

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA COORDENAÇÃO DE PESQUISA

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE BOLSAS DE INICIAÇÃO  
CIENTÍFICA – PIBIC

**PARTICIPAÇÃO DO CEREBELO NO COMPORTAMENTO  
DE CRIANÇAS COM DISLEXIA: REVISÃO SISTEMÁTICA  
DE LITERATURA E META-ANÁLISE**

**ANÁLISE DO CEREBELO DE CRIANÇAS COM DISLEXIA  
POR MEIO DE NEUROIMAGENS**

Área do conhecimento: Neurologia

Relatório Final

Período da bolsa: de 09/23 a 08/24

Este projeto é desenvolvido com bolsa de iniciação científica

Orientador: Diogo Costa Garção

Autor: Joatan Nascimento Carvalho

## SUMÁRIO

|                                                          |    |
|----------------------------------------------------------|----|
| 1.INTRODUÇÃO .....                                       | 1  |
| 2. OBJETIVOS .....                                       | 3  |
| 3. METODOLOGIA .....                                     | 4  |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES .....                         | 7  |
| 5. CONCLUSÕES .....                                      | 23 |
| 6. PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS .....               | 24 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....                      | 25 |
| 8. OUTRAS ATIVIDADES .....                               | 30 |
| 9. JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO PLANO DE TRABALHO ..... | 31 |

## 1.INTRODUÇÃO

Sendo considerada uma condição caracterizada por um déficit no reconhecimento e/ou decodificação de palavras e na ortografia, a dislexia é descrita na literatura como uma patologia de etiologia múltipla e complicada, uma vez que as variadas hipóteses que explicam o funcionamento dessa patologia vão desde desordens metabólicas a modificações no sistema visual dos pacientes que convivem com este distúrbio (KURIAN et al., 2011; MCGRATH et al., 2011; PELLEGRINO; BEN-SOUSSAN; PAOLETTI, 2023). O diagnóstico dessa patologia é clínico e frequentemente subjetivo, fundamentado principalmente no desempenho de leitura da criança ou adulto para sua idade escolar (MUNZER; HUSSAIN; SOARES, 2020).

Entre as formações ligadas à dislexia, o cerebelo agora está sendo estudado devido à possível influência que pode exercer nos processos de fala e compreensão da linguagem (SILVERI, 2016). Tradicionalmente, o cerebelo foi descrito como um órgão que possuía funções unicamente motoras, responsável pelo equilíbrio, coordenação motora, movimentos finos e outros tipos de atividade motoras (PIERCE et al., 2023). Após anos de investigação, começou a ser relatado que o cerebelo poderia ter conexões com áreas específicas do cérebro e ainda participar de outras importantes atividades como o processamento emocional, a fala, a linguagem, a leitura e até interações sociais. (PIERCE et al., 2023; SILVERI, 2021).

O cerebelo tem um papel na forma de refinar e automatizar movimentos, mas também há hipóteses de que o cerebelo pode estar ligado a automatizações de comportamentos como a leitura e a linguagem, para tornar essas tarefas inconscientes e coordenadas com uma performance eficiente (MOLINARI et al., 2008). Essas últimas atividades começam a ser desenvolvidas na infância e possuem um importante papel nas relações sociais e no desempenho escolar infantil de todas as pessoas. Além disso, distúrbios que causam déficits nessas habilidades, como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e a dislexia, tem como o cerebelo sendo um possível ator nessas doenças, o que vêm ganhando evidência nas bases fisiopatológicas dessa doença na atual

sociedade e levando pesquisadores a procurar mais claramente o seu envolvimento (BEURIAT et al., 2022).

Um dos métodos para avaliar as estruturas encefálicas afetadas em pacientes com dislexia é o uso de neuroimagens, dentre as quais está a ressonância magnética funcional (fMRI) e a morfometria baseada em voxel (VBM). A fMRI avalia o nível de oxigenação em tecidos cerebrais durante a realização de tarefas cognitivas, enquanto a VBM quantifica a substância cinzenta ou branca de estruturas encefálicas (LE CUNFF; DOMMETT; GIAMPIETRO, 2024; MIRI ASHTIANI; DALIRI, 2023).

Vários estudos identificaram possíveis alterações do cerebelo em pacientes com dislexia por meio de neuroimagem que sinalizaram comprometimentos cognitivos, emocionais e sociais associados a participação desta estrutura nesse distúrbio (ARLEO et al., 2024; CUNDARI et al., 2023; KING et al., 2019). Além disso, diagnósticos tardios de dislexia podem comprometer o desempenho e desenvolvimento de crianças com dislexia, com risco de desenvolver outros transtornos mentais associados, o que demonstra a importância de se pesquisar esse distúrbio (SANFILIPPO et al., 2020). Assim, o presente estudo tem como objetivo investigar as alterações cerebelares na função cognitiva de crianças com dislexia.

## **2. OBJETIVOS**

O objetivo deste estudo é analisar possíveis alterações no cerebelo de crianças com dislexia em comparação a crianças sem dislexia, na ausência de outros transtornos do neurodesenvolvimento, por meio de estudos que utilizam neuroimagens para esse fim.

### 3. METODOLOGIA

A pesquisa foi realizada em conformidade com a Declaração de Itens Preferenciais para Relatórios de Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA), complementada pelo manual da *Cochrane Collaboration Handbook*, versão 6.1. A princípio, foi discriminado um protocolo para esta revisão sistemática, que foi submetido e registrado na plataforma *PROSPERO* (CRD42023422172). A formulação da pergunta de pesquisa seguiu o modelo PICO, o que facilitou o esclarecimento da questão investigada e aprimorou a recuperação de evidências nos bancos de dados (CHANDLER et al., 2019; MOHER et al., 2009).

A seguinte questão foi formulada: Qual a influência do cerebelo em crianças disléxicas comparadas com controle de acordo com evidências de neuroimagens? Critérios: P, crianças, I, sem intervenção, C, grupo de crianças com dislexia e grupo de crianças controles, O, correlação entre cerebelo e dislexia por neuroimagem.

#### 3.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Cinco bases de dados online foram utilizadas para a busca dos estudos de acordo com os critérios de inclusão: *Cochrane Library*, *Sleuth*, *National Library of Medicine (MEDLINE-PubMED)*, *Lilacs*, e *EMBASE*. Os seguintes descritores foram usados em combinação: '*Cerebellum*', '*Dyslexia*' e '*children*'. Para a *Sleuth*, foram utilizados os seguintes filtros: “participantes com diagnóstico de dislexia” e “participantes com idade menor do que 16 anos”

#### 3.2 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

De maneira independente, a busca online por títulos, resumos e textos completos foi gerida por ao menos três revisores. Divergências em relação aos critérios de inclusão ou exclusão foram resolvidas através de consenso. Os seguintes critérios de inclusão foram utilizados: artigos que avaliam as características morfofuncionais do cerebelo em crianças com dislexia e artigos que versam sobre os comportamentos motores associados ao cerebelo em crianças com esse distúrbio. Estudos foram excluídos pelos seguintes critérios: indivíduos com outras doenças além da dislexia não separados nos resultados,

artigos que não citaram nenhuma relação com o cerebelo, estudos feitos somente com adultos e que possuam grupos de adultos junto com crianças, estudos que não trouxeram resultados de neuroimagem, artigos de revisão, meta-análises, resumos, procedimentos de conferência, editoriais/cartas e relato de casos.

### 3.3 EXTRAÇÃO DE DADOS

Os dados foram coletados por um revisor usando formulários padronizados e revisados por um segundo revisor. Dentre as informações extraídas estão: autor, ano, tipo de estudo, número de participantes, idade média, sexo, lateralidade, instrumento de avaliação além de variáveis associadas a ativação encefálica, análise de ressonância magnética funcional, tarefas cognitivas e análises de volume encefálico.

