícil - fácil. Embora esta ordem não variasse, foram elaborados 4 modelos diferentes de apresentação, variando apenas as letras, mas a ordem de dificuldade da seqüência permaneceu sempre a mesma.

Artefatos de movimentação devido à articulação das palavras e o efeito de ficar ouvindo o barulho da máquina, têm sido fatores limitantes em estudos de RMf com produção oral de palavras. Para minimizar estes efeitos, neste estudo utilizamos uma fita adesiva para que o sujeito não movimentasse a cabeça, e protetores auriculares para minimizar o efeito do ruído do equipamento de ressonância magnética. Além disso, foi realizada uma aquisição especial *compressed epi* (Hall *et al.*, 1999) que permite aos sujeitos que produzam as palavras apenas durante o período de silêncio do equipamento (Fu *et al.*, 2002). Este procedimento traz vantagens ao experimento: primeiro por permitir que o indivíduo escute a própria voz

evitando, assim, que tenha que falar mais alto, o que facilitaria a movimentação da cabeça; e, segundo, por propiciar ao examinador a possibilidade de avaliar a resposta do sujeito durante ou após o experimento.

Antes de iniciar o teste de fluência verbal, mas já com o sujeito posicionado no equipamento de ressonância magnética, a pesquisadora lia uma versão resumida (Anexo B) da instrução que foi lida em maior detalhe durante o pré-teste descrito acima.

Para a apresentação visual das letras, utilizou-se um projetor multimídia que ficava na sala de comando, conectado ao computador e projetava as imagens através da janela para a tela que ficava na sala do magneto da RM. Esta tela foi feita de um material não ferromagnético (plástico, tubos de policloreto de vinila - PVC, acrílico e papel manteiga) e ficava posicionada na sala do magneto, próxima aos pés do indivíduo.

A comunicação com o indivíduo era realizada através do painel de penetração do aparelho de RM. Este possui três canais: um para o par de fones de ouvido estéreo, outro para o microfone e o terceiro para o botão que o indivíduo segurava em sua mão direita, o qual ele deveria apertar caso quisesse se comunicar com a equipe de avaliação. Todo este painel é feito de material não ferromagnético para que não causem artefato na coleta dos dados do aparelho de ressonância magnética.

As respostas verbais dos sujeitos foram gravadas digitalmente através do programa Cool Edit 2000 (Syntrillium Software Corporation, Phoenix, AZ - EUA).

Os números de acertos na tarefa de fluência verbal foram registrados, assim como a frequência dos seguintes tipos de erros: produzir

antecipadamente as palavras durante a captação das imagens, ou seja, produzir palavras durante o barulho do equipamento; produzir palavras com erros ortográficos, por exemplo: ao produzir uma palavra iniciada com a letra “i”, dizer “hino” ou falar “semana” ao produzir palavra iniciada com a letra “c”; produzir palavras acrescentando um prefixo, por exemplo: para produzir palavra iniciada com a letra “c”, disse “descansar”; falar abreviaturas, como por exemplo: dizer “Ilmo”; falar nomes próprios; repetir palavras mantendo apenas a raiz das palavras, ou seja, flexionar palavras, como “casa”, “casinha”, “casarão”, mudar a conjugação verbal, ou ainda, simplesmente mudar o gênero; não produzir palavras, ficando em silêncio.

### **3.10 Aquisição de imagens de RMf**

As mudanças nos padrões de atividade cerebral durante a realização dos testes de fluência verbal foram avaliadas através da aquisição de imagens T2\* ecoplanar (EPI) de contraste dependente do nível de oxigenação da hemoglobina (contraste BOLD), utilizando equipamento de 1,5 Tesla GE-Signa do Serviço de Ressonância Magnética da Divisão de Diagnóstico por Imagem do Instituto do Coração do HC-FMUSP, equipado com sistema de gradiente para obtenção de imagens ecoplanares. O objetivo das imagens ecoplanares ponderadas em T2 foi contribuir para o melhor ajustamento das imagens funcionais a um modelo padrão de melhor resolução anatômica, facilitando a exportação dos dados para um plano de referência comum - o espaço de Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1988). São imagens com os mesmos artefatos das imagens

funcionais, porém minimizados por uma maior resolução, que possibilita uma transposição de dados com menos erros.

O protocolo de aquisição de imagens seguiu um desenho “em blocos” seqüenciais (desenho A-B-C), alternando a tarefa de fluência verbal com letras fáceis (A), letras moderadamente difíceis (B) e a tarefa controle (C). Foram alternados e randomizados 15 blocos ao todo (A-B-C-A-C-B-C-A-B-C-B-A). Durante cada período de 28 segundos de aquisição de imagens, foram obtidas sete seqüências repetidas de 15 cortes axiais paralelos à linha entre comissura anterior - comissura posterior (CA-CP), com espessura de 7 mm e espaçamento de 0,7 mm, de tal forma que todo o encéfalo fosse incluído no estudo. Foram utilizadas seqüências gradiente-eco, usando-se tempo de resposta (TR) de 4000 ms (*silence gap* 2750 ms), tempo de eco (TE) de 40 ms, matriz de 64X64 pixels, 3,75 x 3,75 mm, campo de visão (FOV) 20 X 20 mm, *flip angle* de 90°, 105 volumes dinâmicos. A utilização desta seqüência permite que os sujeitos produzam as palavras no momento de silêncio do equipamento.

A apresentação dos estímulos foi sincronizada com as etapas do protocolo de aquisição de imagens através da utilização de um “trigger” óptico com pulso de rádio-freqüência (Zurc e Zurc Ltda, São Paulo, SP). O “trigger” programável recebe um sinal especial do aparelho de ressonância magnética que indica quando esta imagem será adquirida, então o “trigger” envia um pulso de sincronização para o computador, através de uma porta Serial, Paralela, USB ou Joystick. Neste computador, um programa executável aguarda este sinal para iniciar a apresentação de estímulos.

Durante a mesma sessão experimental, foi adquirida uma seqüência de RM morfométrica (imagens pesadas em T1) de alta resolução espacial no plano axial de RM estrutural ao longo do cérebro inteiro, a fim de permitir o registro das imagens funcionais sobre a anatomia cerebral de cada indivíduo. Foi utilizada uma seqüência de aquisição axial do tipo SPGR3D com os seguintes parâmetros: 124 cortes com 1,5 mm de espessura, TR= 20s, TE=3s, matriz 256 x 192, FOV= 22cm, *flip angle*= 20°, bem como uma seqüência FLAIR para uma possível identificação de outras co-morbidades com os seguintes parâmetros: 20 cortes de 5 mm de espessura com 2,5 mm de espaçamento, TR= 1000ms, TE= 140ms, IR= 1000ms e FOV= 24cm.

### **3.11 Processamento e análise estatística das imagens**

Na fase de análise dos dados, foram contrastados os padrões de ativação cerebral entre cada tarefa de fluência verbal e a tarefa-controle, e entre as duas tarefas de fluência verbal, comparando-se o sinal das imagens entre os dois blocos executados.

Após a aquisição dos dados, as imagens foram transferidas para um computador com sistema operacional Linux (Debian GNU/Linux), onde seriam armazenadas na sua forma original e posteriormente pós-processadas. Também eram feitas cópias dos dados brutos em disco Magneto Óptico (MO). Em seguida, as imagens foram convertidas do formato específico do equipamento GE para o formato *Analyze*. Depois da conversão, as imagens passaram por um processo de reordenação, pois, como foi descrito acima, os blocos de palavras iniciadas com letras fáceis,

com letras moderadamente difíceis e da tarefa-controle foram apresentadas de forma randomizada (A-B-C-B-A-C-B-C-A). Ao serem reordenadas, as imagens passam a ficar dispostas em uma única longa série de volumes cerebrais, para a posterior análise das variações de sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis, com letras moderadamente difíceis e durante a tarefa-controle.

As imagens adquiridas foram então analisadas através do software XBAM – *Brain Activation Mapping* (Brammer *et al.*, 1997). No pré-processamento, as imagens passam por uma correção de movimento (e realinhamento) e correção por histórico de spin (isto porque quando um sujeito movimentar a cabeça dentro do campo magnético não serão apenas as imagens que agora serão representadas em regiões diferentes, mas a intensidade do sinal também é modulada, ou seja, algumas regiões tornam-se mais brilhantes) e por deformações espaciais para que cada volume cerebral se conforme a um espaço anatômico padronizado, que aproxima as coordenadas do atlas estereotáxico de Talairach e Tournoux (1988). A correção por tempo de aquisição de slices foi efetuada na especificação da curva esperada da resposta hemodinâmica (HRF), inerente à análise de ativação cerebral (*General Linear Model* - GLM).

Um volume 3D proveniente da intensidade média de cada *voxel* de todo experimento foi calculado e usado como modelo. A imagem 3D volumétrica em cada ponto no tempo foi realinhada para este modelo através da combinação de rotações (sobre os eixos x, y e z) e translações (nos eixos x, y e z) que maximizam a correlação entre as intensidades de

imagens da volumetria em questão e o modelo. Após o realinhamento, os dados foram então suavizados espacialmente usando um filtro gaussiano bidimensional de 9 mm para aumentar a razão sinal-ruído das imagens.

A função de resposta hemodinâmica foi modelada por duas funções de Poisson com picos em quatro e oito segundos após o estímulo. Dessa forma, o desenho experimental de cada condição foi convoluído por estas funções. A soma destas duas convoluções que resultou na melhor forma de cada *voxel* foi calculada e computou-se a melhor forma estatística para cada *voxel*. A razão entre a soma dos quadrados dos erros de um modelo tendo somente a constante (média) como variável preditora e a soma dos quadrados dos erros obtidos considerando-se as variáveis predictoras hemodinâmicas. Esta estatística é chamada de “razão da soma dos quadrados” (SSQratio). Um componente do modelo foi especificado para cada condição (letra fácil e letra moderadamente difícil) da tarefa. Para testar a hipótese que os valores observados SSQratio de cada *voxel* foi determinado pelo desenho experimental, a distribuição dos coeficientes do modelo, sob hipótese nula de nenhum efeito experimental, foi então obtida através de permutações repetidas dos dados depois de uma transformação ortogonal no domínio wavelet. Este procedimento visa à incorporação serial dos resíduos do modelo, resultando em testes estatísticos mais robustos. Este sistema de análise possui um excelente controle dos erros tipo I em dados de ressonância magnética funcional em uma grande variedade de equipamentos (Bullmore *et al.*, 2001). Para estender as inferências estatísticas ao nível de grupo, os mapas do SSQratio observados e randomizados foram inicialmente transformados para o espaço padrão de

Talairach e Tournoux (Talairach e Tournoux, 1988). Para identificar os conjuntos (*clusters*) de *voxels* mostrando diferença significativa na resposta BOLD entre as condições, a mediana da SSQratio observada em todos os sujeitos durante cada condição foi calculada a partir dos dados permutados. Os *voxels* ativados em uma das condições (produção de palavras iniciadas com letras fáceis, por exemplo) contra a outra condição (produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis, por exemplo), são reunidos em conjuntos (*clusters*) espacialmente contíguos nas três dimensões espaciais e a soma total da estatística de massa do grupo de *voxels* da SSQratio foi determinada para cada *cluster*. O mesmo procedimento foi repetido para os mapas da mediana da SSQratio obtidos previamente na permutação em cada condição da tarefa, para calcular a estatística de massa do grupo de *voxels* sob hipótese nula. Esta distribuição foi usada para determinar o limiar estatístico para os grupos de *voxels* sob hipótese nula com nível de erro tipo I com  $P < 0,01$  e aplicado para os dados observados para determinar os *clusters* com ativação significativa.

De forma geral, o objetivo fundamental da análise estatística das imagens adquiridas é identificar os *voxels* das imagens que apresentam mudança significativa de resposta hemodinâmica e oxigenação em associação a cada uma das tarefas (fluência verbal com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis) em comparação com a tarefa-controle (repetição da palavra "NADA"). No processo de análise estatística os *voxels* são identificados em termos de coordenadas que se referem à sua localização espacial no cérebro.

A técnica estatística usada é baseada em modelagem através de modelo linear, inferência não paramétrica e análise de covariância (ANCOVA). Utilizou-se um limiar de significância estatística de p-valor de 0,01 ao nível de *voxel* e p-valor de 0,01 ao nível de *cluster*, que possibilitou a visualização das áreas ativadas nas tarefas de fluência verbal, aplicado para cada *voxel* e agrupamento de *voxels* (*cluster*) do volume cerebral no espaço comum num sistema de coordenadas estabelecido (Talairach e Tournoux, 1988). Este procedimento gera mapas que contrastam os padrões de ativação entre condições diferentes em um mesmo grupo (no caso deste experimento, contraste entre o padrão de ativação obtido com as letras fáceis versus letras moderadamente difíceis). Estes mapas de ativação apresentam os grupos de *voxels* espacialmente contíguos nas três dimensões espaciais.

Na comparação direta das condições foi utilizado um modelo linear de análise de variância para as medidas obtidas do efeito BOLD em cada condição para se obter as diferenças significativas entre duas condições do experimento ao limiar estatístico de 0,01 para os *voxels* individualmente e para os focos tridimensionais de ativação. Através de dez permutações entre as condições A (produção de palavra iniciada com letra fácil) e B (produção de palavra iniciada com letra moderadamente difícil) sob a hipótese de que o efeito em cada condição sobre os sujeitos deva-se ao acaso, obtem-se a probabilidade p para cada foco de ativação localizado nos mapas estatísticos: a) efeito da condição A > condição B (contraste positivo) e b) efeito da condição A < condição B (contraste negativo). Assim, os mapas de

efeito BOLD são utilizados para analisar as diferenças entre as condições mais que padronizadas, como SSQratio, F ou t, que podem conter componentes de ruído, crescendo a possibilidade que as diferenças reveladas sejam maiores ao ruído e menores ao sinal (Bullmore *et al.*, 1999).

### **3.12 Análise da correlação comportamental**

A análise de correlação comportamental foi realizada entre o SSQratio de cada indivíduo e os dados comportamentais. O método primeiramente calcula o coeficiente linear de Pearson entre o comportamento observado e o SSQratio e em seguida obtém a distribuição nula dos coeficientes de correlação permutando os dados, corrigidos para comparações múltiplas. Os mapas de *voxel* foram limiarizados para *voxels* e *clusters* em que os coeficientes de correlação foram significativos, em acordo com nível de erro tipo I desejado no nível de *voxel* ou *cluster*.

Nos nossos dados utilizamos um limiar de p-valor de 0,01 ao nível de *voxel* e p-valor também de 0,01 ao nível de *cluster*.

### **3.13 Análise da ativação cerebral relacionada ao gênero**

Para a análise de comparação das áreas cerebrais com aumento de ativação nos dois graus de dificuldade da tarefa entre os gêneros, inicialmente realizamos uma análise de ativação para cada grupo em cada condição. Em seguida, os mapas de ativação foram comparados entre os gêneros (Homem (H) e Mulher (M) e as interações (H>M; M>H) nas duas

condições para detectar diferença entre os *voxels* de maior ativação entre os dois grupos.