### 3.4 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

Alguns instrumentos sugeridos pelo *Cochrane Handbook* foram utilizados para verificar a qualidade dos estudos selecionados nesta revisão. O *Risk of Bias (RoB2 tool)* em sua segunda versão, revisada pela Cochrane, foi utilizada para estudos randomizados. Para artigos que são de caso- controle e estudos de coorte, o instrumento *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS)* foi utilizada para estimar a qualidade de estudos não randomizados em meta-análises. Para estudos transversais, o *The Joanna Briggs Institute's* foi escolhido. Dois pesquisadores classificaram os estudos de acordo com o manual de cada ferramenta e cada discordância foi resolvida por consenso entre eles (MOOLA et al., 2017; STERME et al., 2019; WELLS et al., 2000).

### 3.5 ACTIVATION LIKELIHOOD ESTIMATION (ALE)

Depois da seleção dos estudos e da extração dos resultados, foram selecionados aqueles que utilizaram como variável focos de ativação. Esses estudos seguiram para uma análise a parte utilizando ALE.

ALE é uma metodologia utilizada para agregar dados de estudos de neuroimagem e vem sendo usada em diversas meta-análises (COGDELL-BROOKE et al., 2020; KRUIHOF; KLAUS; SCHUTTER, 2023; PIERCE et al., 2023b). ALE constrói coordenadas de focos de ativação a partir de dados

inseridos utilizando distribuições de densidade de probabilidade Gaussianas, por meio da modelação da distribuição de probabilidade centrada nas coordenadas de cada foco (EICKHOFF et al., 2009).

A meta-análise foi feita usando as recomendações mais recentes de ALE *meta analysis* (EICKHOFF et al., 2012; MÜLLER et al., 2018). Foi utilizado o *GingerALE 3.0.2. Software* (<http://brainmap.org/>). As coordenadas dos focos foram retiradas dos artigos originais e revistas pelos 3 revisores.

ALE foi executada utilizando coordenadas em Montreal Neurological Institute and Hospital MNI (coordenadas em *Talairach* foram convertidas em MNI utilizando a ferramenta do *Ginger ALE*). Os mapas ALE foram calculados para significância contra uma distribuição nula usando testes não paramétricos com 5,000 permutações e um nível de cluster FWE de  $p < .05$  com um cluster formando um limite de nível de voxel de  $p < .001$  com base nas recomendações mais recentes de Müller et al., 2018. Para propósito de visualização, o mapa ALE foi importado para o *Analysis of Functional NeuroImages* (AFNI) e sobreposto no modelo anatômico MNI 152 e um modelo probabilístico do cerebelo (SUIT) para avaliação visual e representação (COX, 1996; DIEDRICHSEN et al., 2009).

## 4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

### 4.1 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

O rastreio em base de dados resultou em 271 estudos. Após avaliação de títulos e resumos, 173 foram excluídos por serem relatos de caso, revisões, estudos duplicados em bases de dados diferentes ou por ausência de desfecho de interesse. Após a leitura dos textos completos, 86 foram excluídos por não se encaixarem nos critérios de elegibilidade. Diante disso, 12 estudos foram selecionados para a Revisão Sistemática e 5 incluídos na Meta-análise.

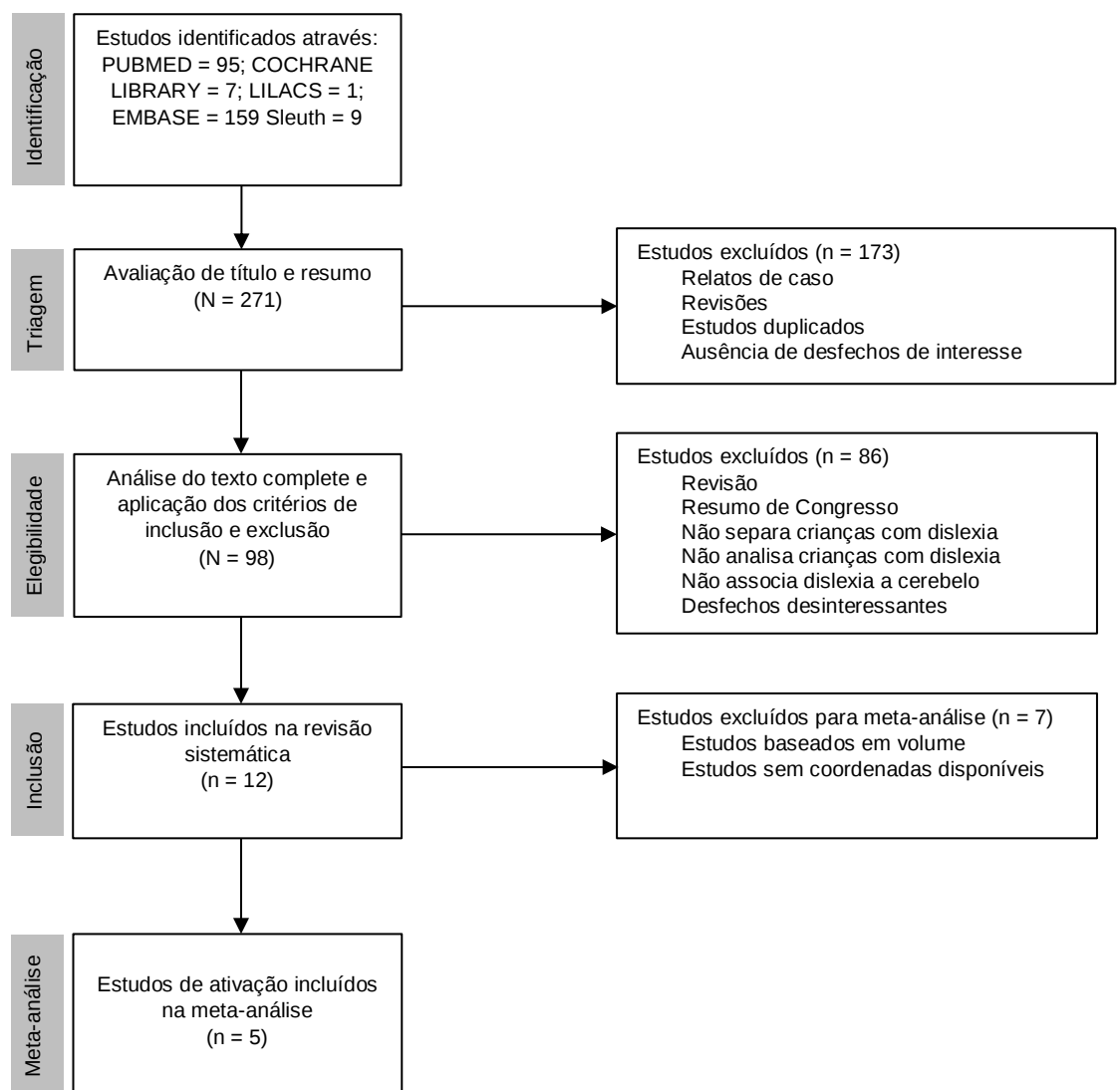


Figura 1. Fluxograma para busca e triagem na literatura (Fonte: Autores)

## 4.2 AVALIAÇÃO DE QUALIDADE

Utilizando a ferramenta de avaliação *The Joanna Briggs Institute's Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, foi visto que todos os artigos utilizaram medidas de exposição de forma confiável, utilizaram critérios objetivos e padronizados para a medição da condição, mediram os resultados de forma válida e confiável e utilizaram análise estatística apropriada (Tabela 1).