Nos nossos dados utilizamos um limiar de p-valor de 0,01 ao nível de *voxel* e p-valor também de 0,01 ao nível de *cluster*.

### **3.14 Análise do desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf**

O desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf foi determinado pelo número de palavras certas que os voluntários produziram. Esta análise foi realizada pela pesquisadora ouvindo a gravação das palavras produzidas pelos voluntários a partir de cada letra durante o exame de RMf, gravadas digitalmente através do programa Cool Edit 2000 (Syntrillium Software Corporation, Phoenix, AZ - EUA). Foram determinadas como erradas as palavras repetidas, os nomes próprios, as palavras derivadas como “casa”, “casinha”, “casarão” ou diferentes entre si pela conjugação verbal e palavras estrangeiras que não constem do Dicionário Aurélio.

### **3.15 Análise da correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e os testes neuropsicológicos**

Os resultados dos testes neuropsicológicos foram fornecidos em planilha SPSS pela neuropsicóloga Dr<sup>a</sup>. Adriana de Mello Ayres, responsável pela aplicação dos testes.

Para a análise de correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf e o domínio cognitivo, foram utilizados os dados neuropsicológicos seguintes: QI estimado, Dígitos Diretos, SKT para atenção, FAS (fluência verbal fonológica), teste de Hayling, teste de Brixton e Dígitos Indiretos.

## **4 RESULTADOS**

#### 4.1 Casuística

Foram incluídos no estudo 21 voluntários (12 do sexo masculino), todos destes (Figura 1).

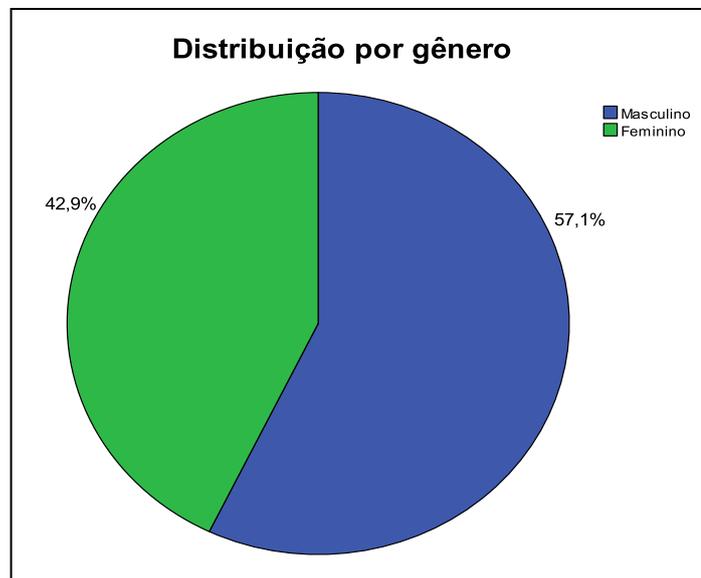
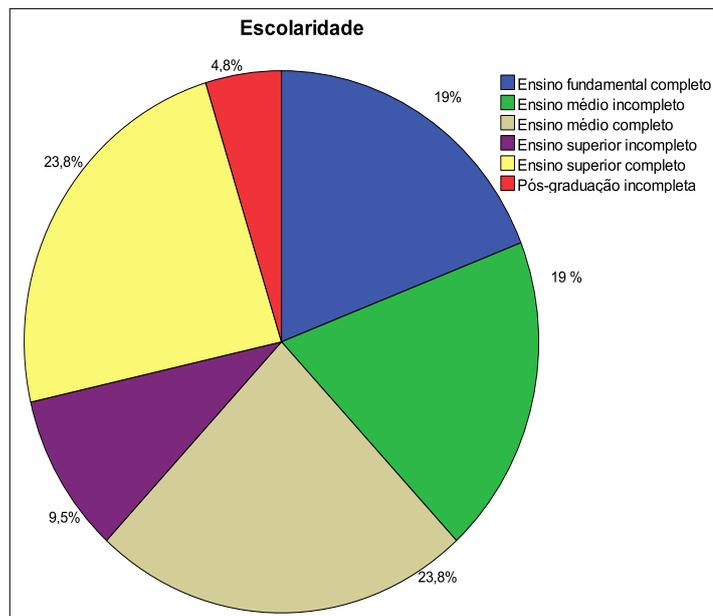


Figura 1 - Distribuição percentual da amostra por gênero

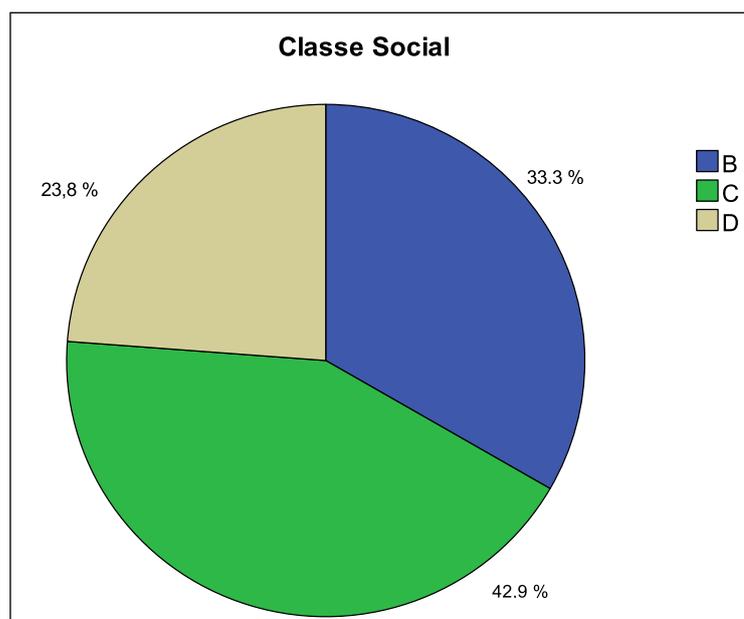
A idade média da amostra foi de 30,9 anos, variando de 20 a 44 anos.

O nível de escolaridade variou de fundamental completo (oito anos de escolaridade) até pós-graduação incompleta. Voluntários que completaram ensino fundamental completo foram 13. Com ensino médio incompleto foram quatro e completo foram cinco. Acima do ensino médio foram sete pessoas, sendo dois com ensino superior incompleto, cinco com ensino superior completo e um com pós-graduação incompleta (Figura 2).



**Figura 2 - Distribuição percentual da amostra por escolaridade**

O nível sócio-econômico classificado conforme os critérios da ABIPEME foi de nenhum indivíduo nas classes A e E, sete indivíduos na classe B, nove indivíduos na classe C e cinco indivíduos na classe D (Figura 3).



**Figura 3 - Distribuição percentual da amostra por nível sócio-econômico**

A análise de correlação entre as variáveis idade, sexo, escolaridade e classificação sócio-econômica, mostrou correlação negativa entre escolaridade e classificação sócio-econômica ( $R = -0,523$ ;  $p = 0,008$ ).

Houve evidência de diferença de médias entre gênero e classificação sócio-econômica ( $Z = -2,206$ ;  $p = 0,027$ ), mas não houve esta evidência de diferença de médias de idade ( $Z = -0,071$ ;  $p = 0,943$ ) e de escolaridade ( $Z = -0,974$ ;  $p = 0,330$ ) entre os sexos (Tabela 1).

**Tabela 1 - Valores das variáveis demográficas por gênero**

Gênero	N	Idade*	Escolaridade*	Classificação sócio-econômica*
Masculino	12	31 ( $\pm 5,44$ )	12,41 ( $\pm 3,29$ )	2,58 ( $\pm 0,67$ )
Feminino	9	30,78 ( $\pm 9,29$ )	10,89 ( $\pm 3,14$ )	3,33 ( $\pm 0,71$ )
<b>Total</b>	21	30,9 ( $\pm 7,13$ )	11,76 ( $\pm 3,24$ )	2,90 ( $\pm 0,77$ )

\* Média (desvio padrão)

#### 4.2 Resultados dos testes neuropsicológicos

Todos os sujeitos da amostra ( $N = 21$ ) realizaram a avaliação da eficiência intelectual, sendo o coeficiente intelectual estimado obtido através do teste WASI (Tabela 2).

**Tabela 2 - Resultados obtidos através do teste WASI para obtenção do coeficiente intelectual estimado da amostra**

Testes Neuropsicológicos	Média (DP)
Subtestes para QI estimado	
Vocabulário	51,10 ( $\pm 13,33$ )
Matrizes Raciocínio	25,33 ( $\pm 7,59$ )
<b>QI estimado</b>	<b>94,67 (<math>\pm 17,17</math>)</b>

Abreviaturas: QI= Coeficiente Intelectual; DP= Desvio padrão

Os demais testes neuropsicológicos utilizados para avaliar a função atencional, as funções executivas e a memória de trabalho, foram realizados por 14 voluntários da amostra. Os demais voluntários não retornaram para concluir os testes. Os resultados dos testes neuropsicológicos foram fornecidos em planilha SPSS pela neuropsicóloga Adriana de Mello Ayres responsável pela aplicação e interpretação destes resultados (Tabela 3).

**Tabela 3 - Resultados obtidos através da realização de testes neuropsicológicos para avaliar a função atencional, funções executivas e a memória de trabalho**

<b>Função avaliada</b>	<b>Testes Neuropsicológicos</b>	<b>Média (DP)</b>
<b>Função atencional</b>	Escore atencional (SKT)	1,64 (± 2,47)
	Dígitos Diretos	8,86 (± 2,67)
	Fluência verbal (FAS)	43,57 (± 12,3)
<b>Funções executivas</b>	Hayling total	13,85 (± 4,06)
	Brixton total	4,14 (± 1,40)
<b>Memória de trabalho</b>	Dígitos Indiretos	5,50 (± 2,07)

Abreviaturas: SKT= Short Cognitive Test; DP= Desvio padrão

#### **4.3 Análise do desempenho nas tarefas de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf**

Durante a tarefa de produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis, os erros cometidos pelos sujeitos foram os seguintes:

- Produzir antecipadamente as palavras durante a captação das imagens, ou seja, produzir palavras durante o barulho do equipamento.
- Produzir palavras com erros ortográficos, por exemplo: ao produzir uma palavra iniciada com a letra “i”, dizer “hino” ou falar “semana” ao produzir palavra iniciada com a letra “c”.

- Produzir palavras acrescentando um prefixo, por exemplo: para produzir palavra iniciada com a letra “c”, disse “descansar”.
- Falar abreviatura, como por exemplo: dizer “Ilmo”.
- Falar nomes próprios.
- Repetir palavras que mantêm apenas a raiz das palavras, ou seja, derivar palavras, como “casa”, “casinha”, “casarão”, mudar a conjugação verbal, ou ainda, simplesmente mudar o gênero.
- Não produzir palavras, ficar em silêncio.
- Dizer “PASSO”.

Na análise de desempenho dos sujeitos durante a realização das tarefas de fluência verbal fonológica, observa-se diferença estatisticamente significativa na quantidade total de erros durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis (teste t pareado,  $t = -4.81$ ;  $p < 0,001$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4 - Análise do desempenho da amostra durante a realização das tarefas de fluência verbal fonológica**

	<b>Palavras iniciadas com letras fáceis e difíceis Média (DP)</b>	<b>Palavras iniciadas com letras fáceis Média (DP)</b>	<b>Palavras iniciadas com letras difíceis Média (DP)</b>	<b>p fácil versus difícil</b>
<b>Total de erros</b>	19,52 ( $\pm$ 14,01) <sup>a</sup>	7,67 ( $\pm$ 7,76) <sup>a</sup>	11,86 ( $\pm$ 6,78) <sup>a</sup>	$p < 0,001$

Abreviaturas: DP= Desvio padrão

<sup>a</sup> Média da quantidade de vezes que os sujeitos ficaram em silêncio, falaram durante a aquisição das imagens, falaram PASSO, ou produziram palavra considerada errada.

Não houve correlação entre as variáveis demográficas (idade, escolaridade, gênero e classificação socioeconômica) e a quantidade de erros durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis (Tabela 5).

**Tabela 5 - Correlação das variáveis demográficas da amostra e o desempenho durante a realização das tarefas de fluência verbal fonológica**

		Idade <sup>a</sup>	Gênero <sup>b</sup>	Escolaridade <sup>a</sup>	Classificação sócioeconômica <sup>c</sup>
<b>Palavras iniciadas com letras fáceis e difíceis</b>	Coef. da correlação	-0,022	-1,031	-0,290	0,239
	p-valor	0,923	0,302	0,202	0,887
<b>Palavras iniciadas com letras fáceis</b>	Coef. da correlação	-0,009	-1,070	-0,269	0,072
	p-valor	0,970	0,285	0,238	0,965
<b>Palavras iniciadas com letras difíceis</b>	Coef. da correlação	-0,031	-1,104	-0,315	0,829
	p-valor	0,893	0,270	0,164	0,661

Testes não paramétricos aplicados:

a - Spearman

b - Teste U de Mann-Whitney

c - Teste Kruskal-Wallis

Coef. = Coeficiente

Ao analisar a correlação entre os tipos de erros cometidos e os graus de dificuldade para produzir palavras, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas no erro “Passo”, com maior número deste erro durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis, com  $p=0,001$  (Tabela 6).

**Tabela 6 - Análise dos diferentes tipos de erros cometidos pelos sujeitos ao produzirem as palavras durante a aquisição de imagens de RMf**

	Palavras iniciadas com letras fáceis e difíceis Média (DP)	Palavras iniciadas com letras fáceis Média (DP)	Palavras iniciadas com letras difíceis Média (DP)	P fácil versus difícil
<b>Total de erros</b>	19,52 (± 14,01) <sup>a</sup>	7,67 (± 7,76) <sup>a</sup>	11,86 (± 6,78) <sup>a</sup>	p<0,001
<b>Falar antecipadamente</b>	0,62 (± 1,83)	0,43 (± 1,53)	0,19 (± 0,51)	p=0,705
<b>Errar a ortografia</b>	0,52 (± 0,75)	0,19 (± 0,40)	0,38 (± 0,66)	p=0,234
<b>Acrescentar prefixo</b>	0,05 (± 0,22)	0,05 (± 0,22)	0,00 (± 0,00)	p=0,317
<b>Abreviatura</b>	0,09 (± 0,44)	0,00 (± 0,00)	0,04 (± 0,22)	p=0,317
<b>Nome próprio</b>	0,90 (± 1,09)	0,28 (± 0,46)	0,62 (± 0,97)	p=0,163
<b>Flexionar palavras</b>	0,76 (± 1,26)	0,43 (± 0,60)	0,33 (± 0,79)	p=0,480
<b>Repetir palavra</b>	0,52 (± 0,81)	0,14 (± 0,36)	0,38 (± 0,74)	p=0,206
<b>Ficar em silêncio</b>	1,95 (± 4,05)	0,81 (± 2,18)	1,14 (± 2,01)	p=0,176
<b>Dizer Passo</b>	13,57 (± 10,81)	5,14 (± 5,56)	8,43 (± 5,74)	p=0,001

Abreviaturas: DP= Desvio padrão;

<sup>a</sup> Média da quantidade de vezes que os sujeitos ficaram em silêncio, falaram durante a aquisição das imagens, falaram PASSO, ou produziram palavra considerada errada

#### 4.4 Análise da correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e os testes neuropsicológicos

O desempenho dos sujeitos na tarefa de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf teve correlação estatisticamente significativa com o com os resultados nos testes dígitos diretos, FAS e dígitos indiretos independente do grau de dificuldade da letra (Tabela 7). Não houve correlação estatisticamente significativa entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante a captação de imagens e os resultados de QI estimado, subtestes SKT para atenção, teste de Hayling e de Brixton ( $p < 0,05$ ) (Tabela 7).

**Tabela 7 - Correlação entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica e a funções cognitivas**

		Desempenho na condição fácil e na difícil		Desempenho na condição fácil		Desempenho na condição difícil	
		Coefficiente da correlação	p valor	Coefficiente da correlação	p valor	Coefficiente da correlação	p valor
<b>Função intelectual</b>	QI	-0,307	0,176	-0,325	0,150	-0,298	0,190
<b>Função atencional</b>	SKT	-0,169	0,564	-0,295	0,306	-0,162	0,580
	DD	0,598*	0,024	0,707	0,005	0,546*	0,043
	F A S	0,770**	0,001	0,692	0,006	0,737**	0,003
<b>Função executiva</b>	Hayling	0,221	0,469	0,176	0,565	0,227	0,455
	Brixton	-0,309	0,283	-0,309	0,283	-0,415	0,141
<b>Memória de trabalho</b>	DI	-0,654*	0,011	-0,778**	0,001	-0,578*	0,031

Abreviaturas: QI - Coeficiente intelectual estimado; SKT - Short Cognitive Test; DD - Teste Dígitos Diretos; FAS - Teste de fluência verbal fonológica; DI - Teste Dígitos Indiretos

\* A correlação é significativa ao nível de  $p < 0,05$ .

\*\* A correlação é significativa ao nível de  $p < 0,01$ .

#### **4.5 Resultado da análise das mudanças de sinal BOLD durante o exame de RMf**

Os resultados da RMf foram subdivididos por análise das áreas cerebrais de maior ativação entre:

- produção de palavras iniciadas com letras fáceis X tarefa controle;
- produção de palavras iniciadas com letras difíceis X tarefa controle;
- produção de palavras iniciadas com letras fáceis X com letras difíceis;
- dados comportamentais durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras difíceis;
- produção de palavras entre os gêneros.

##### **4.5.1 Análise das áreas cerebrais com aumento de ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis**

As áreas cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação com a tarefa controle estão listadas na Tabela 8 apresentando a localização anatômica e o número de *voxels* ativados. Pode-se observar extensa ativação de córtex pré-frontal esquerdo, frontal bilateral, cerebelo direito e ativação menor de córtex temporal, ínsula e tálamo bilaterais e cerebelo esquerdo (Figura 4).

**Tabela 8 - Regiões cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação com a tarefa controle (análise de grupo baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
Giro frontal inferior (Área de Broca)	E	44	-40	7	26	70
Giro frontal inferior	E	45	-36	11	20	41
Córtex pré-frontal dorsolateral	E	9	-32	19	31	64
Giro pré-central	E	4	-47	-11	48	26
Giro pós-central	E	1	-36	-30	37	48
Giro frontal medial	D	6	4	-4	53	50
Giro frontal medial	E	32	-11	41	-7	22
Giro frontal superior	E	32	-14	37	31	7
Cíngulo anterior	D	24	0	11	31	42
Cíngulo anterior	E	24	-4	15	42	35
Giro temporal superior	E	22	-47	-37	9	15
Giro temporal superior	D	38	36	19	-24	5
Giro temporal médio	D	21	0	-7	-29	33
Giro temporal inferior	D	20	22	-22	-35	7
Giro fusiforme	E	20	-40	-41	-18	4
Giro parahipocampal	D	66	25	-41	4	34
Giro parahipocampal	E	37	-40	-37	-13	41
Ínsula	D	72	29	19	9	25
Ínsula	E	72	-29	15	-2	95
Tálamo	D	67	4	-30	4	124
Tálamo	E	67	-7	-7	15	197
Cerebelo	D	71	11	-37	-13	202
Cerebelo	E	71	-4	-56	-2	4

Abreviaturas: D= direito; E= esquerdo.

<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificados *clusters* de aumento de atividade durante a tarefa de fluência.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.

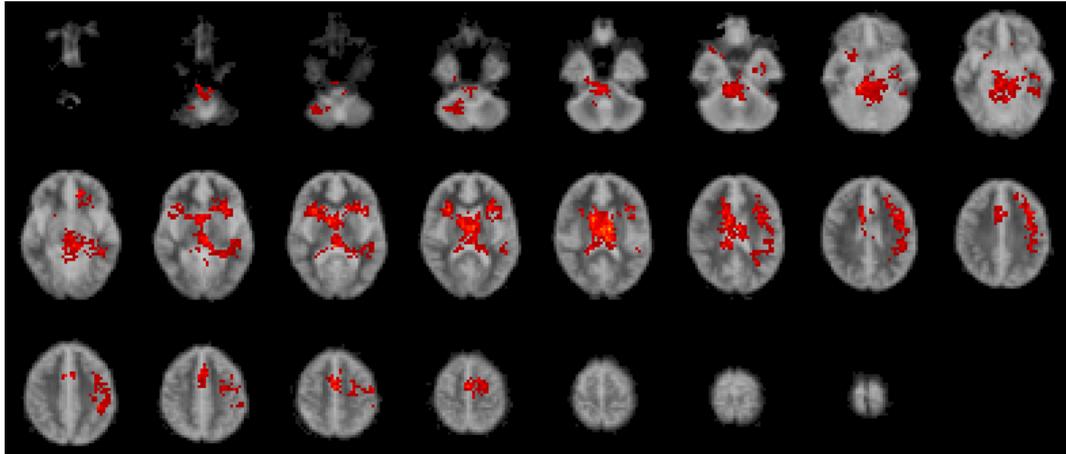


Figura 4 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em *cluster* durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação à tarefa controle. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD na condição fácil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$ . Esta figura está na convenção radiológica, ou seja, o lado direito corresponde ao lado esquerdo do cérebro (assim como todas as demais figuras apresentadas neste estudo)

#### 4.5.2 Análise das áreas cerebrais com aumento de ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis

Durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis em comparação com a tarefa controle, notou-se maior ativação de córtex pré-frontal esquerdo, cíngulo anterior, ínsula e tálamo bilateralmente (Tabela 9, Figura 5).

**Tabela 9 - Regiões cerebrais de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis em comparação com a tarefa controle (análise de grupo baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

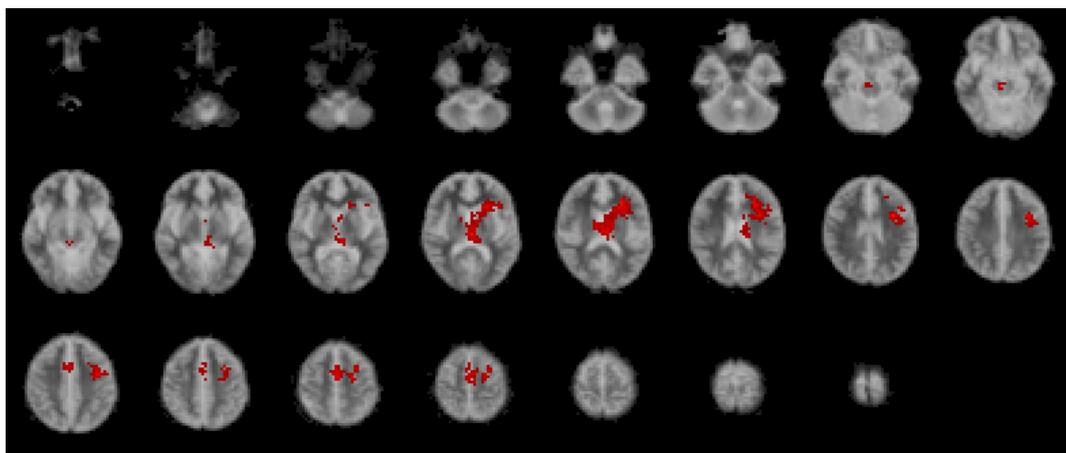
Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
Giro frontal inferior (Área de Broca)	E	44	-29	7	26	19
Giro frontal inferior (Área de Broca)	E	45	-40	22	4	2
Córtex pré-frontal dorsolateral	E	9	-25	11	42	17
Giro frontal medial	D	6	4	0	53	42
Cíngulo anterior	D	24	4	11	37	37
Cíngulo anterior	E	24	-32	4	31	68
Cabeça do caudado	E	68	-14	22	4	143
Tálamo	D	67	0	-19	9	72
Tálamo	E	67	-11	-22	20	31
Putamen	D	69	14	0	9	2
Insula	E	72	-36	-4	20	1

Abreviaturas: D= direito; E= esquerdo.

<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificados *clusters* de aumento de atividade durante a tarefa de fluência.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.



**Figura 5 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em *cluster* durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis em comparação à tarefa controle. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD na condição difícil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$**

#### 4.5.3 Análise das áreas cerebrais com aumento de ativação na comparação entre a tarefa de produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras difíceis

Na comparação direta entre a tarefa de fluência verbal com letras fáceis versus letras moderadamente difíceis notou-se maior ativação cerebelar (Tabela 10, Figura 6).

**Tabela 10 - Áreas de maior ativação ao se produzir palavras iniciadas com as letras fáceis comparando-se à produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis (análise de grupo baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

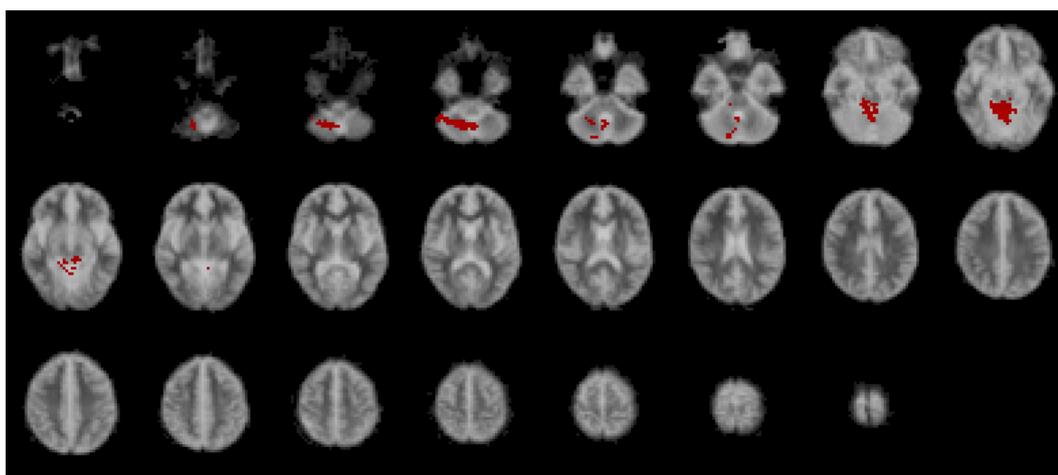
Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
Cerebelo	D	71	0	-52	-13	151
Cerebelo	E	71	-4	-56	-18	40

Abreviaturas: D= direito; E= esquerdo.

<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificados *clusters* de aumento de atividade durante a tarefa de fluência.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.



**Figura 6 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em *cluster* durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis em comparação com as áreas de maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD na condição fácil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$**

Durante a produção de palavras iniciadas com as letras moderadamente difíceis não foram encontradas áreas cerebrais com aumento de ativação ao se comparar diretamente com os padrões de ativação cerebral durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis.

#### **4.5.4 Análise da correlação entre dados comportamentais e mudanças de sinal BOLD durante o exame de RMf**

A análise de correlação entre o desempenho comportamental mensurado pela quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis mostrou correlação positiva em: giro temporal médio, hipocampo, ínsula e putamen à esquerda e giro frontal medial à direita (Figura 7). Foram também identificados focos de correlação negativa em pré-cúneo e cerebelo à direita (Figura 9), listadas na Tabela 11.

**Tabela 11 - Correlações positivas e negativas entre a quantidade de erros cometidos e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis (análise de grupo baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

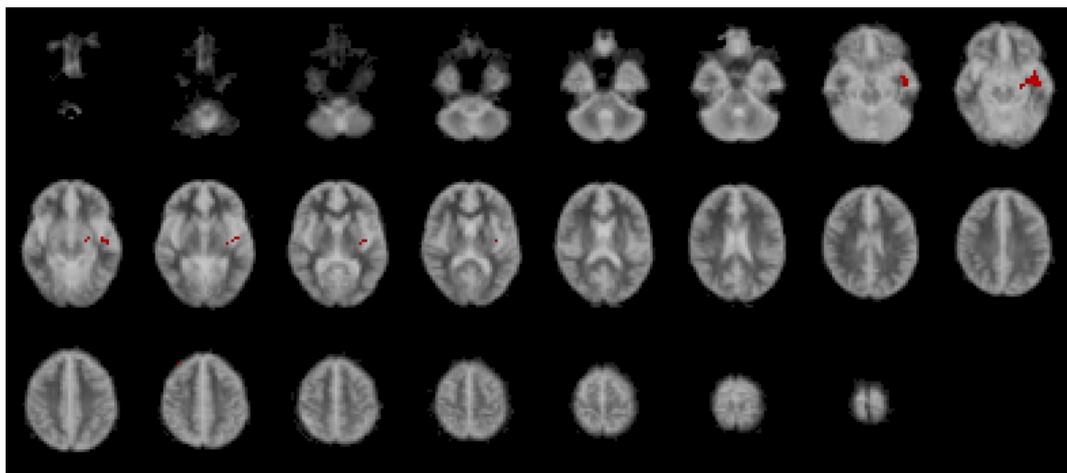
Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
<b>Correlação positiva</b>						
Córtex pré-frontal dorsolateral	D	8	40	37	42	3
Giro temporal médio	E	21	-43	-11	-7	5
Hipocampo	E	66	-40	-11	-13	30
Insula	E	13	-43	-7	-2	6
Putamen	E	69	-29	-15	4	4
<b>Correlação negativa</b>						
Pré-cúneo	D	7	14	-67	42	9
Cerebelo	D	71	32	-56	-40	6

Abreviaturas: D= direito; E= esquerdo.