**Tabela 1:** Avaliação de Qualidade para Estudos Transversais

| <b>Autores, ano</b>         | <b>Q1</b> | <b>Q2</b> | <b>Q3</b> | <b>Q4</b> | <b>Q5</b> | <b>Q6</b> | <b>Q7</b> | <b>Q8</b> |
|-----------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Eckert et al., 2003         | S         | N         | S         | S         | N         | N         | S         | S         |
| Eckert et al., 2005         | S         | N         | S         | S         | N         | N         | S         | S         |
| Feng et al., 2017           | N         | S         | S         | S         | N         | N         | S         | S         |
| Yang et al., 2013           | Na        | S         | S         | S         | N         | N         | S         | S         |
| Fernandez et al., 2013      | Na        | S         | S         | S         | N         | N         | S         | S         |
| Gosse et al., 2022          | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         |
| Jetnoróg et al., 2014       | Na        | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         |
| Yang et al., 2016           | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         |
| Bailleux et al., 2009       | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         |
| Turesky et al., 2023        | Na        | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         |
| Adrián-Ventura et al., 2019 | Na        | S         | S         | S         | N         | N         | S         | S         |
| Norton et al., 2014         | Na        | S         | S         | S         | S         | S         | S         | S         |

S: sim; N: não; Na: não ficou claro. Fonte: Autores

### 4.3 CARATERÍSTICAS DOS ESTUDOS

Ao analisar os estudos incluídos nessa revisão sistemática, todos são do tipo transversal e todos utilizaram a ressonância magnética funcional como instrumento. 6 avaliaram a ativação cerebral (BALLIEUX et al., 2009; FENG et al., 2017; GOSSE; DRICOT; VAN REYBROECK, 2022; NORTON et al., 2014; TURESKY, 2023; YANG et al., 2013) e 6 artigos fizeram uma análise morfométrica baseada em voxel(ADRIÁN-VENTURA et al., 2020; ECKERT et al., 2003, 2005; FERNANDEZ et al., 2013; JETNORÓG et al., 2014; YANG et al., 2016).

#### 4.4 CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES

Quando se observa as características demográficas dos 469 participantes, todos artigos os separam em relação ao gênero, com 260 participantes do sexo masculino e 209 do sexo feminino. Assim, é possível observar que há predominância do sexo masculino. Entretanto, 1 estudo não apresentou participantes femininos(ECKERT et al., 2005) e outros com pelo menos o dobro de participantes masculinos em relação ao feminino(BALLIEUX et al., 2009; YANG et al., 2013, 2016).

Além disso, não foi identificado um critério diagnóstico para dislexia predominante. Em relação à língua-mãe, há predominância da língua inglesa e suas variáveis em 5 artigos(ECKERT et al., 2003, 2005; FERNANDEZ et al., 2013; NORTON et al., 2014; TURESKY, 2023)(Tabela2).

**Tabela 2:** Características demográficas dos participantes dos estudos

| Autor, Ano                  | n  | Sexo<br>(Masc/Fem) | Língua<br>Materna | Lateralidade | Idade, Anos<br>(Média±DP ou<br>amplitude de<br>idades)<br>Dislexo/Controle | Critério Diagnóstico                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------|----|--------------------|-------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eckert et al., 2005         | 26 | 26/0               | Inglês            | D            | 11,41 ± 8.2/ 11,33<br>± 8.2 <sup>A</sup>                                   | O desempenho na taxa de leitura ou soletração de uma única palavra ou texto tinha que ser, pelo menos 1 DP abaixo do QI verbal (fator de compreensão verbal do WISC III; Wechsler, 1991) e abaixo da média da população.                                         |
| Eckert et al., 2003         | 50 | 33/17              | Inglês            | D            | 136,04/ 136,89 <sup>M</sup>                                                | Uma diferença de pelo menos 1 DP entre o QI verbal proporcional (fator de compreensão verbal) e pelo menos uma medida de leitura ou ortografia (escalas de inteligência Wechsler para Crianças-III (WISC-III).                                                   |
| Feng et al., 2017           | 34 | 18/16              | Mandarim          | D            | 10.19 ± 0.68/ 10.31<br>± 1.0 <sup>A</sup>                                  | Obter pelo menos 1,5 DP abaixo da norma no teste de reconhecimento de caracteres chineses ou pelo menos 1 DP abaixo da norma no teste de reconhecimento de caracteres chineses e pelo menos 1,5 DP abaixo no teste de consciência fonológica chinesa.            |
| Yang et al., 2013           | 21 | 14/7               | Mandarim          | D            | 12.13 ± 0.87/12.76<br>± 0.79 <sup>A</sup>                                  | Pontuação de leitura pelo menos 1,5 DP abaixo da pontuação média das crianças não disléxicas da mesma série do teste de leitura padronizado (Bateria de Testes de Reconhecimento de Caracteres Chineses e Escala de Avaliação para Crianças da Escola Primária)  |
| Fernandez et al., 2013      | 39 | 23/16              | Inglês            | 35 D; 4ND    | 13.7/ 11.7 <sup>A</sup>                                                    | < Percentil 26 em uma medida de decodificação de uma única palavra                                                                                                                                                                                               |
| Gosse et al., 2022          | 28 | 15/13              | Francês           | D            | 9.68 ±0.93/ 9.32<br>±0.96 <sup>A</sup>                                     | Diagnosticado por fonoaudiólogos e que tenham performado menos de 2 no DP em um dos itens escritos nas tarefas de linguagem usada para avaliação cognitiva.                                                                                                      |
| Jetnoróg et al., 2014       | 81 | 39/42              | Polonês           | D            | 123,1 ± 10,6/ 124 ±<br>10,6 <sup>M</sup>                                   | Crianças com dislexia recrutadas de centros de dislexia                                                                                                                                                                                                          |
| Yang et al., 2016           | 23 | 9/14               | Mandarim          | -            | 12,6±0,6/12,3±1 <sup>A</sup>                                               | Escore de leitura foram pelos menos 1,5DP abaixo da pontuação média das crianças de mesma idade                                                                                                                                                                  |
| Baillieux et al., 2009      | 22 | 16/6               | Holandês          | D            | 11,4±0,7/11,9±0,4 <sup>A</sup>                                             | Evidência de inteligência normal pela Escala de Inteligência Weschler para crianças, leitura de palavras de 1 minuto com pontuação abaixo do décil 3(teste Eén-minuut) e atraso geral de mais de 2 anos em leitura (Van de Bos, Spelberg, Scheepstra & de Vries) |
| Turesky et al., 2023        | 30 | 16/14              | Inglês            | D            | 10±1.3/ 8.72±2 <sup>A</sup>                                                | <92 de desempenho no Teste de Desempenho Woodcock-Johnson e QI igual ou superior a 80 usando a Escala Abreviada de Inteligência de Wechsler                                                                                                                      |
| Adrián-Ventura et al., 2019 | 25 | 15/10              | Espanhol          | 20 D; 5ND    | 11.91±1.63/<br>12.48±1.78 <sup>A</sup>                                     | Pontuação menor que -1.5DP em pelo menos um dos subteste do Reading Processes Assessment Battery                                                                                                                                                                 |
| Norton et al., 2014         | 90 | 36/54              | Inglês            | D            | 9,85 I- 10,51±1.1/<br>9,77±1 <sup>A</sup>                                  | Pontuação menor que 90 no Performance em The Letters and the Numbers subtests of RAN-RAS Tests                                                                                                                                                                   |

A: Idade em anos; M: Idade em meses; D: Destro; ND: Não Destro; DP: Desvio Padrão. Fonte: Autores

## 4.5 DESFECHOS

### 4.5.1 Resultado descritivo dos artigos

Um resumo dos principais achados de a cada um dos 12 artigos desta revisão estão escritos na tabela 3.

**Tabela 3:** Resumo do principal achado de cada artigo

| Autor, Ano             | Principal achado relacionado ao cerebelo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Eckert et al., 2005    | O grupo com dislexia apresentou volume de matéria cinzenta e branca significativamente menor do que o grupo controle no lobo anterior direito do cerebelo.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Eckert et al., 2003    | As crianças com dislexia do sexo masculino exibiram um lobo anterior cerebelar direito significativamente menor em comparação com os controles do sexo masculino. As crianças com dislexia apresentaram volume do lobo anterior direito do cerebelo significativamente menor do que os controles.                                                                                                                                                                                                                                   |
| Feng et al., 2017      | Houve ativação significativa na região cerebelar crus I bilateral até lóbulo VI na tarefa ortográfica nos dois grupos, ativação da região cerebelar direita Crus II e da Crus I bilateral na tarefa fonológica no grupo de leitores típicos. E também houve maior ativação do lobo VI bilateral nos leitores disléxicos na tarefa ortográfica.                                                                                                                                                                                      |
| Yang et al., 2013      | No grupo de crianças com dislexia foram encontradas ativações significativas no cerebelo direito. No grupo controle foram encontradas ativações significativas no cerebelo esquerdo. Durante o estágio posterior de aprendizagem do SRTT (S3 versus R2), os participantes com dislexia exibiram ativações mais altas do que os controles no cerebelo esquerdo, mas nenhuma ativação significativamente maior foi encontrada para controles versus participantes com dislexia.                                                       |
| Fernandez et al., 2013 | O grupo com dislexia demonstrou uma redução inesperada em ambas as regiões anteriores do cerebelo e a diferença de volume tendeu a ser maior no lobo anterior esquerdo do que no lobo anterior direito.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Gosse et al., 2022     | Algumas diferenças significativas foram encontradas no lóbulo VI esquerdo e direito de crianças com dislexia, ele estava tanto com volume total maior como um volume de substância cinzenta maior. Foi encontrado também nos lóbulos I-II um volume de substância cinzenta maior no grupo com dislexia. Os desempenhos de comportamento na ortografia e tarefas padronizadas de legibilidade de caligrafia foram correlacionados com os índices volumétricos cerebelares que diferiram entre os grupos nos lóbulos I-II, VI e VIIB. |
| Jetnoróg et al., 2014  | O primeiro subtipo disléxico demonstrou diferenças de substância cinzenta no cerebelo esquerdo e direito em comparação aos outros grupos. O segundo subtipo disléxico apresenta diminuição da substância cinzenta no cerebelo esquerdo em comparação aos outros grupos. Um aumento comum de substância cinzenta para o primeiro e terceiros subtipos de disléxicos foi encontrado no cerebelo esquerdo.                                                                                                                             |
| Yang et al., 2016      | Foi encontrado um volume regional de substância cinzenta no lobo cerebelar posterior esquerdo que era significante menor na dislexia do que nos controles. A análise de VBM também demonstra uma diminuição de volume de substância cinzenta de crianças com dislexia em regiões mais espalhadas, como a região temporal superior esquerda, giro pós-central esquerdo, cerebelo direito, giro frontal superior direito e fusiforme direito.                                                                                         |
| Baillieux et al., 2009 | No hemisfério cerebelar direito o grupo com dislexia ativou exclusivamente Crus II, lóbulos vermais I, II, III e VII, já o grupo controle ativou exclusivamente lóbulos hemisféricos V e VI. No hemisfério cerebelar esquerdo o grupo controle ativou exclusivamente os lóbulos hemisféricos VI e VIIa, enquanto o grupo com dislexia ativou exclusivamente Crus I, lóbulo hemisférico VI e lóbulo vermal V.                                                                                                                        |
| Turesky et al., 2023   | Para batidas com a mão direita, foi encontrada relativamente menos ativação no cerebelo anterior direito no grupo com dislexia, e não houveram áreas que tiveram mais relativamente mais atividade no grupo com dislexia.                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Adrián-Ventura., 2019  | Crianças com dislexia possuíam menor volume de substância cinzenta principalmente no cerebelo direito, giro pré-central bilateral e córtex occipitotemporal esquerdo do que crianças controles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Norton et al., 2014    | As crianças com dislexia do subtipo déficit em nomeações rápidas de palavras possuem maior ativação do lóbulo VI do cerebelo direito, enquanto os outros subtipos de crianças com dislexia não ativam esta região.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

#### 4.5.1.1 Resultado descritivo dos artigos de ativação cerebelar

Feng et al., 2017 aplicaram tarefas ortográficas e fonológicas apresentadas visualmente durante a aquisição da fMRI para explorar a ativação do cerebelo e a conectividade funcional cérebro-cerebelo. Em relação aos achados da fMRI, houve ativação significativa do cerebelo Crus 1 bilateral que se estendeu até o lóbulo VI do cerebelo na realização da tarefa ortográfica nos dois grupos e ativação do cerebelo direito Crus 2 e Crus 1 bilateral no grupo controle na tarefa fonológica, mas nenhuma região cerebelar foi significativamente ativada para o grupo com dislexia nessa tarefa. Quando comparados os dois grupos, na tarefa ortográfica, os resultados revelaram maior ativação para leitores com dislexia em relação aos leitores com desenvolvimento típico no lóbulo VI bilateral do cerebelo. No entanto, nenhuma região cerebelar apresentou diferenças significativas entre os grupos para a tarefa fonológica. Os autores sugerem que a superativação do lóbulo VI bilateral do cerebelo pode possivelmente ser uma espécie de envolvimento compensatório dessas regiões durante a leitura em leitores disléxicos (FENG et al., 2017).

Yang et al., 2013 tiveram como hipótese que o déficit na aprendizagem processual em disléxicos chineses era relevante para a disfunção cerebelar esquerda. Neste estudo aplicaram uma tarefa de aprendizagem motora implícita, a Serial Reaction Time Task (SRTT), durante a aquisição da ressonância magnética funcional. Os resultados deste estudo foram: ativações significativas no cerebelo direito no grupo com dislexia e ativação significativa no cerebelo esquerdo no grupo controle durante a realização da tarefa, e, quando comparados os dois grupos, o grupo com dislexia exibiu maior ativação do que o grupo controle no cerebelo esquerdo no estágio posterior de aprendizagem do SRTT, em nenhum outro estágio houve ativação do cerebelo. A partir dos resultados encontrados, os autores deste estudo assumiram que o déficit no cerebelo esquerdo pode ser uma característica neural da dislexia em população chinesa, fornecendo evidências de suporte para a hipótese de déficit cerebelar em um sistema de escrita não alfabético (YANG et al., 2013).

O estudo de neuroimagem de Ballieux et al., 2009 teve a finalidade de investigar o possível envolvimento do cerebelo na dislexia usando uma tarefa de associação substantivo-verbo durante uma fMRI. Os resultados encontrados foram de uma ativação mais ampla em crianças com dislexia no nível supratentorial, além de padrões de ativação distribuídos bilateralmente e mais difusos em crianças com

dislexia, envolvendo crus I, Crus II, lóbulo hemisférico V, VI e lobos vermes IV, VI e VII. Os achados desse estudo parecem fornecer evidências de que há um déficit na distribuição intra-cerebelar de atividades que podem desempenhar um papel importante na fisiopatologia da dislexia (BALLIEUX et al., 2009).

A conectividade funcional intrínseca entre cerebelo e cérebro durante os movimentos do polegar de mãos de crianças com dislexia e controles foi avaliada junto com a análise de ressonância magnética. O grupo com dislexia teve menos ativação do cerebelo anterior direito durante batidas com a mão direita do que o grupo controle. Os autores sugerem algumas diferenças na atividade e na conectividade funcional intrínseca, na tarefa de batida dos polegares, que estão independentes em relação a leitura em crianças com dislexia em comparação aos controles. Como os achados divergem da medida de capacidade de leitura, os autores sugerem que seus resultados destoam da hipótese de que o cerebelo possua um papel importante na leitura (TURESKY, 2023).