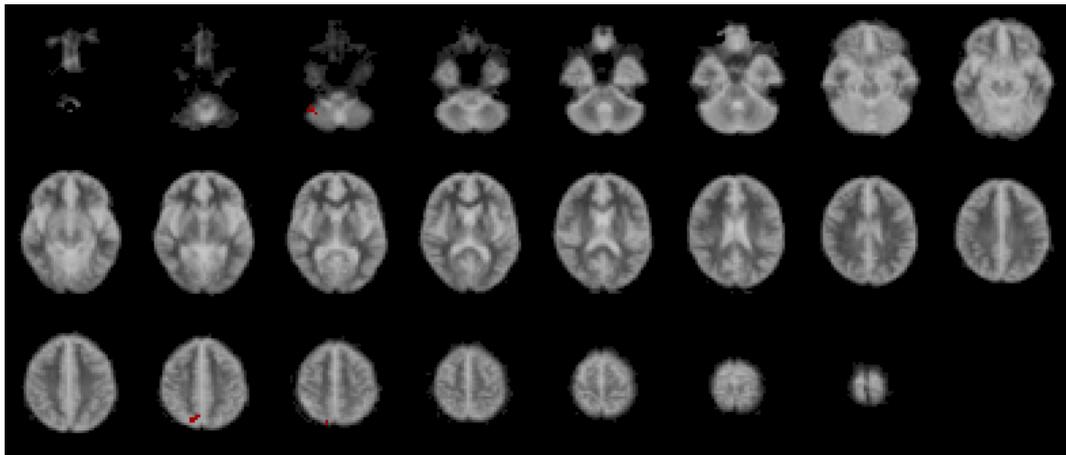
<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificadas correlações positivas e negativas entre a quantidade de erros cometidos e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.



**Figura 7 - Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis. As áreas mostradas em vermelho representam as áreas com correlação positiva no giro temporal médio, hipocampo, ínsula e putamen à esquerda e giro frontal medial à direita. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$**



**Figura 8 -** Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis. As áreas mostradas em vermelho representam as áreas com correlação negativa no pré-cúneo e cerebelo à direita. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$

A análise de correlação entre o desempenho comportamental mensurado pela quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis mostrou correlação positiva em: giro temporal médio à direita e córtex pré-frontal ventrolateral, giro temporal médio e cíngulo anterior à esquerda (Figura 9). Foram também identificados focos de correlação negativa em: giro fusiforme, giro temporal superior, giro pré-central, giro pós-central inferior, giro supramarginal, ínsula e cerebelo, todos à direita (Figura 10), listadas na Tabela 12.

**Tabela 12 - Correlações positivas e negativas entre a quantidade de erros cometidos e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis (análise de grupo baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

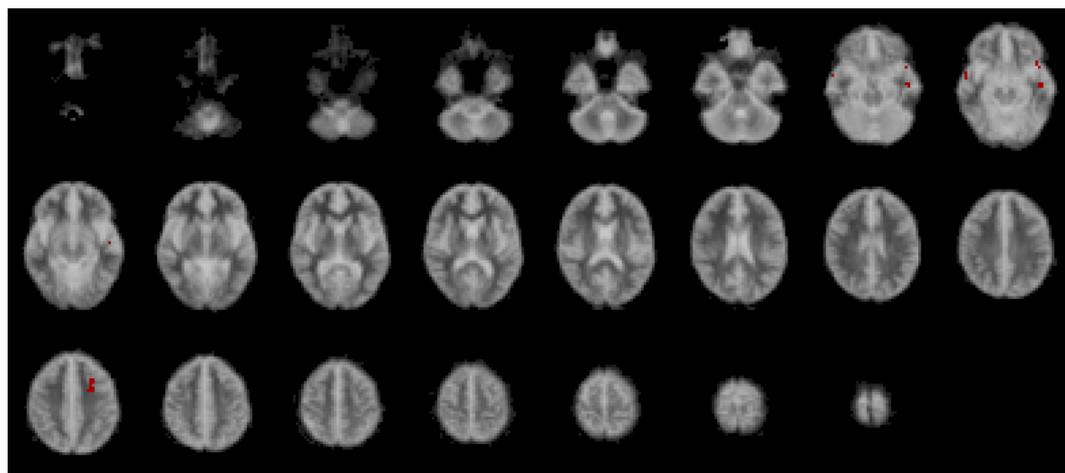
Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
<b>Correlação positiva</b>						
Giro temporal superior	E	38	-43	11	-13	4
Giro temporal médio	D	21	54	0	-13	4
Giro temporal médio	E	21	-47	-15	-13	8
Cíngulo anterior	E	24	-22	4	37	10
<b>Correlação negativa</b>						
Giro pré-central	D	1	58	-11	26	10
Giro pós-central inferior	D	40	40	-22	31	16
Giro temporal superior	D	22	54	-33	15	2
Giro fusiforme	D	37	43	-52	-18	2
Ínsula	D	42	51	-37	20	31
Cerebelo	D	71	32	-67	-24	59

Abreviaturas: D= direito; E= esquerdo.

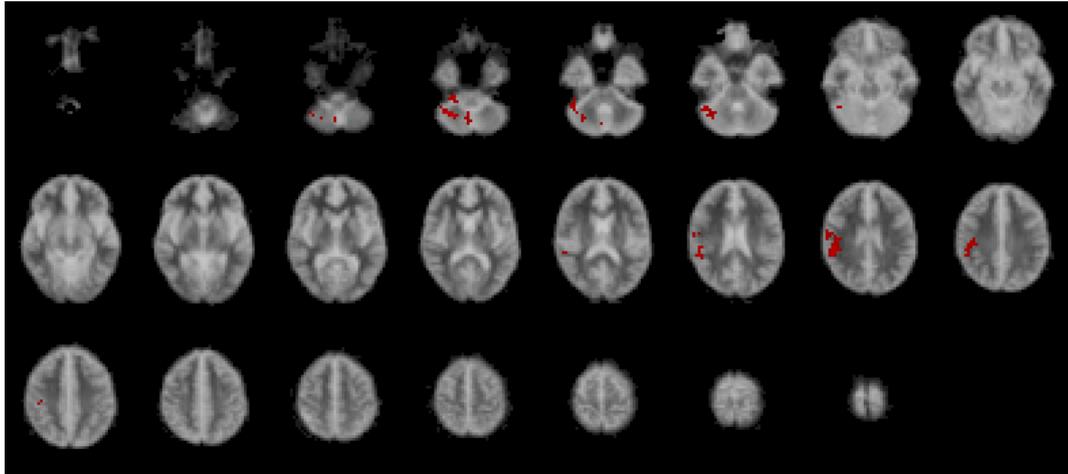
<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificadas correlações positivas e negativas entre a quantidade de erros cometidos e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.



**Figura 9** Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. As áreas mostradas em vermelho representam as áreas com correlação positiva no giro temporal médio à direita e no córtex pré-frontal ventrolateral, giro temporal médio e cíngulo anterior à esquerda. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$



**Figura 10** Imagens da análise de correlação da quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis mostrou correlação negativa no giro fusiforme, giro temporal superior, giro pré-central, giro pós-central inferior, giro supramarginal, ínsula e cerebelo, todos à direita. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$

#### 4.5.5 Análise da ativação cerebral relacionada ao gênero

Ao se comparar as áreas cerebrais de maior ativação nos homens e nas mulheres e os graus de dificuldade, observou-se que durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis não houve diferença de áreas cerebrais de maior ativação entre os gêneros. Já, durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis, as mulheres apresentaram maior ativação cerebral que os homens (Tabela 13 e Figura 11).

**Tabela 13 - Áreas de maior ativação nas mulheres (em comparação aos homens) ao se produzir palavras iniciadas com as letras moderadamente difíceis (análise de grupo baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

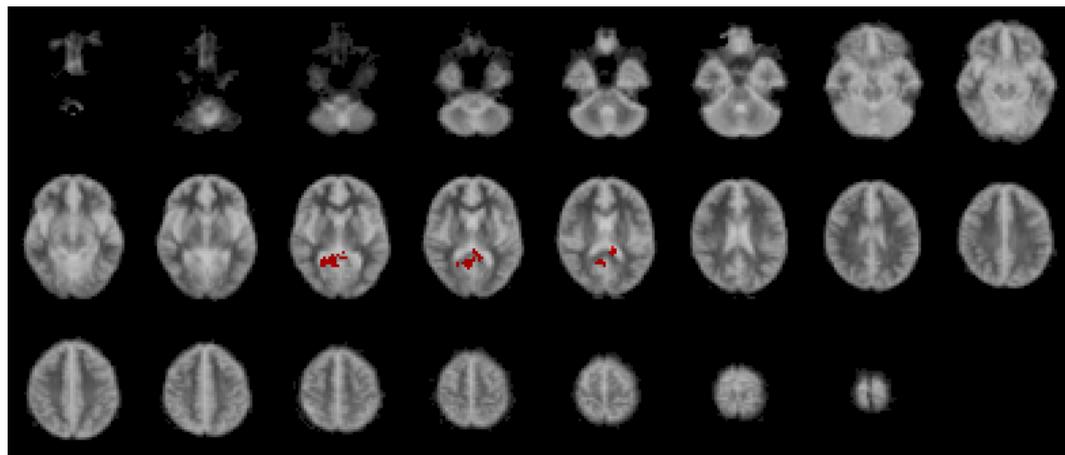
Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
Cíngulo posterior	D	30	4	-56	9	30
Giro lingual	D	18	11	-56	4	23

Abreviatura: D= direito.

<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificados *clusters* de aumento de atividade durante a tarefa de fluência.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.



**Figura 11 - Mapas de ativação da análise de grupo baseada em *cluster* durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis nas mulheres em comparação aos homens. As áreas mostradas em vermelho representam áreas de aumento de sinal BOLD nas mulheres na condição difícil. O limiar estatístico desta análise foi de  $p < 0,01$**

A interação entre os gêneros e os graus de dificuldade mostrou interação positiva no córtex pré-frontal dorsolateral e cíngulo anterior à direita - ANOVA 2X2 baseada em *cluster*,  $p < 0,01$  (Tabela 14 e Figura 12) e interação negativa no giro fusiforme e giro temporal médio à direita e giro pós-central, lobo parietal inferior e pré-cúneo à esquerda (Tabela 14 e Figura

13). Estes resultados indicaram que há influência do gênero nas áreas cerebrais de maior ativação de acordo com o grau de dificuldade para a produção de palavras.

**Tabela 14 - Interação positiva e negativa entre os gêneros e os graus de dificuldade (ANOVA 2X2 - baseada em *cluster*,  $p < 0,01$ )**

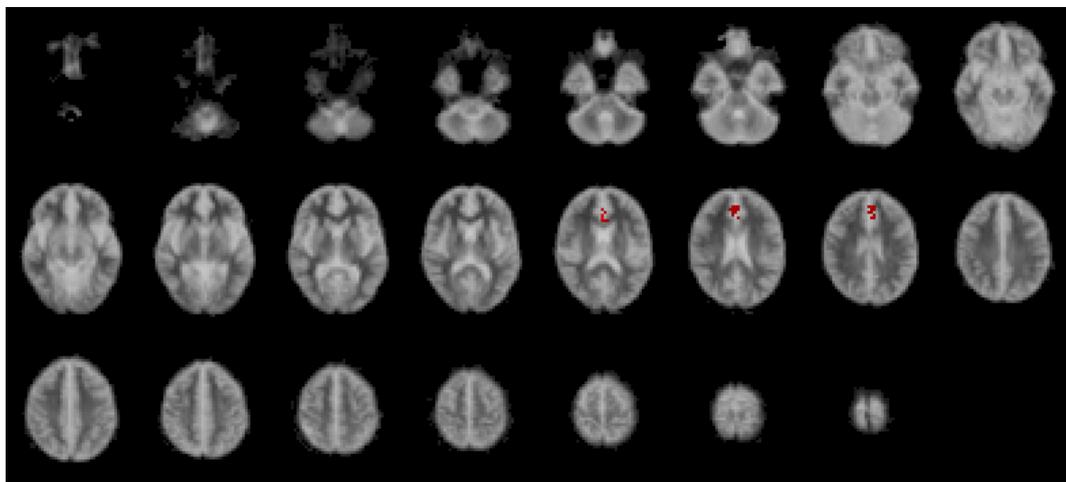
Região cerebral <sup>a</sup>	Hemisfério	Área de Brodman	Coordenadas de Talairach <sup>b</sup>			Tamanho do <i>cluster</i> <sup>c</sup>
			X	Y	Z	
<b>Interação positiva</b>						
Córtex pré-frontal dorsolateral	D	9	0	41	26	10
Cíngulo anterior	D	24	7	33	20	18
<b>Interação negativa</b>						
Giro pós-central	E	4	-47	-30	37	23
Giro fusiforme	D	37	47	-37	-13	8
Giro temporal médio	D	22	51	-37	4	16
Pré-cúneo	E	7	-29	-48	48	13
Cerebelo	D	71	0	-44	-18	26
Cerebelo	E	71	-4	-48	-24	4

Abreviaturas: D= direito; E= esquerdo.

<sup>a</sup> Regiões cerebrais nas quais foram identificados *clusters* de aumento de atividade durante a tarefa de fluência.

<sup>b</sup> Coordenadas do *voxel* de maior significância estatística na região, de acordo com o atlas de Talairach e Tournoux (1988).

<sup>c</sup> Número total de *voxels* contíguos em cada *cluster*.



**Figura 12** Imagens da interação positiva entre os gêneros e os graus de dificuldade - ANOVA 2X2 baseada em *cluster*  $p < 0,01$

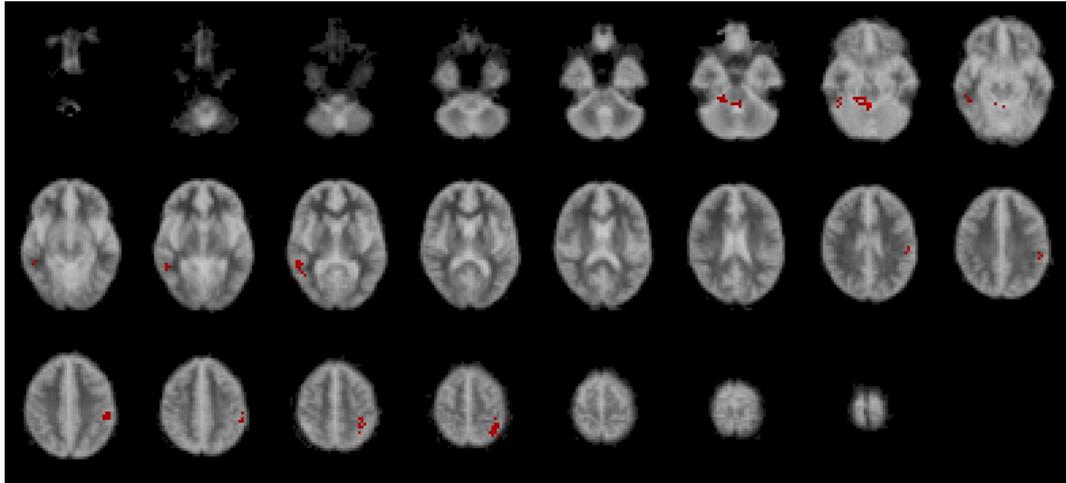


Figura 13 - Imagens da interação negativa entre os gêneros e os graus de dificuldade - ANOVA 2X2 baseada em *cluster*  $p < 0,01$

A interação do cíngulo anterior com gêneros e os graus de dificuldade da tarefa de fluência verbal fonológica é ilustrada na Figura 14.

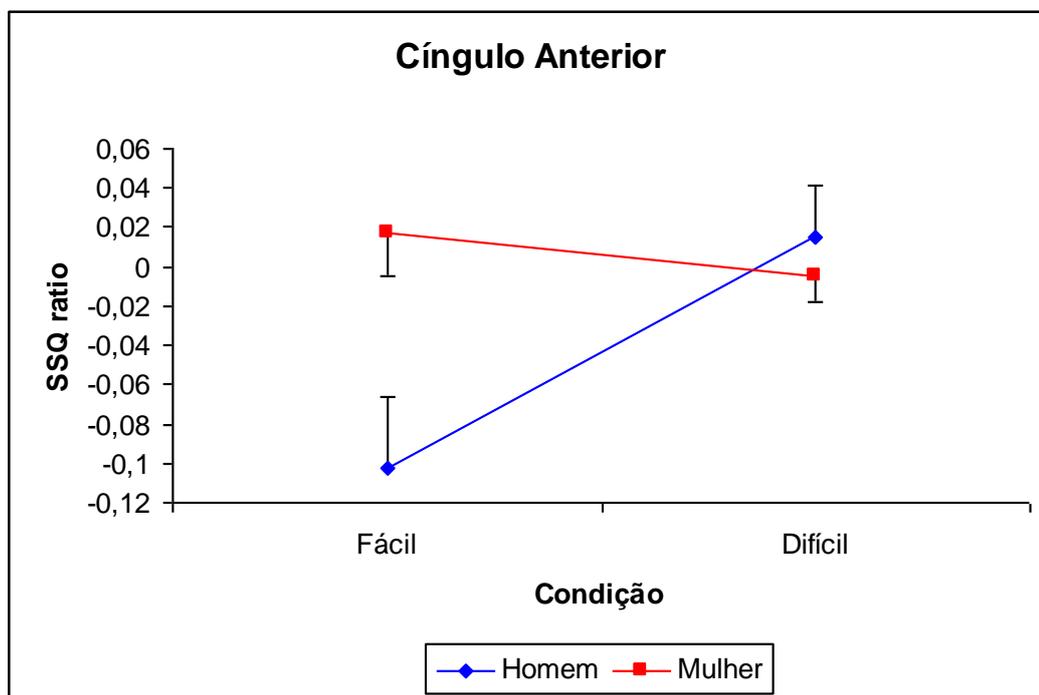


Figura 14 - Interação do cíngulo anterior com gêneros e graus de dificuldade da tarefa de fluência verbal fonológica, demonstrando aumento do engajamento do cíngulo anterior nos homens durante a condição de letras difíceis

## **5 DISCUSSÃO**

Até onde vai o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a utilizar a RMf para investigar a circuitaria cerebral envolvida durante o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica realizado em idioma diferente do inglês utilizando letras com graus variados de dificuldade para produzir palavras. Estudos recentes com a técnica de RMf têm demonstrado a importância de considerar o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante a análise das áreas cerebrais com aumento de ativação (Weiss *et al.*, 2003; Gauthier *et al.*, 2009).

### **5.1 Considerações metodológicas**

O tamanho aumentado da amostra proporcionou imagens cerebrais dependentes do sinal BOLD com áreas de maior ativação comparáveis a literatura de neuroimagem (Fu *et al.*, 2002; Weiss *et al.*, 2003; Halari *et al.*, 2006; Heim *et al.*, 2008; Gauthier *et al.*, 2009), com dados mais consistentes que o nosso estudo anterior (Senhorini, 2005).

Estudos anteriores de neuroimagem funcional utilizando paradigmas que envolvem a articulação de palavras têm relatado artefatos ocasionados por movimentação devido à produção de fala (Phelps *et al.*, 1997). Assim como em nossas investigações anteriores de RMf (Senhorini, 2005), a inspeção dos dados por radiologistas experientes no presente estudo

demonstrou não ter havido presença de artefatos de movimentos substanciais, não tendo sido necessária a eliminação de nenhum sujeito por este motivo. Uma possível explicação para isto é o fato de que neste estudo, os sujeitos produziram as palavras no momento de silêncio entre as aquisições das imagens, já que a chance do indivíduo ouvir a sua própria fala minimiza os movimentos de cabeça por propiciar um melhor controle articulatorio (Munhall, 2001). Porém, foi excluído um indivíduo (que não está incluído entre os 21 sujeitos aqui reportados) que produziu todas as palavras durante os períodos de ruído do equipamento durante a aquisição das imagens. Este sujeito foi eliminado primeiramente por ter realizado inadequadamente o teste e, além disso, por não ter sido possível aos pesquisadores registrar de forma audível as palavras por ele produzidas.

Mesmo com os cuidados acima, a influência de artefatos de movimento sobre os resultados obtidos não podem ser totalmente descartados. A presença de maior ativação em regiões como os ventrículos laterais sugerem a possibilidade de artefatos de movimentação. Estes possíveis artefatos de movimento inviabilizaram a realização da análise de conectividade funcional entre as áreas de maior ativação. A não caracterização com os ventrículos laterais durante a avaliação de correlação comportamental com o desempenho nas tarefas de fluência verbal reforça a hipótese de que a presença do efeito BOLD encontrado na análise de grupo represente artefatos de movimentação (Farthing *et al.*, 2007). Apesar de todos os cuidados tomados no presente estudo, artefatos de movimento são inerentes ao uso de tarefas que envolvam a articulação e esta limitação se

aplica a todos os estudos de RMf desenvolvidos nesta área. Mas, mesmo com estas implicações, é melhor utilizar produção oral do que silenciosa, pois a segunda escolha impede a investigação de correlações com dados de desempenho, o que se mostrou bastante enriquecedor no presente estudo.

Assim como ressaltamos em nossos estudos anteriores (Senhorini, 2005), outro problema potencial de estudos com a técnica de RMf é a limitação da duração de tempo do efeito BOLD, que vem a ser uma característica fisiológica levando a um atraso na resposta hemodinâmica de aproximadamente seis segundos. Portanto, o momento de capturar o padrão de ativação cerebral para produzir palavras é de alguns segundos após a tarefa ser realizada. Porém, neste estudo, transformamos esta característica fisiológica em vantagem ao solicitarmos aos sujeitos que falassem no momento de silêncio do aparelho, pois primeiro a tarefa é realizada e, alguns segundos depois, capturamos as imagens das áreas cerebrais ativadas.

## **5.2 Desempenho dos voluntários nas tarefas de fluência verbal durante a aquisição de imagens do funcionamento cerebral**

A porcentagem de erros que os sujeitos cometeram neste estudo (21,9% de erros durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e 33,9% de erros durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis (teste t pareado  $p < 0,001$ ) é maior que a porcentagem de erros cometidos (10,1% de erros durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e 20,8% de erros durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis, com  $p < 0,03$ ) em estudo prévio de RMf realizado na língua inglesa (Fu *et al.*, 2002).

O índice do QI estimado e o nível de escolaridade não foram restritos na nossa amostra. Portanto estes índices não podem explicar a diferença de desempenho na tarefa de fluência verbal durante a aquisição de imagens entre o presente experimento e em estudos anteriores com voluntários saudáveis falantes da língua inglesa. Sendo assim, as diferenças no desempenho na tarefa de fluência verbal são provavelmente conseqüências de distinções gramaticais entre as línguas. Um dos erros mais freqüentes cometidos pelos sujeitos da nossa amostra foi produzir palavras derivadas da mesma raiz. A ocorrência desta derivação é mais freqüente em línguas flexivas, como a língua portuguesa.

Diferenças no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica entre os idiomas têm sido descritas em estudos que avaliaram o desempenho nesta tarefa realizada da forma tradicional sem a aquisição de imagens (Dick *et al.*, 2002; Rosselli *et al.*, 2002; Kosmids *et al.*, 2004; Kavé, 2005; Villodre *et al.*, 2006; Tallberg *et al.*, 2008). De fato, em investigação anterior utilizando a técnica de RMf com métodos similares aos do nosso experimento, voluntários saudáveis falantes da língua inglesa cometeram duas vezes mais erros com letras difíceis do que com fáceis (Fu *et al.*, 2002), enquanto a diferença na freqüência de erros entre as condições no atual estudo não foi tão ampla.

### **5.3 Influência de variáveis demográficas no desempenho na tarefa de fluência verbal**

Não observamos influência das variáveis demográficas (idade, gênero, classificação socioeconômica e escolaridade) no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica. A influência da idade no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica foi observada em experimentos que envolveram sujeitos acima de 50 anos de idade (Ivnik *et al.*, 1996; Mathuranath *et al.*, 2003; Van Der Elst *et al.*, 2006). A justificativa da não influência da idade no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica no nosso estudo pode ser a idade da nossa amostra estar entre 18 e 50 anos.

Embora nossa hipótese fosse que as mulheres teriam melhor desempenho que os homens, não encontramos diferença estatisticamente significativa no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica entre os gêneros. Porém, não há consistência na literatura sobre a influência de desempenho entre os gêneros, com estudos confirmando o nosso resultado (Van Der Elst *et al.*, 2006).

A influência do nível socioeconômico é demonstrada em experimentos realizados com sujeitos pertencentes à classe social mais baixa (Mindt *et al.*, 2008). A amostra do presente estudo não incluiu sujeitos da classe social classificada como E (critérios da ABIPEME), podendo explicar a ausência de influência durante o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica.

Esperávamos encontrar influência da escolaridade no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica. Estudos anteriores relatam esta influência ao compararem o desempenho entre sujeitos analfabetos, sujeitos com cinco e com 10 anos de escolaridade (Ratcliff *et al.*, 2008). Outro

experimento que demonstra a influência da escolaridade no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica comparou três grupos de voluntários (de um a nove anos de escolaridade; de 11 a 12 anos de escolaridade, e de 13 a 21 anos de escolaridade) (Kosmids *et al.*, 2004).

Há maior diferença de desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica ao comparar sujeitos com baixa e média escolaridade do que com média e alta escolaridade, sendo maior o impacto negativo da baixa escolaridade do que o efeito positivo da alta escolaridade (Van der Elst *et al.*, 2006). Portanto, acreditamos que o fato de sujeitos com escolaridade menor que oito anos terem sido excluídos na nossa amostra possa ter ocasionado a ausência de influência da escolaridade no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica na nossa amostra.

#### **5.4 Correlações entre o desempenho na tarefa de fluência verbal durante aquisição de imagens e o desempenho em outros testes neuropsicológicos**

A busca de correlações entre o desempenho na tarefa de fluência verbal durante a aquisição de imagens de RMf e os escores nas outras tarefas neuropsicológicas teve o objetivo de investigar se o desempenho na produção de palavras nos sujeitos estudados se relacionou com a capacidade em operações mentais como atenção, memória de trabalho e planejamento executivo. Entretanto, esta etapa do trabalho foi limitada pelo fato de que um terço da amostra não foi avaliado com a bateria neuropsicológica complementar. O alto índice de indivíduos não avaliados

(1/3 da amostra total) provavelmente deveu-se ao grande número de avaliações às quais estes sujeitos já haviam sido submetidos dentro do programa de pesquisa sobre psicoses em São Paulo (Menezes *et al.*, 2007; Schaufelberger *et al.*, 2007). Além disso, deve-se ressaltar que estes sujeitos não haviam se candidatado a serem voluntários para o estudo, diferentemente, eles foram contatados e convidados em suas casas, por residirem na vizinhança de portadores de psicoses (Menezes *et al.*, 2007).

Apesar das dificuldades acima, algumas correlações significativas foram identificadas. Encontramos correlação significativa entre o teste neuropsicológico FAS realizado fora do contexto de aquisição de imagens e o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante a realização dos exames de RMf, independente do grau de dificuldade da letra. O fato dos voluntários terem apresentado desempenho adequado no teste de fluência verbal fonológica (FAS) realizado da forma tradicional pela neuropsicóloga e haver correlação entre este resultado e o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica realizada durante a aquisição de imagens, nos leva a supor que, embora a porcentagem de erros seja maior em comparação com a língua inglesa, este pode ser o desempenho adequado de voluntários saudáveis falantes da língua portuguesa.

Encontramos também correlação entre os testes neuropsicológicos de Dígitos Diretos e o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica durante a aquisição de imagens. Este resultado salienta os aspectos atencionais envolvidos no desempenho na tarefa de fluência verbal, sobretudo quando os indivíduos estão sendo submetidos ao exame de RMf.

No entanto, o mesmo padrão de correlação não foi identificado com os outros subtestes aplicados para documentar as habilidades atencionais dos sujeitos, quais sejam os subtestes de atenção do SKT.

A correlação significativa entre o resultado no teste Dígitos Indiretos e o desempenho na tarefa de fluência verbal reforça a participação da memória de trabalho em ambos os testes. A memória de trabalho é um componente cognitivo que permite o armazenamento temporário de informação com capacidade limitada e manipulação de informações necessárias para tarefas cognitivas complexas como compreensão de linguagem e raciocínio (Baddeley, 1992). A memória de trabalho é uma habilidade cognitiva que parece estar envolvida na tarefa de fluência verbal fonológica por ser importante no processamento da linguagem (Baddeley, 2003) e por ser formada por agrupamentos de processos que mantêm informações, enquanto necessárias, transferindo-as aos processos que as preparam ou descartando-as (Goldman-Rakic, 1995).

Deve-se também ressaltar que não foram encontradas correlações com o desempenho dos sujeitos durante a tarefa de fluência verbal fonológica e os testes de Hayling, de Brixton. A correlação entre a tarefa de fluência verbal fonológica e estes testes era esperada por avaliarem aspectos cognitivos envolvidos na tarefa de fluência verbal fonológica, como o funcionamento executivo. O fato de haver bastante variabilidade inter-individual no resultado destes testes e a amostra ser muito pequena (apenas 14 voluntários realizaram estes testes), talvez a amostra seja insuficiente para ter poder estatístico, o que explicaria a falta de correlações.