Já um estudo americano também avaliou se diferentes subtipos de dislexia, deficiência de consciência fonológica (CF), deficiência de nomeação automática rápida (RAN) ou déficit de CF e RAN, possuem diferentes padrões de ativação cerebral em uma tarefa de julgamento de rima. Com relação ao cerebelo, Norton et al., 2014 encontraram uma correlação entre lóbulo VI do direito do cerebelo e as habilidades de nomeação rápida, mas não encontraram associação desta região com habilidades envolvendo CF. Além disso, o estudo também relata que a circuitaria pré-frontal bilateral-cerebelo direito é detectada em habilidade de RAM e é reduzida no subtipo de dislexia com déficit de CF e RAN. Assim, os resultados demonstram a possibilidade das habilidades de RAN deficientes na dislexia serem diretamente associadas ao cerebelo (NORTON et al., 2014).

Gosse et al., 2022 realizou um estudo com aquisição de dados de fMRI e medidas comportamentais de leitura, ortografia, velocidade de escrita, legibilidade e destreza manual para investigar se as dificuldades de escrita limitavam-se aos processos centrais de escrita (ortografia) ou se estendiam a processos periféricos da escrita, como a caligrafia. Foram encontradas diferenças significativas entre o grupo com dislexia e controle em três (*regions of interest*) ROIs específicas de caligrafia localizadas no cerebelo anterior e posterior direito, essas regiões correspondem ao lóbulo cerebelar VI e estão envolvidas no controle motor de movimentos complexos

dos dedos. Em relação à espessura cortical, o experimento mostrou que crianças com dislexia apresentavam menor volume no lóbulo esquerdo VI e VIIIB. As crianças com dislexia possuíam déficit nas capacidades ortográficas, confirmado por fMRI e a subativação de regiões centrais durante a escrita. A legibilidade de crianças com dislexia também estava afetada e a tarefa do ditado e fMRI revelou disfunção nesse grupo em várias regiões periféricas do cerebelo direito e putâmen esquerdo. Os dados obtidos no artigo reforçam a presença de diferentes ativações cerebelares bilaterais em crianças com dislexia, em especial no lóbulo VI (GOSSE; DRICOT; VAN REYBROECK, 2022).

Diante do exposto, maioria dos autores que pesquisaram a ativação cerebelar em crianças com dislexia e leitores típicos encontraram diferentes padrões de ativação entre esses dois grupos. Em relação a essas diferenças os estudos trazem que os participantes com dislexia possuem padrões de ativações difusos bilateralmente, sendo a região do lóbulo VI ser relatada em comum. Tais achados sugerem o envolvimento do cerebelo nas alterações cognitivas presentes em pacientes com dislexia.

#### 4.5.1.2 Resultado descritivo dos artigos de morfometria baseada em voxel

Um estudo objetivou investigar déficit em volume de substância cinzenta em grupos de crianças disléxicas espanhola. A principal particularidade relatada por Ádria-Ventura et al., 2019 era a caracterização de diferenças anatômicas em crianças que utilizam uma linguagem com *shallow orthographies* (SO). Os achados revelaram que crianças disléxicas tinham menos substância cinzenta principalmente no córtex occipitotemporal esquerdo, cerebelo direito e giro pré-central bilateral em relação ao grupo controle. A principal possibilidade que esse estudo demonstra é que estudos e meta-análises anteriores sobre o assunto possam ser influenciadas se o falante possui uma linguagem de *shallow* ou *deep orthographie* (DO) (ADRIÁN-VENTURA et al., 2020).

Jetnoró et al., 2014 teve a hipótese de que os diferentes subtipos específicos de pessoas com dislexia possuem padrões de substância cinzenta específicas com base em quatro domínios cognitivos: consciência fonológica, nomeação rápida automatizada (RAM), processamento visual magnocelular-dorsal e mudança de atenção auditiva. Nos resultados que tangem o cerebelo, foi visto que haviam

diferenças no volume de substância cinzenta em diferentes partes do cerebelo entre os subtipos de crianças com dislexia e o grupo controle, estando de acordo com a hipótese inicial (JETNORÓG et al., 2014).

Yang et al., 2016 teve o objetivo de estudar se há alguma mudança em estruturas do cerebelo esquerdo em crianças chinesas com dislexia. O estudo revelou que o há diminuição do volume de substância cinzenta no lobo cerebelar posterior esquerdo no grupo dos disléxicos em relação aos controles, além de uma diminuição da substância cinzenta no cerebelo direito, giro fusiforme direito e um aumento da substância cinzenta no precuneos direito. O principal achado do estudo é que crianças com dislexia possuem volume de substância cinzenta menor no cerebelo esquerdo e esse volume diminuído foi correlacionado positivamente com o escore de vocabulário (YANG et al., 2016).

Eckert et al., 2003 teve como objetivos associar a dificuldade de leitura com a dislexia em crianças em idade escolar, relacionar tal déficit a estruturas cerebrais e avaliar a relação entre essas estruturas e os déficits cognitivos. O estudo teve como resultado um volume significativamente menor do lobo cerebelar anterior direito do grupo de crianças com o distúrbio, do sexo masculino quando comparado com o grupo controle. Neste estudo, em virtude da amostra reduzida, a comparação entre os grupos do sexo feminino não foi realizada. Em relação às medidas cognitivas, as variáveis anatômicas que diferenciavam os indivíduos com dislexia dos controles foram consistentemente correlacionadas de forma significativa com a leitura de palavras reais, leitura de pseudopalavras e ortografia. Assim, os achados anatômicos sugerem que deficiências na rede frontal-cerebelar podem desempenhar um papel no atraso no desenvolvimento da leitura na dislexia (ECKERT et al., 2003).

Eckert et al., 2005 teve como objetivo determinar se a morfometria baseada em voxel (VBM) detectaria as diferenças anatômicas encontradas nas abordagens manuais do seu estudo anterior (Eckert et al., 2003) quando comparava um grupo controle e um grupo de crianças com dislexia e se a VBM identificaria diferenças de grupo em regiões anatômicas não examinadas com as abordagens manuais. O resultado final do estudo foi o volume significativamente menor de substância cinzenta e de substância branca no lobo cerebelar anterior direito do grupo de crianças com dislexia quando comparado com o grupo controle. Esse achado é congruente com os

achados das abordagens manuais, em que há diferenças de volume do lobo cerebelar anterior entre os grupos (ECKERT et al., 2005).

Fernandez et al., 2013 tinham como objetivo comparar a estrutura cerebelar entre os grupos, avaliar a simetria cerebelar em cada grupo e correlacionar dificuldade de decodificação encontrada na dislexia com a anatomia cerebelar. Neste estudo, a partir da ressonância magnética, os autores tiveram como achados: ausência de diferenças significativas entre os volumes total, de substância branca e de substância cinzenta entre os grupos, além disso não foram encontradas diferenças significativas no grau de assimetria entre os grupos controlando idade e sexo, por fim, o grupo com comprometimento de decodificação demonstrou uma redução inesperada em ambas as regiões anteriores do cerebelo, além de o volume tender a ser maior no lobo anterior esquerdo do que no lobo anterior direito. Os achados em relação ao lobo cerebelar anterior no grupo com dislexia são consistentes com a hipótese de que os déficits cerebelares podem justificar dos problemas iniciais de fala e subsequente dificuldade com o processamento fonológico (FERNANDEZ et al., 2013).

Sendo assim, os estudos mostram que as crianças com dislexia apresentaram redução do volume de substância cinzenta total ou de áreas específicas do cerebelo quando comparadas com as crianças do grupo controle, que geralmente estão associadas a funções específicas da leitura. Além disso, alguns estudos relacionaram ainda redução de regiões cerebelares, como lobo esquerdo e lobo anterior direito, com habilidades cognitivas, como vocabulário, leitura de palavras reais e de pseudopalavras e ortografia. Esses achados demonstram que há influência do cerebelo nos prejuízos cognitivos de crianças com dislexia.