### **5.5 Engajamento do córtex pré-frontal inferior esquerdo durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis**

O córtex frontal inferior esquerdo, correspondente à área de Broca, é a área cerebral com aumento de ativação mais replicada em estudos de neuroimagem funcional utilizando a tarefa de fluência verbal fonológica (Curtis *et al.*, 1998; Schlösser *et al.*, 1998; Gaillard *et al.*, 2000; Indefrey e Levelt, 2000; Fu *et al.*, 2002; Costafreda *et al.*, 2007). No presente estudo, encontramos consistência no engajamento da área de Broca durante a condição fácil e durante a condição difícil em comparação com a tarefa controle. Este resultado corrobora a validade do nosso desenho experimental com letras na língua portuguesa e confirma que os voluntários recrutados para este estudo estavam realmente envolvidos no experimento durante a condição fácil e durante a condição difícil.

No nosso estudo, encontramos maior ativação na área de Broca, nas áreas de Brodman 44 e 45, com maior número de *voxels* ativados na 44 tanto para a produção de palavras iniciadas com letras fáceis como para palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. Estudos demonstram que a área de Broca teria ativação diferente dependendo do tipo de fluência verbal analisada, ou seja, durante a fluência verbal fonológica haveria maior tendência a ativação na área de Brodman 44 e durante a fluência verbal semântica, seria na área de Brodman 45 (Costafreda *et al.*, 2006). Heim *et al.* (2008) afirmam que a área de Broca participa da seleção no léxico e que a diferença de ativação entre as áreas de Brodman 44 e 45 estaria relacionada ao grau de dificuldade da tarefa.

## **5.6 Outras áreas cerebrais com maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis**

Ao compararmos as áreas cerebrais com maior ativação durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis em comparação com a tarefa controle, verificamos maior ativação não só do córtex frontal inferior esquerdo, mas também de várias outras regiões cerebrais incluindo cíngulo anterior, hipocampo, ínsula, tálamo e cerebelo. Estes resultados são compatíveis com a literatura prévia de estudos de neuroimagem funcional realizados durante tarefas de fluência verbal fonológica (Fu *et al.*, 2002; Indefrey e Levelt, 2004; Boksman *et al.*, 2005; Whatmough e Chertkow, 2007; Whitney *et al.*, 2009; Markov *et al.*, 2009; Okada *et al.*, 2009; Birn *et al.*, 2010).

Na presente pesquisa encontramos maior ativação do cíngulo anterior bilateral durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e maior ativação à direita durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. A localização dorsal do foco de aumento do sinal BOLD durante o desempenho da fluência verbal no presente estudo coincide com os resultados de investigações anteriores de neuroimagem funcional em sujeitos saudáveis (Frith *et al.*, 1991; Friedman *et al.*, 1998; Audenaert *et al.*, 2000; Cabeza e Niberg, 2000; Wise *et al.*, 2001; Fu *et al.*, 2002; Meneses *et al.*, 2004; Gauthier *et al.*, 2009). A maior ativação de cíngulo anterior durante a tarefa de fluência verbal fonológica é compatível com a literatura que ao longo dos últimos anos têm demonstrado um papel crucial do cíngulo anterior durante a execução de tarefas que envolvem operações de atenção

seletiva, seleção e monitoramento de respostas conflitantes, e detecção de erros (Devinsky *et al.*, 1995; Cabeza e Nyberg, 2000; Kiehl *et al.* 2000; Liddle *et al.*, 2001; Fu *et al.*, 2002).

Entretanto, contrário a nossa hipótese, não detectamos maior ativação em cíngulo anterior durante a condição difícil em relação à condição fácil. Em investigações anteriores realizadas na língua inglesa, o aumento de ativação na região do cíngulo anterior foi detectado com o aumento na dificuldade da tarefa (Fu *et al.*, 2002). Considerando o aumento de dificuldade para realizar a tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa, é possível que a condição “fácil” e “difícil” no presente estudo não tenham sido suficientemente diferenciadas entre elas em termos de dificuldade para produzir um grau diferencial do envolvimento do cíngulo anterior. Interessante, entretanto, que a análise de correlação com o desempenho comportamental mensurado pela quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD no cíngulo anterior mostrou correlação positiva durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. Este resultado fornece suporte para a concepção que o engajamento do cíngulo anterior dorsal varia em função da tendência dos sujeitos cometerem erros durante o teste de fluência verbal fonológica quando as letras utilizadas variam em grau de dificuldade para produzir palavras.

O cíngulo anterior parece estar envolvido no processo de adaptação ao grau de dificuldade da tarefa por participar de um sistema de checagem de erros (Laurens *et al.*, 2003), com estudos mostrando a sua participação durante a condição mais complexa de seleção em tarefa semântica (Thompson-Schill *et*

*al.*, 1997) e durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis em comparação com as fáceis (Fu *et al.*, 2002).

Durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis observamos maior ativação cerebelar bilateral. O foco de ativação do cerebelo no presente experimento coincide com os resultados de estudos anteriores realizados com técnicas de neuroimagem em sujeitos saudáveis durante a tarefa de fluência verbal fonológica (Frith *et al.*, 1991; Friedman *et al.*, 1998; Audenaert *et al.*, 2000; Cabeza e Niberg, 2000; Wise *et al.*, 2001; Fu *et al.*, 2002; Meneses *et al.*, 2004; Gauthier *et al.*, 2009).

Estudos anteriores com pacientes portadores de patologias cerebelares têm demonstrado que o desempenho inferior destes pacientes em tarefas de linguagem não se deve unicamente à lentificação da produção de linguagem, mas estaria correlacionado com a conexão entre o cerebelo e regiões pré-frontais (Stoodley e Schmahmann, 2009).

Ao analisarmos a correlação do desempenho comportamental mensurado pela quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD no cerebelo, encontramos correlação negativa durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis no lado direito. Este envolvimento do cerebelo com o desempenho durante a tarefa de fluência verbal fonológica está de acordo com estudos anteriores. Gottwald *et al.* (2004) sugerem em estudo com pacientes cerebelares que lesões no hemisfério cerebelar direito estariam correlacionadas com prejuízos verbais devido às suas conexões com o hemisfério cerebral esquerdo dominante.

Encontramos maior ativação do hipocampo bilateralmente durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis, e, ao correlacionarmos a quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD no hipocampo, encontramos correlação positiva à esquerda durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis. Estudos anteriores têm descrito a participação do hipocampo durante a produção de palavras (Whatmough e Chertkow, 2007; Whitney *et al.*, 2009), sendo a área cerebral mais envolvida durante as tarefas mais fáceis (Whitney *et al.*, 2009). O hipocampo teria um papel mais auxiliar do que obrigatório na recordação das palavras (Whatmough e Chertkow, 2007), o que talvez justificasse a falta de disfunção de linguagem em pacientes com amnésia hipocampal (Spiers *et al.*, 2001).

Durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e com letras moderadamente difíceis encontramos maior ativação da região da ínsula bilateralmente, e á esquerda apenas durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. Ao analisarmos a correlação do desempenho comportamental mensurado pela quantidade de erros que cada indivíduo cometeu e o sinal BOLD na ínsula, encontramos correlação positiva durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis do lado esquerdo e correlação negativa durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis no lado direito.

Estudos anteriores têm demonstrado maior ativação insular à direita durante a produção de palavras (Vikingstad *et al.*, 2000; Fu *et al.*, 2002; Indefrey e Levelt, 2004; Whitney *et al.*, 2009). A ínsula estaria associada ao processamento fonológico, planejamento motor e articulatório, com o lado

direito tendo uma função mais heterogênea e menos específica para a linguagem (Whitney *et al.*, 2009).

Encontramos também aumento do sinal BOLD na região do tálamo à direita durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis e bilateralmente durante a produção de palavras iniciadas com letras moderadamente difíceis. Estudos anteriores utilizando a técnica de RMf descrevem ativação do tálamo durante a tarefa de fluência verbal fonológica (Boksman *et al.*, 2005; Okada *et al.*, 2009). Porém, Fu *et al.* (2002) descrevem maior ativação do tálamo evidente apenas durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis.

### **5.7 Áreas cerebrais com maior ativação na comparação direta entre a tarefa de fluência verbal com letras fáceis versus letras moderadamente difíceis**

Não encontramos áreas cerebrais com maior ativação durante a condição com letras difíceis ao compararmos com a condição com letras fáceis. Já, na comparação direta entre a condição com letras fáceis versus a condição com letras difíceis, encontramos maior ativação cerebelar bilateralmente.

Estudos anteriores têm descrito a participação do cerebelo na inibição de respostas erradas (Fu *et al.*, 2002; Gottwald *et al.*, 2004; Ravizza *et al.*, 2006). Talvez a maior ativação cerebelar durante a produção de palavras iniciadas com letra fáceis do que com letras moderadamente difíceis, seja devido ao fato de haver maior número de possibilidades de palavras a serem produzidas iniciadas com letras fáceis, exigindo maior atenção na seleção

das palavras para não produzir erros. A importância do cerebelo na seleção de respostas corretas durante o desempenho na fluência verbal fonológica é reforçada por nossos achados de correlações significativas entre o aumento de sinal BOLD no cerebelo e a diminuição de erros, ambas durante as condições “fácil” e “difícil”.

Apesar de não termos encontrado maior ativação de cíngulo anterior durante a produção de palavras iniciadas com as letras moderadamente difíceis em comparação direta com os padrões de ativação cerebral durante a produção de palavras iniciadas com letras fáceis, como esperado, observamos ativação de cíngulo anterior durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis ao considerarmos o desempenho na tarefa de fluência verbal. Este resultado é compatível com a literatura que demonstra a participação do cíngulo anterior no desempenho de tarefas com graus diferentes de dificuldade (Gauthier *et al.*, 2009).

### **5.8 Diferenças nos padrões de ativação cerebral durante fluência verbal relacionadas ao gênero**

Apesar de não termos encontrado áreas cerebrais com maior ativação nos homens que nas mulheres como esperado, nossos resultados demonstraram diferenças entre os gêneros em termos do engajamento de áreas cerebrais consideradas críticas para o desempenho de tarefas de fluência verbal, particularmente no cíngulo anterior. Observamos maior ativação do cíngulo anterior nos homens durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis ao analisarmos a interação entre o sinal BOLD,

os diferentes graus de dificuldade e os gêneros. Este resultado é compatível com estudos na língua inglesa que demonstram maior ativação de cíngulo anterior nos homens (Bell *et al.*, 2006) durante a produção de palavras iniciadas com letras difíceis (Fu *et al.*, 2002).

Embora estas evidências sugiram que haja diferença na organização neurológica da linguagem entre homem e mulher, seria necessário realizar estudos futuros de neuroimagem funcional envolvendo amostra maior de sujeitos para definir se há diferença de ativação entre os gêneros e qual seria esta diferença. Os dados na literatura de neuroimagem funcional sobre a diferença entre os gêneros nas áreas cerebrais de maior ativação durante a produção de linguagem não são consistentes. A diferença de ativação cerebral e de desempenho entre os gêneros pode ser consequência de fatores como diferenças estruturais (Durston *et al.*, 2001; Raz *et al.*, 2004) ou hormonais (Smith e Zubieta, 2001; Dietrich *et al.*, 2001). No nosso experimento, não avaliamos o ciclo menstrual das mulheres.

Talvez a diferença entre os gêneros não seja entre as áreas cerebrais de maior ativação, mas envolva diferenças na conectividade entre estas áreas. Porém, enquanto houver possibilidade de diferenças funcionais entre os gêneros, deve-se ter precaução ao se comparar estudos que envolvam apenas homens ou os dois gêneros.

### **5.9 Implicações dos resultados do presente estudo para o conhecimento sobre diferenças nos padrões de ativação cerebral durante tarefas de fluência verbal realizadas em idiomas distintos**

A consistência dos nossos achados com os resultados de estudos realizados na língua inglesa indicam que apesar das características lingüísticas distintas de cada idioma, nossos achados indicam que o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa envolve áreas cerebrais similares àquelas implicadas em estudos anteriores de neuroimagem funcional com sujeitos falantes do inglês ou outros idiomas como primeira língua.

A lateralização encontrada de aumento de sinal BOLD durante a tarefa de fluência verbal fonológica no presente experimento em algumas áreas cerebrais, como o tálamo e a ínsula, no desempenho das condições “fácil” e “difícil”, foi diferente dos achados em estudos anteriores que utilizaram paradigma similar com sujeitos falantes da língua inglesa (Fu *et al.*, 2002; Indefrey e Levelt, 2004; Whitney *et al.*, 2009). Estas diferenças podem estar relacionadas às diferenças no tamanho da amostra ou às distinções lingüísticas entre os idiomas.

Em conclusão, nossos achados fornecem evidência de um padrão similar de atividade cerebral durante a produção de palavras entre os idiomas. Entretanto, há algumas diferenças relativas aos resultados de estudos anteriores conduzidos na língua inglesa, como o envolvimento de algumas regiões cerebrais, como o cíngulo anterior e o cerebelo, e quanto ao padrão de lateralidade. Esta última diferença justifica investigações futuras sobre o impacto de diferenças lingüísticas específicas entre os

idiomas no padrão de atividade cerebral obtido durante a produção de palavras. Nossos resultados também indicam a necessidade de cuidado durante a realização de estudos multicêntricos utilizando a RMf em populações clínicas, caso sejam combinados resultados de países com línguas distintas.

## **6 CONCLUSÕES**

Além das áreas cerebrais descritas no modelo de Wernicke-Geschwind houve participação de outras áreas cerebrais como o cíngulo anterior, o tálamo, a ínsula e o cerebelo durante a produção de linguagem.

O padrão de ativação cerebral durante a produção de palavras por falantes da língua portuguesa no Brasil foi consistente com o padrão verificado em outras línguas, com recrutamento de múltiplas áreas cerebrais.

As áreas cerebrais implicadas no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica foram consistentes com estudos anteriores em outras línguas, embora tenham sido verificadas diferenças em algumas áreas como cíngulo anterior e cerebelo ao compararmos com estudos na língua inglesa, e na lateralidade de áreas como no tálamo. Estas diferenças podem estar relacionadas a diferenças gramaticais entre as línguas, demonstrando a importância de considerar a língua utilizada no estudo que envolva a fluência verbal fonológica.

O aumento de dificuldade da tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa mostrou-se associado a uma diferença significativa de ativação apenas em uma região cerebral, o cerebelo (maior ativação durante a tarefa realizada com letras mais fáceis).

Houve correlações significativas entre o desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica na língua portuguesa e o grau de ativação do

cíngulo anterior quando foram usadas letras difíceis para produção de palavras, mas não com letras fáceis.

Não observamos influência das variáveis demográficas (idade, gênero, classificação socioeconômica e escolaridade) no desempenho na tarefa de fluência verbal fonológica.

Houve diferenças entre os gêneros em termos do engajamento de áreas cerebrais consideradas críticas para o desempenho em tarefas de fluência verbal fonológica, particularmente no cíngulo anterior.