### 4.5.2 Resultado ALE

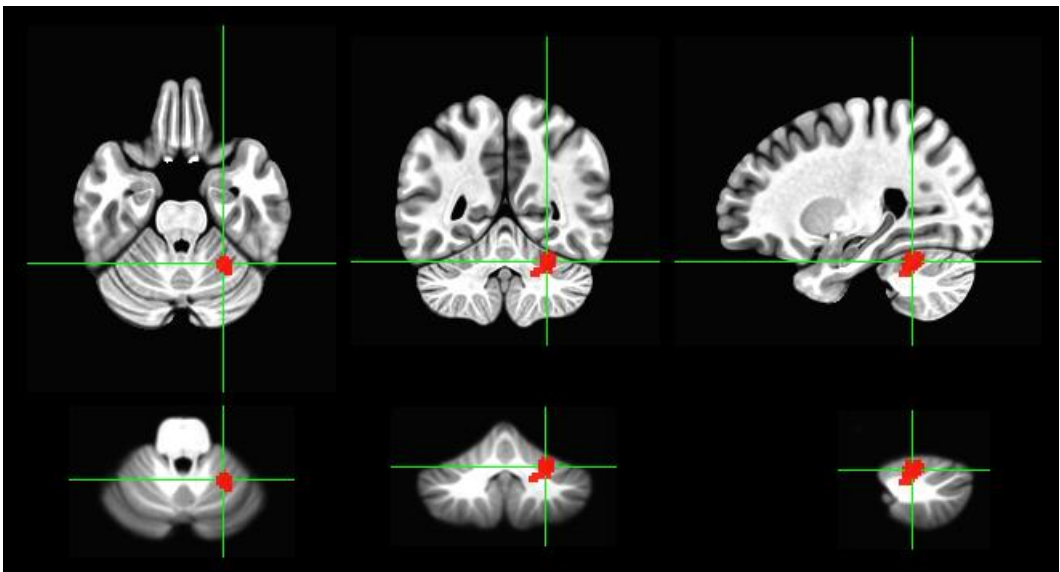
A tabela 4 e a figura 2 mostram o resultado do ALE da ressonância magnética funcional dos estudos aprovados pelos critérios de inclusão para a análise do *GingerALE*. Dentre todos os estudos que envolviam fMRI associada a tarefa, apenas Goose et al., 2022 não foi incluído por não disponibilizar as coordenadas de “*whole-brain analysis*”. Foram um total de 5 estudos com 8 experimentos e 163 participantes com a análise de 77 focos.

Dois *clusters* foram encontrados no lobo anterior do cerebelo. O primeiro cluster no lobo anterior com o centro coordenadas 26, 52, -26 com valor ALE de 0.0152. O segundo cluster também no lobo anterior do cerebelo com centro nas coordenadas 18, -52, -32 com o valor ALE de 0.0096. Nenhum cluster foi encontrado no cerebelo esquerdo ou em outra região do cérebro.

Assim, há uma convergência significativa positiva entre as coordenadas das ativações máximas e as tarefas que envolvem o processo automatização. Essas coordenadas apontam para o lobo anterior do cerebelo, indicando que as crianças com dislexia possuem um padrão de ativação cerebelar diferente das crianças do grupo controle.

**Tabela 4:** Resultado ALE

| Cluster | x  | y   | z   | ALE         | Localização               |
|---------|----|-----|-----|-------------|---------------------------|
| 1       | 26 | -52 | -26 | 0.015263236 | Lobo anterior do cerebelo |
| 2       | 18 | -52 | -32 | 0.009687844 | Lobo anterior do cerebelo |



**Figura 2:** Coordenadas ALE

## 4.6 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática selecionou estudos entre 2003 e 2023 incluindo crianças analisadas por fMRI. Todos os estudos foram sujeitos a uma análise descritiva para melhor organização dos resultados. Os estudos de ativação foram avaliados por novos critérios de exclusão e selecionados para um ALE, sendo um excluído por não apresentar coordenadas de picos máximos em “whole-brain analysis” e outro por apresentar apenas coordenadas de ROI. Os resultados do presente estudo demonstram que há redução de massa cinzenta cerebelar, diferentes padrões de ativação cerebelar e uma convergência de dados para o lobo anterior do cerebelo em crianças com dislexia através da análise do ALE.

Os estudos de ativação utilizaram diferentes tarefas para avaliarem a possível participação do cerebelo na dislexia (BALLIEUX et al., 2009; FENG et al., 2017; GOSSE; DRICOT; VAN REYBROECK, 2022; NORTON et al., 2014; YANG et al., 2013). Leitura, nomeação automática rápida (RAM), consciência fonológica, caligrafia, ortografia e a visualização de imagens foram avaliados por esses artigos e todas correlacionaram algum tipo de déficits nessas atividades com alterações nos padrões de ativação no cerebelo das crianças com dislexia em relação aos controles (BALLIEUX et al., 2009; FENG et al., 2017; GOSSE; DRICOT; VAN REYBROECK, 2022; NORTON et al., 2014; YANG et al., 2013). Uma região em comum relatada pelos artigos incluídos nesta revisão é o lóbulo VI bilateral, o que está de acordo com outros estudos que também citam essa região em tarefas que utilizam a leitura ou tarefas associadas a leitura, além de tarefas fonológicas e (ASHBURN et al., 2020; WU; HO; CHEN, 2012). O lóbulo VI está localizado na região posterior do cerebelo, alguns estudos demonstraram que a região posterior do cerebelo estaria mais ligada a processamentos de níveis cognitivos, emocionais e linguísticos, enquanto a região anterior do cerebelo estaria mais relacionada ao processamento motor (ASHIDA et al., 2019; KEREN-HAPPUCH et al., 2014; KING et al., 2019a). Além disso, a parte posterior do cerebelo também mostrou ativação importante em tarefas visuais e auditivas que utilizaram rimas, o que pode fortalecer a hipótese de que a dislexia possui a aquisição de estímulos visuais alterados e o cerebelo tem um papel importante nessa regulação, podendo ter alguma função na compensação de alguma

habilidade deficitária (PREMETI; BUCCI; ISEL, 2022; RASCHLE; ZUK; GAAB, 2012; TEMELTURK; OZER, 2022).

Todavia, um dos estudos (TURESKY, 2023) desaprovou a associação entre a tarefa dos movimentos de polegares e a dislexia durante a tarefa de batida dos polegares, demonstrado por uma hipoativação de cerebelo anterior direito que estava em desacordo com um déficit nas capacidades fonológicas. Como foi sugerido acima, o cerebelo anterior está relacionado mais a comportamentos motores, porém algumas hipóteses sugerem que o cerebelo não é divergente em relação a áreas funcionais diferentes, mas possui um gradiente contínuo de diferenciação funcional (GUELL et al., 2018). Mesmo desconhecendo como o cerebelo influencia na linguagem e consequentemente na dislexia, não é possível negar que o cerebelo possui um papel importante na linguagem, já que distintas áreas podem desempenhar vários papéis diferentes ao variarem suas conexões com o cérebro (DIEDRICHSEN et al., 2019).

Na avaliação do volume cerebelar em crianças com dislexia, os estudos mostram uma redução em crianças com esse distúrbio quando comparadas às crianças leitoras típicas. Alguns estudos relataram a diminuição do lobo anterior direito do cerebelo como o principal achado (ADRIÁN-VENTURA et al., 2020; ECKERT et al., 2003, 2005; FERNANDEZ et al., 2013). Além disso, a redução dessa região foi associada ao pior desempenho na leitura de palavras e pseudopalavras, ortografia e vocabulário (ECKERT et al., 2003; FERNANDEZ et al., 2013). Tais resultados são corroborados por Marien et al, 2014, que observou uma diminuição do volume da substância cinzenta cerebelar em um grupo de crianças disléxicas que apresentavam baixo desempenho nas habilidades necessárias para leitura, como fixação ocular, articulação de palavras e coordenação olho-voz, convergindo para o fato de que o cerebelo está envolvido no processo de aprendizagem de leitura e é comprometido na dislexia (MARIËN et al., 2014).

Adicionalmente, a diminuição do volume cerebelar esquerdo em crianças com dislexia foi observada nos estudos de Jetnoróg et al. 2014 e Yang et al. 2016, tendo como língua nativa em suas amostras o polonês e o chinês respectivamente (JETNORÓG et al., 2014; YANG et al., 2016). Os autores relacionaram a redução dessa região ao sistema de escrita de linguagem diferente quando comparada aos estudos que tinham como língua nativa o inglês. Essas descobertas estão de acordo

com os achados de Stoodley et al, 2009, que, ao analisarem a topografia cerebelar por ativação em crianças, encontraram conexões recíprocas entre o cerebelo e a área de linguagem de Broca, indicando que esta estrutura está envolvida na modulação da produção e da compreensão da linguagem (STOODLEY; SCHMAHMANN, 2009).

Nesta revisão sistemática, foi encontrado um padrão de convergência entre os pontos máximos de ativação o qual converge para o lobo anterior do cerebelo. Os resultados de ressonância magnética funcional significam que a região encontrada está sendo mais requisitada em termos do uso de oxigênio, mas ainda com a impossibilidade de saber especificamente como funciona a circuitaria nesta determinada região. Assim, a análise deve ser baseada em qual o papel da região encontrada indicada na literatura.

O cerebelo possui a função clássica de participar da motricidade, do ajuste motor e da execução automática de movimentos (SEIDLER; NOLL; CHINTALAPATI, 2006; WOLPERT; DIEDRICHSEN; FLANAGAN, 2011). Nos últimos anos, através de estudos de neuroimagem o cerebelo é avaliado como participante em diversos circuitos cognitivos (BUCKNER, 2013; KIM; HECK; SILLITOE, 2024; MARIËN; BORGATTI, 2018). Em contrapartida, há a sugestão na literatura que ativação cerebelar durante estudos cognitivos de neuroimagem ocorre devido apenas ao controle motor no momento da tarefa avaliada em uma tarefa que utiliza a linguagem (GLICKSTEIN; SULTAN; VOOGD, 2011). Entretanto, está é uma limitação específica da neuroimagem, na qual, não é possível executar uma tarefa que ative apenas uma área do cérebro, pois está constantemente ativado. Os resultados de neuroimagem se baseiam pela intensidade do sinal e a constância com outros estudos. No caso da relação do cerebelo com estudos de função cognitiva, constância dos estudos pode ser verificada em estudos que corroboram para o papel cognitivo e emocional do cerebelo (APPS et al., 2018; SCHMAHMANN et al., 2019).

## **5. CONCLUSÕES**

Esta revisão sistemática e meta-análise indicou que existem diferenças anatômicas e funcionais no cerebelo em crianças com dislexia em comparação a crianças controles, na ausência de outros transtornos do neurodesenvolvimento. Além disso, foi encontrado a hiperativação do lobo anterior do cerebelo em crianças com dislexia, esse achado pode indicar a presença de uma função cerebelar que ainda não foi exatamente esclarecida na literatura, a qual pode participar na fisiopatologia da dislexia. Outrossim, os demais planos de trabalho deste projeto visam alcançar o objetivo de pesquisa de identificar o papel do cerebelo no comportamento de crianças com dislexia.

## **6. PERSPECTIVAS DE FUTUROS TRABALHOS**

Futuros trabalhos podem avaliar as vias cerebelares conectadas a áreas cerebrais responsáveis por processos fonológicos e linguísticos com funções mais estabelecidas e certificadas nas literaturas por meio de estudos de tratografia. Além disso, ensaios clínicos que apliquem atividades que possam melhorar funções cerebelares e avaliar se a performance na leitura e linguagem de dislexia foi acompanhada de melhora também, são possíveis opções de certificar-se do papel desse órgão na fisiopatologia desse distúrbio.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADRIÁN-VENTURA, J. et al. Grey matter reduction in the occipitotemporal cortex in Spanish children with dyslexia: A voxel-based morphometry study. **Journal of Neurolinguistics**, v. 53, p. 100873, 2020.

APPS, R. et al. **Cerebellar Modules and Their Role as Operational Cerebellar Processing Units. Cerebellum**Springer New York LLC, , 1 out. 2018.

ARLEO, A. et al. Consensus paper: cerebellum and ageing. **The Cerebellum**, v. 23, n. 2, p. 802–832, 2024.

ASHBURN, S. M. et al. Cerebellar function in children with and without dyslexia during single word processing. **Human brain mapping**, v. 41, n. 1, p. 120–138, 2020.

ASHIDA, R. et al. Sensorimotor, language, and working memory representation within the human cerebellum. **Human brain mapping**, v. 40, n. 16, p. 4732–4747, 2019.

BAILLIEUX, H. et al. Developmental dyslexia and widespread activation across the cerebellar hemispheres. **Brain and Language**, v. 108, n. 2, p. 122–132, fev. 2009.

BEURIAT, P. A. et al. The shifting role of the cerebellum in executive, emotional and social processing across the lifespan. **Behavioral and Brain Functions**, v. 18, n. 1, 1 dez. 2022.

BUCKNER, R. L. **The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. Neuron**, 30 out. 2013.

CHANDLER, J. et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. **Hoboken: Wiley**, 2019.

COGDELL-BROOKE, L. S. et al. **A meta-analysis of functional magnetic resonance imaging studies of divergent thinking using activation likelihood estimation. Human Brain Mapping**John Wiley and Sons Inc, , 1 dez. 2020.

COX, R. W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. **Computers and Biomedical research**, v. 29, n. 3, p. 162–173, 1996.

CUNDARI, M. et al. **Neurocognitive and cerebellar function in ADHD, autism and spinocerebellar ataxia. Frontiers in Systems Neuroscience**Frontiers Media SA, , 2023.

DIEDRICHSEN, J. et al. A probabilistic MR atlas of the human cerebellum. **NeuroImage**, v. 46, n. 1, p. 39–46, 15 maio 2009.

DIEDRICHSEN, J. et al. Universal transform or multiple functionality? Understanding the contribution of the human cerebellum across task domains. **Neuron**, v. 102, n. 5, p. 918–928, 2019.

ECKERT, M. A. et al. Anatomical correlates of dyslexia: Frontal and cerebellar findings. **Brain**, v. 126, n. 2, p. 482–494, 1 fev. 2003.

ECKERT, M. A. et al. Anatomical signatures of dyslexia in children: unique information from manual and voxel based morphometry brain measures. **Cortex**, v. 41, n. 3, p. 304–315, 2005.

EICKHOFF, S. B. et al. Coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis of neuroimaging data: A random-effects approach based on empirical estimates of spatial uncertainty. **Human Brain Mapping**, v. 30, n. 9, p. 2907–2926, 15 set. 2009.

EICKHOFF, S. B. et al. Activation likelihood estimation meta-analysis revisited. **NeuroImage**, v. 59, n. 3, p. 2349–2361, 1 fev. 2012.

FENG, X. et al. Dyslexic Children Show Atypical Cerebellar Activation and Cerebro-Cerebellar Functional Connectivity in Orthographic and Phonological Processing. **Cerebellum**, v. 16, n. 2, p. 496–507, 1 abr. 2017.

FERNANDEZ, V. G. et al. Volumetric analysis of regional variability in the cerebellum of children with dyslexia. **Cerebellum**, v. 12, n. 6, p. 906–915, dez. 2013.

GLICKSTEIN, M.; SULTAN, F.; VOOGD, J. Functional localization in the cerebellum. **Cortex**, v. 47, n. 1, p. 59–80, 2011.

GOSSE, C.; DRICOT, L.; VAN REYBROECK, M. Evidence of graphomotor dysfunction in children with dyslexia: A combined behavioural and fMRI experiment. **Cortex**, v. 148, p. 68–88, 1 mar. 2022.

GUELL, X. et al. Functional gradients of the cerebellum. **elife**, v. 7, p. e36652, 2018.