## **7 ANEXOS**

## **Anexo A - Instruções para o pré-teste da fluência verbal fonológica**

Nesta tarefa, você verá uma tela, e a palavra NADA aparecerá projetada. Todas as vezes em que esta palavra aparecer na tela, por favor, apenas leia em voz alta: “NADA”. Depois de um tempo, uma letra irá aparecer na tela algumas vezes. Quando a letra sumir, por favor, fale em voz alta uma palavra começando esta letra. Você terá aproximadamente 3 segundos para dizer a palavra. Caso você não consiga se lembrar de nenhuma palavra, diga apenas “PASSO”. Lembre-se que em todas as vezes, será importante que você fale uma palavra, ou responda “PASSO”. Lembre-se também que a palavra não pode ser um nome próprio, ou seja, não pode ser uma palavra que se escreve com letra maiúscula. Por exemplo, se a letra S aparecer, você pode dizer “SALA”, mas não “SÍLVIA” ou “SERGIPE”. Por favor, não use a mesma palavra mais de uma vez e nem mude apenas o final da palavra falada antes. Assim, se você já tiver falado “SALA” uma vez, não poderá usar esta mesma palavra quando a letra S aparecer novamente e nem dizer “SALINHA”, “SALETA”, por exemplo. Algumas das letras que vão aparecer na tela serão mais difíceis do que outras. Mas mesmo que você não consiga falar uma palavra começando com aquela letra, não entre em pânico. Relaxe, diga “PASSO” e tente novamente na próxima vez em que a mesma letra aparecer.

## **Anexo B - Instruções para o teste de fluência verbal fonológica durante o exame de RMf**

Nesta tarefa você vai dizer as palavras. Então, todas as vezes em que a palavra “Nada” aparecer, espere ela sumir e repita “Nada”. Quando aparecer uma letra, espere ela sumir, e diga uma palavra que comece com a letra que apareceu. Lembre-se que você não pode falar nomes próprios (nada que seja escrito com letra maiúscula, como “Sergipe”, por exemplo), não pode repetir a palavra nem somente mudar o final da palavra, como “sala”, “salinha”, “saleta”. É importante que você fale uma palavra assim que a letra sumir. Se você não lembrar nenhuma palavra, diga apenas “Passo”.

## **9 REFERÊNCIAS**

Adler CM, Sax KW, Holland SK, Schmithorst V, Rosemberg L, Strakowski SM. Changes in neuronal activation with increasing attention demand in healthy volunteers: an fMRI study. *Synapse*. 2001; 42(4):266-72.

Amaro EJ, Barker GJ. Study design in fMRI: Basic principles. *Brain and Cognition*. 2006; 60:220-32.

Amaro EJ, Williams SC, Shergill SS, MacSweeney M, Picchioni MM, Brammer MJ, McGuire PK. Acoustic noise and functional magnetic resonance imaging: current strategies and future prospects. *J Magn Reson Imaging*. 2002;16(5):497-510.

Amaro EJ, Yamashita H. Aspectos básicos de tomografía computadorizada e resonancia magnética. *Rev Bras Psiquiatr*. 2001; 23(Supl I):2-3.

Anderson JM, Gilmore R, Roper S, Crosson B, Bauer RM, Nadeau S, Beversdorf DQ, Cibula J, Rogish M, Kortencamp S, Hughes JD, Rothi LJG, Heilman KM. Conduction aphasia and the arcuate fasciculus: a reexamination of the Wernicke-Geschwind model. *Brain Lang*. 1999; 70:1-12.

Annett MA classification of hand preference by association analysis. *Br J Psychol*. 1970; 61(3):303-21.

- Arcuri SM, McGuire PK. Ressonância magnética funcional e sua contribuição para o estudo da cognição em esquizofrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2001; 23(Supl I):38-41.
- Audenaert K, Brans B, Laere KV, Lahorte P, Versijpt P, Heeringen KV, Dierckx R. Verbal fluency as a prefrontal activation probe: a validation study using 99mTc-ECD brain SPET. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27:1800-8.
- Auriacombe S, Fabrigoule C, Lafont S, Amieva H, Jacqmin-Gadda H, Dartigues J. Letter and category fluency in normal elderly participants: A population based study. *Aging Neuropsychol Cogn.* 2001; 2:98-108.
- Baddeley A. Working memory and language: an overview. *J Commun Disord.* 2003; 36(3):189-208.
- Baddeley A. Working memory. *Science.* 1992; 255(5044):556-9.
- Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med.* 1993; 30(2):161-73.
- Bell EC, Willson MC, Wilman AH, Dave S, Silverstone PH. Males and females differ in brain activation during cognitive tasks. *Neuroimage.* 2006; 30:529-38.
- Benito-Cuadrado MM, Esteba-Castillo S, Böhin P, Cejundo-Bolivar J, Pena-Casanova J. Semantic verbal fluency in animals: A normative and predictive study in a Spanish population. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2002; 24:1117-22.

Benton AL, Hamsher KD, Varney NR, Spreen O. *Contributions to neuropsychological assessment*. New York: Oxford Univ. Press, 1983.

Benton AL, Hamsher KS, Sivan AB. *Multilingual aphasia examination: manual of instruction*. Iowa City: AJA Associates, 1994.

Benton AL. Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*. 1968; 6:53-60.

Birn RM, Kenworthy L, Case L, Caravella R, Jones TB, Bandettini PA, Martin A. Neural systems supporting lexical search guided by letter and semantic category cues: a self-paced overt response fMRI study of verbal fluency. *Neuroimage*. 2010; 49(1):1099-107.

Bleser R, Cubelli R, Luzzatti C. Conduction aphasia, misrepresentations, and word representations. *Brain Lang*. 1993; 45:475-94.

Boksman K, Théberge J, Williamson P, Drost DJ, Malla A, Densmore M, Takhar J, Pavlosky W, Menon RS, Neufeld RW. A 4.0-T fMRI study of brain connectivity during word fluency in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res*. 2005; 75:247-63.

Bolla KI, Lindgren KN, Bonnacorsy C, Bleecker ML. Predictors of verbal fluency (FAS) in the healthy elderly. *J Clin Psychol*. 1990; 46:623-8.

Borkowski JG, Benton AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia*. 1967; 5:135-9.

Brammer MJ, Bullmore ET, Simmons A, Williams SC, Grasby PM, Howard RJ, Woodruff PW, Rabe-Hesketh S. Generic brain activation mapping in functional magnetic resonance imaging: A nonparametric approach. *Magn Reson Imaging*. 1997; 15:763-70.

Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Braz J Med Biol Res*. 2004; 37:1771-7.

Buchel C, Holmes AP, Rees G, Friston KJ. Characterizing stimulus-response functions using nonlinear regressors in parametric fMRI experiments. *Neuroimage*. 1998; 8:140-8.

Bullmore ET, Long C, Suckling J, Fadili J, Calvert GA, Zelaya F, Carpenter TA, Brammer MJ. Colored noise and computational inference in neurophysiological (fMRI) time series analysis: resampling methods in time and wavelet domains. *Human Brain Mapp*. 2001; 12:61-78.

Bullmore ET, Suckling J, Overmeyer S, Rabe-Hesketh S, Taylor E, Brammer MJ. Global, voxel, and cluster tests, by theory and permutation, for a difference between two groups of structural MR images of the brain. *IEEE Trans Med Imaging*. 1999; 18(1):32-42.

Burgess PW, Shallice T. *The Hayling and Brixton tests*. England: Thames Valley Test Company Limited, 1997.

Butters N, Granholm E, Salmon DP, Grant I, Wolfe J. Episodic and semantic memory: a comparison of amnesic and demented patients. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1987; 9:479-97.

Buxton RB, Uludag K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *Neuroimage*. 2004; 23(Suppl 1):S220-S233.

Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: The balloon model. *Magn Reson Med*. 1998; 39:855-64.

Cabeza R, Nyberg L. Imaging cognition II: Na empirical review of 250 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12(1):1-47.

Costafreda S, Fu CHY, Lee L, Everitt B, Brammer MJ, David AS. A systematic review and quantitative appraisal of fMRI studies of verbal fluency: role of the left inferior frontal gyrus. *Human Brain Mapp*. 2006; 27(10):799-810.

Costafreda SG, Brammer MJ, Vêncio RZ, Mourão ML, Portela LA, de Castro CC, Giampietro VP, Amaro E Jr. Multisite fMRI reproducibility of a motor task using identical MR systems. *J Magn Reson Imaging*. 2007; 26(4):1122-6.

Costafreda SG, Fu CHY, Picchioni M, Kane F, McDonald C, Prata DP, Kalidindi S, Wlashe M, Curtis V, Bramon E, Kravariti E, Marshall N, Touloupoulou T, Barker GJ, David AS, Brammer MJ, Murray RM, McGuire PK. Increased inferior frontal activation during word generation: a marker of genetic risk for schizophrenia but not bipolar disorder? *Human Brain Mapp*. 2009; 30(10):3287-98.

Crowe SF. Decrease in performance on the Verbal Fluency Test as a function of time: evaluation in a young health sample. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1998; 20:391-401.

Curtis VA, Bullmore ET, Brammer MJ, Wright IC, Williams SC, Morris RG, Sharma TS, Murray RM, McGuire PK. Attenuated frontal activation during a verbal fluency task in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 155(8):1056-63.

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*. 1995; 118 (Pt 1):279-306.

Dick MB, Teng EL, Kempler D, Davis DS, Taussig IM. The cross-cultural neuropsychological test battery (CCNB): effects of age, education, ethnicity, and cognitive status on performance. In Ferraro FR (Ed.). *Minority and cross-cultural aspects of neuropsychological assessment*. Lisse, The Netherlands: Swets & Zeitlinger; 2002. p. 17-41.

Dietrich T, Krings T, Neulen J, Willmes K, Erberich S, Thron A, Sturm W. Effects of blood estrogen level on cortical activation patterns during cognitive activation as measured by functional MRI. *Neuroimage*. 2001; 13(3):425-32.

Dixon T, Kravariti E, Frith C, Murray RM, McGuire PK. Effect of symptoms on executive function in bipolar illness. *Psychol Med*. 2004; 34(5):811-21.

Durston S, Hulshoff Pol HE, Casey BJ, Giedd JN, Buitelaar JK, van Engeland H. Anatomical MRI of the developing human brain: what have we learned? *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2001; 40(9):1012-20.

Ellis AW, Young AW, Anderson C. Modes of word recognition in the left and right cerebral hemispheres. *Brain Lang.* 1988; 35(2):254-73.

Elvevag B, Weinstock DM, Akil M, Kleinman JE, Goldberg TE. A comparison of verbal fluency tasks in schizophrenic patients and normal controls. *Schizophr Res.* 2001; 51:119-26.

Erzigkeit H. SKT: *A short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. User's Manual.* 23<sup>a</sup> ed. Erlangen: Geromed, 2001.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders - Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0).* New York: Biometric Research Department, New York State Psychiatric Institute, 1995.

Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986; 83(4):1140-4.

Friedman L, Kenny JT, Wise AL, Wu D, Stuve TA, Miller DA, Jesberger JA, Lewin JS. Brain activation during silent word generation evaluated with functional MRI. *Brain Lang.* 1998; 64:231-56.

Friston KJ, Holmes AP, Price CJ, Buchel C, Worsley KJ. Multisubject fMRI studies and conjunction analyses. *NeuroImage.* 1999; 10:385-96.

Frith CD, Friston KJ, Liddle PF, Frackowiak RSJ. A PET study of word finding. *Neuropsychologia.* 1992; 29(12):1137-48.

Fu CHY, McIntosh AR, Kim J, Chau W, Bullmore ET, Williams SCR, Honey GD, McGuire PK. Modulation of effective connectivity by cognitive demand in phonological verbal fluency. *Neuroimage*. 2006; 30:266-71.

Fu CHY, Morgan K, Suckling J, Williams SCR, Andrew C, Vythelingum GN, McGuire PK. A functional magnetic resonance imaging study of overt letter verbal fluency using a clustered acquisition sequence: greater anterior cingulate activation with increased task demand. *Neuroimage*. 2002; 17:871-9.

Gaillard WD, Hertz-Pannier L, Mott SH, Barnett AS, LeBihan D, Theodore WH. Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology*. 2000; 54:180-5.

Gauthier CT, Duyme M, Zanca M, Capron C. Sex and performance level effects on brain activation during a verbal fluency task: a functional magnetic resonance imaging study. *Cortex*. 2009; 45:164-76.

Glover GH. Deconvolution of impulse response in event-related BOLD fMRI. *NeuroImage*. 1999; 9:416-29.

Goldman-Rakic PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *Ann N Y Acad Sci*. 1995; 769:71-83.

Gottwald B, Wilde B, Mihajlovic Z, Mehdorn HM. Evidence for distinct cognitive deficits after focal cerebellar lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11):1524-31.

Halari R, Sharma T, Hines M, Andrew C, Simmons A, Kumari V. Comparable fMRI activity with differential behavioural performance on mental rotation and overt verbal fluency tasks in healthy men and women. *Exp Brain Research*. 2006; 1:1-14.

Hall DA, Haggard MP, Akeroyd MA, Palmer AR, Summerfield AQ, Elliott MR, Gurney EM, Bowtell RW. "Sparse" temporal sampling in auditory fMRI. *Hum Brain Mapp*. 1999; 7(3):213-23.

Harrison JE, Buxton P, Husain M, Wise R. Short test of semantic and phonological fluency: Normal performance, validity and test-retest reliability. *Br J Clin Psychol*. 2000; 39:181-91.

Heim S, Eickhoff SB, Amunts K. Specialization in Broca's region for semantic, phonological, and syntactic fluency? *Neuroimage*. 2008; 40(3):1362-8.

Henry JD, Crawford JR. A meta-analytic review of verbal fluency performance following focal cortical lesions. *Neuropsychology*. 2004; 1:284-95.

Hutchinson M, Schiffer W, Joseffer S, Liu A, Schlösser R, Dikshit S, Goldberg E, Brodie JD. Task-specific deactivation patterns in functional magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 1999. 17:1427-36.

Indefrey P, Levelt WJM. The neural correlates of language production. In: Gazzaniga MS. (Ed.), *The new neurocognitive neurosciences*. 2<sup>a</sup> Ed. Cambridge: The MIT Press; 2000. p. 845-865.

Indefrey P, Levelt WJM. The spatial and temporal signatures of word production components. *Cognition*. 2004; 92:101-44.

Ivnik RJ, Malec JF, Smith GE, Tangalos EG, Petersen RC. Neuropsychological tests norms above age 55: COWAT, BNT, MAE Token, WRAT-R Reading, AMNART, Stroop, TMT, and JLO. *Clin Neuropsychol*. 1996; 10:262-78.

Jones RA, Schirmer T, Lipinski B, Elbel GK, Auer DP. Signal undershoots following visual stimulation: a comparison of gradient and spin-echo BOLD sequences. *Magn Reson Med*. 1998; 40:112-8.

Joyce EM, Collinson SL, Crichton P. Verbal fluency in schizophrenia: relationship with executive function, semantic memory and clinical alogia. *Psychol Med*. 1996; 26:39-49.

Just MA, Carpenter PA, Keller TA, Eddy WF, Thulborn KR. Brain activation modulated by sentence comprehension. *Science*. 1996; 274:114-6.

Kavé G. Phonemic fluency, semantic fluency, and difference scores: normative data for adult Hebrew speakers. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2005; 27:690-9.

Kiehl KA, Liddle PF, Hopfinger J B. Error processing and the rostral anterior cingulate: An event-related fMRI study. *Psychophysiology*. 2000; 37:216-23.

Kosmids MH, Vlahou CH, Panagiotaki P, Kiosseoglou G. The verbal fluency task in the Greek population: Normative data, and clustering and switching strategies. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10:164-72.

Laurens KR, Ngan ET, Bates AT, Kiehl KA, Liddle PF. Rostral anterior cingulate cortex dysfunction during error processing in schizophrenia. *Brain.* 2003; 126(Pt 3):610-22.

Le Bihan D, Jezzard P, Haxby J, Sadato N, Rueckert L, Mattay V. Functional magnetic resonance imaging of the brain. *Ann Int Med.* 1995; (122):296-303.

Lee DA. Paul Broca and the history of aphasia: Roland P. Mackay Award Essay. *Neurology.* 1981; 31:600-2.

Lee DY, Lee KU, Lee JH, Kim KW, Jhoo JH, Kim SY, Yoon JC, Woo SI, Ha J, Woo JI. A normative study of the CERAD neuropsychological assessment battery in Korean elderly. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004; 10:72-81.

Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological assessment.* 4<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press, 2004.

Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* 3<sup>a</sup> ed. New York: Oxford University Press, 1995.

Liddle PF, Kiehl KA, Smith AM. Event-related fMRI study of response inhibition. *Hum Brain Mapp.* 2001; 12(2):100-9.

Logothetis NK, Pfeuffer J. On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism. *Magn Reson Imaging.* 2004; 22:1517-31.

Lurito JT, Kareken DA, Lowe MJ, Chen SHA, Mathews VP. Comparison of rhyming and word generation with fMRI. *Humam Brain Mapp.* 2000; 10:99-106.

Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, Fernandes CS, Lourenço RA, Paradela EMP, Caramelli P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. *Dem Neuropsychol.* 2009; 3(1):55-60.

MacSweeney M, Amaro E, Calvert GA, Campbell R, David AS, McGuire PK, Williams SCR, Woll B, Brammer MJ. Silent speech reading in the absence of scanner noise: an event-related fMRI study. *Neuroreport.* 2000; 11(8):1729-33.

Markov V, Krug A, Krach S, Whitney C, Eggermann T, Zerres K, Stöcker T, Shah NJ, Nöthen MM, Treutlein J, Rietschel M, Kircher T. Genetic variation in schizophrenia-risk-gene dysbindin 1 modulates brain activation in anterior cingulate cortex and right temporal gyrus during language production in healthy individuals. *Neuroimage.* 2009; 47(4):2016-22.

Mathuranath PS, George A, Cherian PJ, Alexander A, Sarma SG, Sarma PS. Effects of age, education and gender of verbal fluency. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2003; 25:1057-64.

Meneses MS, Rocha SFB, Blood MRY, Trentin AJ, Benites PRF, Kowacs PA, Oliveira NA, Simão CA, Awamura Y, Vitola ML. A. Ressonância magnética funcional da lateralização da área cerebral da linguagem. *Arq Neuropsiq.* 2004; 62(1):61-7.

Menezes PR, Scazufca M, Busatto G, Coutinho LM, McGuire PK, Murray RM. Incidence of first-contact psychosis in São Paulo, Brazil. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007; 51:s102-6.

Mindt MR, Byrd D, Ryan EL, Robbins R, Monzones J, Arentoft A, Germano KK, Morgel S, Henniger D. Characterization and sociocultural predictors of neuropsychological test performance in HIV - Hispanic individuals. *Cult Divers Ethnic Minor Psychol.* 2008; 14:315-25.

Mitrushina MN, Boon KB, D'Elia LE. *Handbook of normative data for neuropsychological functioning assessment.* New York: Oxford University Press, 1999.

Morrison CE, Borod JC, Perrine K, Beric A, Brin MF, Rezai A, Kelly P, Sterio D, Germano I, Weisz D, Olanpw CW. Neuropsychological functioning following bilateral subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004; 19:165-81.

Munhall KG. Functional imaging during speech production. *Acta Psychol.* 2001; 107:95-117.

Musso M, Moro A, Glauche V, Rijntjes M, Reichenbach J, Buchel C, Weiller C. Broca's area and the language instinct. *Nat Neurosci.* 2003; 6(7):651-2.

Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil. Avaliação cognitiva e funcional. Recomendações do departamento científico de neurologia cognitiva e do envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq Neuropsiquiatr.* 2005; 63(3-A):720-27.

Norris DG. Principles of magnetic resonance assessment of brain function. *J MagnReson Imaging.* 2006; 23(6):794-807.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci.* 1990; 87:9868-72.

Okada G, Okamoto Y, Yamashita H, Ueda K, Takami H, Yamawaki S.. Attenuated prefrontal activation during a verbal fluency task in remitted major depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009; 63(3):423-5.

Pachana NA, Boone KB, Miller BL, Cummings JL, Berman N. Comparison of neuropsychological functioning in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *J IntNeuropsychol Soc.* 1996; 2:505-10.

Paulesu E, McCrory E, Fazio F, Menoncello L, Brunswick N, Cappa SF, Cotelli M, Cossu G, Corte F, Lorusso M, Pesenti S, Gallagher A, Perani D, Price C, Frith CD, Frith U. A cultural effect on brain function. *Natural Neuroscience.* 2000; 3:91-6.

Phelps EA, Hyder F, Blamire AM, Shulman RG. fMRI of the prefrontal cortex during overt verbal fluency. *Neuroreport.* 1997; 8:561-5.

Price CJ. The anatomy of language: contributions from functional neuroimaging. *J Anat.* 2000; 197:335-59.

Ramsey NF, Hoogduin H, Jansma JM. Functional MRI experiments: Acquisition, analysis and interpretation of data. *European Neuropsychopharm.* 2002; 12:517-26.

Ratcliff G, Ganguli M, Chandra V, Sharma S, Belle S, Seaberg E, Pandav R. Effects of literacy on measures of word fluency. *Brain Lang.* 1998; 61:115-22.

Ravizza SM, McCormick CA, Schlerf JE, Justus T, Ivry RB, Fiez JA. Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain.* 2006; 129:306-20.

Raz N, Gunning-Dixon F, Head D, Rodrigue KM, Williamson A, Acker JD. Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiol Aging.* 2004; 25(3):377-96.

Riecker A, Wildgruber D, Mathiak K, Grodd W, Ackermann H. Parametric analysis of rate-dependent hemodynamic response functions of cortical and subcortical brain structures during auditorily cued finger tapping: a fMRI study. *Neuroimage.* 2003; 18(3):731-9.

Rosselli M, Ardila A, Salvatierra J, Marquez M, Matos L, Weeks VA. A cross-linguistic comparison of verbal fluency tests. *Int J Neurosc.* 2002; 112:759-76.

Ruff RM, Light RH, Parker SB, Levin HS. The psychological construct of word fluency. *Brain Lang.* 1997; 57:394-405.

Sabattini RME. Frenologia: a história da localização cerebral. *Revista Cérebro & Mente.* 1997; 1:. Disponível em: <[http://www.cerebromente.org.br/n01/frenolog/frenologia\\_port.htm](http://www.cerebromente.org.br/n01/frenolog/frenologia_port.htm)>. Acesso em 15 jan 2010.

Schaufelberger M, Senhorini MC, Barreiros MA, Amaro E Jr, Menezes PR, Scazufca M, Castro CC, Ayres AM, Murray RM, McGuire PK, Busatto GF. Frontal and anterior cingulate activation during overt verbal fluency in patients with first episode psychosis. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005; 27(3):228-32.

Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl.* 2007; 51:s117-22.

Schlösser R, Hutchinson M, Joseffer S, Rusinek H, Saarimaki A, Stevenson J, Dewey SL, Brodie JD. Functional magnetic resonance imaging of human brain activity in a verbal fluency task. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64:492-8.

Senhorini MCT, Amaro EJ, Ayres AM, Simone A, Busatto GF. Phonemic fluency in Portuguese-speaking subjects in Brazil: ranking of letters. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2006; 28:1191-200.

Senhorini MCT, Busatto GF. Revisão da literatura sobre a neuroimagem funcional e fonoaudiologia. *Pró-Fono*. 2002; 14(3):383-92.

Senhorini MCT. *O funcionamento cerebral durante a produção de linguagem: estudos de ressonância magnética funcional com graus diferentes de dificuldade* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2005.

Sergeant JA, Geurts H, Oosterlaan J. How specific is a deficit of executive functioning for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder? *Behav Brain Res*. 2002; 130:3-28.

Shallice T, McLeod P, Lewis K. Isolating cognitive modules with the dual-task paradigm: are speech perception and production separate processes? *Q J Exp Psychol A*. 1985; 37(4):507-32.

Shallice T. *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge University Press, 1988.

Shergill SS, Brammer MJ, Fukuda R, Bullmore E, Amaro RJ, Murray RM, McGuire PK. Modulation of activity in temporal cortex during generation of inner speech. *Human Brain Mapp*. 2002; 16(4):219-27.

Smith YR, Zubieta JK. Neuroimaging of aging and estrogen effects on central nervous system physiology. *Fertil Steril*. 2001; 76(4):651-9.

Soares CN, Musolino NR, Cunha Neto M, Caires MA, Rosenthal MC, Camargo CP, Bronstein MD. Impact of recombinant human growth hormone (RH-GH) treatment on psychiatric, neuropsychological and clinical profiles of GH deficient adults. A placebo-controlled trial. *Arq Neuropsiquiatr.* 1999; 57(2A):182-9.

Spiers HJ, Maguire EA, Burgess N. Hippocampal amnesia. *Neurocase.* 2001; 7:357-82.

Spreeen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests. Controlled Oral Word Association (FAS).* New York: Oxford University Press; 1998a. p. 447-464.

Spreeen O, Strauss E. *A compendium of neuropsychological tests. General Intellectual Ability and Assessment of Premorbid Intelligence.* New York: Oxford University Press; 1998b. p. 43-134.

Steenhuis RE, Ostbye T. Neuropsychological test performance of specific diagnostic groups in the Canadian Study of Health and Aging (CSHA). *J Clin Exp Neuropsychol.* 1995; 17:773-85.

Stoodley CJ, Schmahmann JD. The cerebellum and language: evidence from patients with cerebellar degeneration. *Brain Lang.* 2009; 110(3):149-53.

Stuss DT, Alexander MP, Hamer L, Palumbo C, Dempster R, Binns M, Levine B, Izkawa D. The effects of focal anterior and posterior brain lesions on verbal fluency. *J Int Neuropsychol Soc.* 1998; 4(3):265-78, 1998.

Sumiyoshi C, Sumiyoshi T, Matsui M, Nohara S, Yamashita I, Kurashi M, Niwa S. Effect of orthography on the verbal fluency performance in schizophrenia: examination using Japanese patients. *Schizophr Res.* 2004; 69:15-22.

Swirsky-Sacchet T, Mitchell DR, Seward J, Gonzales C, Lublin F, Knobler R, Field HL. Neuropsychological and structural brain lesions in multiple sclerosis: a regional analysis. *Neurology.* 1992; 42(7):1291-5.

Talairach J e Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain.* New York: Thieme; 1988

Tallberg IM, Ivachova E, Jones TK, Ostberg P. Swedish norms for word fluency tests: FAS, animals and verbs. *Scand J Psychol.* 2008; 49(5):479-85.

Thompson-Schill SL, D'Esposito M, Aguirre GK, Farah MJ. Role of left inferior prefrontal cortex in retrieval of semantic knowledge: a reevaluation. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(26):14792-7.

Tierney MC, Blach SE, Szalai JP, Snow G, Fisher RH, Nadon G, Chui HC. Recognition memory and verbal fluency differentiate probable Alzheimer disease from subcortical ischemic vascular dementia. *Arch Neurol.* 2001; 58:1654-9.

Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Arch Clin Neuropsychol.* 1999; 14(2):167-77.

Turrel G, Lynch JW, Kaplan GA, Everson SA, Helkala E, Kauhanen J, Salonen JT. Socioeconomic position across the lifecourse and cognitive function in late middle age. *J Gerontol.* 2002; 57B(1):S43-S51.

Van der Elst W, Van Boxtel MPJ, Van Breukelen GJP, Jolles J. Normative data for the animal, profession and letter M naming verbal fluency tests for Dutch speaking participants and the effects of age, education and sex. *J Int Neuropsychol Soc.* 2006; 12:80-9.

Vanzetta I, Grinvald A. Evidence and lack of evidence for the initial dip in the anesthetized rat: Implications for human functional brain imaging. *NeuroImage.* 2001; 13:959-67.

Vasconcelos LG, Brucki SMD, Bueno OFA. Cognitive and functional dementia assessment tools. Review of Brazilian literature. *Dem Neuropsychol.* 2007; 1:18-23.

Vikingstad EM, George KP, Johnson AF, Cao Y. Cortical language lateralization in right handed normal subjects using functional magnetic resonance imaging. *J Neurol Sci.* 2000; 175(1):17-27.

Villodre R, Sánchez-Alfonso A, Brines L, Núñez AB, Chirivella J, Ferri J, Noé E. Fluencia verbal: estudio normativo piloto según estrategias de “agrupación” y “saltos” de palabras en población española de 20 a 49 años. *Neurologia.* 2006; 21(3):124-30.

Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence (WASI)*. San Antonio: The Psychological Corporation/Harcourt Brace & Company, 1999.

Wechsler D. *Wechsler Memory Scale - Third Edition (WMS - III)*. San Antonio: The Psychological Corporation/Harcourt Brace & Company, 1997.

Weiss EM, Siedentopf C, Hofer A, Deisenhammer EA, Hoptman MJ, Kremser C, Golaszewski S, Felber S, Fleischhacker WW, Delazer M. Brain activation pattern during a verbal fluency test in healthy male and female volunteers: a functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett*. 2003; 352(3):191-4.

Whatmough C, Chertkow H. rCBF to the hippocampal complex covaries with superior semantic memory retrieval. *Behav Brain Res*. 2007; 181(2):262-9.

Whitney C, Weis S, Krings T, Huber W, Grossman M, Kircher T. Task-dependent modulations of prefrontal and hippocampal activity during intrinsic word production. *J Cogn Neurosc*. 2009; 21(4):697-712.

Wise RJS, Scott SK, Blank SC, Mummery CJ, Murphy K, Warburton EA. Separate neural subsystems within "Wernicke's area". *Brain*. 2001; 124:83-95.

Yacoub E, Shmuel A, Pfeuffer J, Van de Moortele PF, Adriany G, Ugurbil K, Hu X. Investigation of the initial dip in fMRI at 7 Tesla. *NMR Biomed*. 2001; 14:408-12.