JEDNORÓG, K. et al. Cognitive subtypes of dyslexia are characterized by distinct patterns of grey matter volume. **Brain Structure and Function**, v. 219, n. 5, p. 1697–1707, 1 set. 2014.

KEREN-HAPPUCH, E. et al. A meta-analysis of cerebellar contributions to higher cognition from PET and fMRI studies. **Human brain mapping**, v. 35, n. 2, p. 593, 2014.

KIM, L. H.; HECK, D. H.; SILLITOE, R. V. Annual Review of Neuroscience Cerebellar Functions Beyond Movement and Learning. v. 15, p. 58, 2024.

KING, M. et al. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. **Nature neuroscience**, v. 22, n. 8, p. 1371–1378, 2019a.

KING, M. et al. Functional boundaries in the human cerebellum revealed by a multi-domain task battery. **Nature Neuroscience**, v. 22, n. 8, p. 1371–1378, 1 ago. 2019b.

KRUTHOF, E. S.; KLAUS, J.; SCHUTTER, D. J. L. G. **The human cerebellum in reward anticipation and outcome processing: An activation likelihood estimation meta-analysis.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* Elsevier Ltd, , 1 jun. 2023.

KURIAN, M. A. et al. **The monoamine neurotransmitter disorders: An expanding range of neurological syndromes.** *The Lancet Neurology*, ago. 2011.

LE CUNFF, A. L.; DOMMETT, E.; GIAMPIETRO, V. Neurophysiological measures and correlates of cognitive load in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD) and dyslexia: A scoping review and research recommendations. *European Journal of Neuroscience*, v. 59, n. 2, p. 256–282, 1 jan. 2024.

MARIËN, P. et al. Consensus paper: Language and the cerebellum: An ongoing enigma. *Cerebellum*, v. 13, n. 3, p. 386–410, 2014.

MARIËN, P.; BORGATTI, R. Language and the cerebellum. *Handbook of Clinical Neurology*, v. 154, p. 181–202, 1 jan. 2018.

MCGRATH, L. M. et al. A multiple deficit model of reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder: Searching for shared cognitive deficits. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, v. 52, n. 5, p. 547–557, maio 2011.

MIRI ASHTIANI, S. N.; DALIRI, M. R. Identification of cognitive load-dependent activation patterns using working memory task-based fMRI at various levels of difficulty. *Scientific Reports*, v. 13, n. 1, 1 dez. 2023.

MOHER, D. et al. **Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement.** *PLoS Medicine* Public Library of Science, , 1 jul. 2009.

MOLINARI, M. et al. Cerebellum and detection of sequences, from perception to cognition. *Cerebellum*, v. 7, n. 4, p. 611–615, dez. 2008.

MOOLA, S. et al. Systematic reviews of etiology and risk. Em: **Joanna Briggs Institute reviewer's manual.** [s.l.] The Joanna Briggs Institute Adelaide, Australia, 2017. v. 5p. 217–269.

MÜLLER, V. I. et al. **Ten simple rules for neuroimaging meta-analysis.** *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* Elsevier Ltd, , 1 jan. 2018.

MUNZER, T.; HUSSAIN, K.; SOARES, N. **Dyslexia: neurobiology, clinical features, evaluation and management.** *Translational Pediatrics* AME Publishing Company, , 1 fev. 2020.

NORTON, E. S. et al. Functional neuroanatomical evidence for the double-deficit hypothesis of developmental dyslexia. *Neuropsychologia*, v. 61, p. 235–246, 2014.

PELLEGRINO, M.; BEN-SOUSSAN, T. D.; PAOLETTI, P. **A Scoping Review on Movement, Neurobiology and Functional Deficits in Dyslexia: Suggestions for a Three-Fold Integrated Perspective**. *International Journal of Environmental Research and Public Health* MDPI, , 1 fev. 2023.

PIERCE, J. E. et al. Explicit and Implicit Emotion Processing in the Cerebellum: A Meta-analysis and Systematic Review. *Cerebellum*, v. 22, n. 5, p. 852–864, 1 out. 2023a.

PIERCE, J. E. et al. Explicit and Implicit Emotion Processing in the Cerebellum: A Meta-analysis and Systematic Review. *Cerebellum*, v. 22, n. 5, p. 852–864, 1 out. 2023b.

PREMETI, A.; BUCCI, M. P.; ISEL, F. Evidence from ERP and eye movements as markers of language dysfunction in dyslexia. *Brain Sciences*, v. 12, n. 1, p. 73, 2022.

RASCHLE, N. M.; ZUK, J.; GAAB, N. Functional characteristics of developmental dyslexia in left-hemispheric posterior brain regions predate reading onset. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v. 109, n. 6, p. 2156–2161, 2012.

SANFILIPPO, J. et al. **Reintroducing dyslexia: Early identification and implications for pediatric practice**. *Pediatrics* American Academy of Pediatrics, , 1 jul. 2020.

SCHMAHMANN, J. D. et al. *The Theory and Neuroscience of Cerebellar Cognition*. 2019.

SEIDLER, R. D.; NOLL, D. C.; CHINTALAPATI, P. Bilateral basal ganglia activation associated with sensorimotor adaptation. *Experimental Brain Research*, v. 175, n. 3, p. 544–555, nov. 2006.

SILVERI, M. C. Speech deficits. **Essentials of Cerebellum and Cerebellar Disorders: A Primer For Graduate Students**, p. 477–480, 2016.

SILVERI, M. C. **Contribution of the Cerebellum and the Basal Ganglia to Language Production: Speech, Word Fluency, and Sentence Construction—Evidence from Pathology**. *Cerebellum* Springer, , 1 abr. 2021.

STERNE, J. A. C. et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*, v. 366, 2019.

STOODLEY, C. J.; SCHMAHMANN, J. D. The cerebellum and language: Evidence from patients with cerebellar degeneration. *Brain and Language*, v. 110, n. 3, p. 149–153, set. 2009.

TEMELTURK, R. D.; OZER, E. Binocular coordination of children with dyslexia and typically developing children in linguistic and non-linguistic tasks: Evidence from eye movements. *Annals of Dyslexia*, v. 72, n. 3, p. 426–444, 2022.

TURESKY, T. K. An fMRI study of finger movements in children with and without dyslexia. *Frontiers in Neuroscience*, v. 17, 2023.

WELLS, G. A. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. 2000.

WOLPERT, D. M.; DIEDRICHSEN, J.; FLANAGAN, J. R. **Principles of sensorimotor learning**. *Nature Reviews Neuroscience*, dez. 2011.

WU, C.-Y.; HO, M.-H. R.; CHEN, S.-H. A. A meta-analysis of fMRI studies on Chinese orthographic, phonological, and semantic processing. *Neuroimage*, v. 63, n. 1, p. 381–391, 2012.

YANG, Y. et al. Evidence for cerebellar dysfunction in Chinese children with developmental dyslexia: An fMRI study. *International Journal of Neuroscience*, v. 123, n. 5, p. 300–310, maio 2013.

YANG, Y. H. et al. Anomalous cerebellar anatomy in Chinese children with dyslexia. *Frontiers in Psychology*, v. 7, n. MAR, 18 mar. 2016.

## **8. OUTRAS ATIVIDADES**

Não foram realizadas outras atividades além daquelas previstas no plano de trabalho.

## 9. JUSTIFICATIVA DE ALTERAÇÃO NO PLANO DE TRABALHO

Em relação ao plano de trabalho, foram adicionadas duas bases de dados novas, a *EMBASE* e a *Sleuth*, para aumentar o alcance da pesquisa e melhorar a qualidade dos resultados.

Além disso, alguns critérios de inclusão e exclusão também foram adicionados e outros modificados, para filtrar os artigos em que os grupos testados não tinham delimitação clara, e também para melhorar a diferenciação dos resultados dos planos de trabalho. A decisão de alterar os critérios de inclusão e exclusão originou-se depois da confecção do relatório parcial, por consenso dos revisores.