

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

**Danilo Jorge da Silva**

**ELA COG:** estudo da cognição em indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica

Juiz de Fora

2024

**Danilo Jorge da Silva**

**ELA COG:** estudo da cognição em indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica

Dissertação apresentada ao programa de pós graduação em saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Orientador: Thiago Cardoso Vale

Coorientador: Marcelo Maroco Cruzeiro

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Silva, Danilo Jorge da.

ELA COG : estudo da cognição em indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica / Danilo Jorge da Silva. -- 2024.  
79 p. : il.

Orientador: Thiago Cardoso Vale

Coorientador: Marcelo Maroco Cruzeiro

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde, 2024.

1. Esclerose lateral amiotrófica. 2. Doença do neurônio motor. 3. Cognição. 4. Teoria da mente. I. Vale, Thiago Cardoso, orient. II. Cruzeiro, Marcelo Maroco, coorient. III. Título.

**Danilo Jorge da Silva**

**ELA COG:** estudo da cognição em indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica

Dissertação apresentada  
a Programa de Pós-  
Graduação em Saúde  
da Universidade  
Federal de Juiz de Fora  
como requisito parcial à  
obtenção do título de  
Mestre em Saúde. Área de  
concentração: Pesquisa  
em Saúde Humana

Aprovada em 01 de julho de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof. Dr. Thiago Cardoso Vale** - Orientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Marcelo Maroco Cruzeiro** - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Nadia Shigaeff**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza**  
Hospital das Clínicas da UFMG

Juiz de Fora, 28/05/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Thiago Cardoso Vale, Professor(a)**, em 01/07/2024, às 18:20, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Usuário Externo**, em 02/07/2024, às 09:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcelo Maroco Cruzeiro, Professor(a)**, em 04/07/2024, às 16:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Nadia Shigaeff, Professor(a)**, em 15/07/2024, às 18:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1816990** e o código CRC **776246C4**.

---

Dedico este trabalho aos meus pais e aos meus orientadores, pelo apoio inestimável na realização deste sonho.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais por acreditarem na minha capacidade, mesmo quando eu mesmo não pude fazê-lo.

Agradeço aos meus orientadores, Marcelo Maroco Cruzeiro e Thiago Cardoso Vale, pelas infindáveis horas de dedicação e apoio.

Agradeço às alunas Sophia Calábria, Fernanda Franklin e Lorena Emanuele por todo empenho e ajudas prestados, sem o qual este trabalho jamais teria sido possível.

Agradeço à Dra Valerie Stone, pela gentileza, paciência e presteza empregadas nos longos debates sobre a *Faux Pas Recognition Test* e cognição. Apoio este que conferiu robustez e profundidade impossíveis de se atingir de outra forma a este trabalho.

Agradeço aos membros do núcleo de pesquisa e neurologia, por todos os valiosos conselhos.

Agradeço pelo apoio de toda equipe de neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, residentes, professores, técnicos e demais profissionais.

Agradeço aos muitos amigos, por toda atenção ao ouvir intermináveis relatos sobre esta obra e por emprestarem conselhos e força nos momentos de hesitação.

Agradeço aos pacientes, que, em sua bravura, lutam dia após dia contra sua dura enfermidade. Que seu destemor e resolução continuem sendo a fonte de inspiração e esperança de muitos até o dia da vitória.

## RESUMO

**Introdução:** A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma condição rara na qual ocorre o comprometimento dos neurônios motores inferiores e superiores. A doença cursa com fraqueza e atrofia progressiva, além de disfunção da ventilação e deglutição. Possui incidência estimada de 2 casos a cada 100mil habitantes ao ano e cerca de 95% dos casos são esporádicos, com apenas 5% das manifestações apresentando herança familiar. Embora suas manifestações motoras sejam francamente conhecidas, sinais e sintomas não motores ainda não são amplamente estudados.

**Objetivos:** Este trabalho objetiva investigar a presença e perfil do comprometimento cognitivo em indivíduos portadores de ELA nas formas esporádica e familiar, sua correlação com a progressão da doença e o impacto da doença na qualidade de vida dos pacientes.

**Métodos:** estudo observacional transversal, controlado, baseado em dados primários. Foram investigados pacientes portadores de ELA, maiores de 18 anos, sem diagnóstico prévio de quadro demencial, sendo aplicado questionário sociodemográfico e bateria de avaliação neuropsicológica contendo os instrumentos: *ALS Cognitive Behavioral Screen* (ALSCBS), teste de fluência verbal semântica, teste de fluência verbal fonêmica, subteste span de dígitos da escala Wais III, *Hopkin Verbal Learning Test Revised* (HVLTR), teste dos cinco pontos, mini exame do estado mental (MEEM) e os testes de avaliação de cognição social/teoria da mente *Faux Pas* e *Theory of Mind – 15* (ToM-15). Funcionalidade foi avaliada pela aplicação da *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised* (ALS-FRS-R) e impacto da ELA na qualidade de vida pelo *Short Form Health Survey – 36*.

**Resultados e discussão:** recrutaram-se 22 indivíduos portadores de ELA e 24 controles saudáveis. Dentre os portadores da condição, 9 (40,9%) possuíam a forma esporádica e 13 (59,1%) forma familiar. O comprometimento da qualidade de vida mostrou-se significativo apenas para aspectos relacionados à capacidade funcional, sendo os dois demais itens com piores pontuações: limitações por aspectos físicos e aspectos emocionais. Observaram-se diferenças significativas nas pontuações do MEEM e ALSCBS entre grupos ELA e Controle, sendo a pior pontuação associada ao grupo ELA e estas diferenças mais evidentes entre portadores da forma familiar quando comparados aos controles. Span de dígitos, HVLTR (recordatório total), teste dos cinco pontos e ALSCBS mostraram-se inversamente relacionadas à pontuação na ALS-FRS-R, sendo maior o comprometimento cognitivo quanto maior o

comprometimento funcional relacionado à ELA. Para cognição social/teoria da mente, observaram-se diferenças significativas entre grupo ELA e controle, sendo estas mais claramente associadas ao grupo ELA familiar para os subescores *Faux Pas*: compreensão de intenções, falsas crenças, empatia e escore total - também foram observadas diferenças significativas para a capacidade de detecção de falsas crenças pelo teste ToM-15. Conclusões: indivíduos portadores de ELA tendem a apresentar alterações em múltiplos domínios cognitivos, nem todos diretamente relacionados ao declínio funcional. O comprometimento cognitivo mostrou-se mais nítido para os portadores das formas familiares quando comparados à esporádica e há indícios de que, nesta população, o comprometimento da cognição social possa se dar de forma precoce na doença. Os aspectos da qualidade de vida mais impactados foram limitações por aspectos físicos e emocionais relacionados à ELA.

Palavras-chave: doença do neurônio motor; esclerose lateral amiotrófica; cognição.

## ABSTRACT

**Introduction:** Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a rare condition characterized by the impairment of both lower and upper motor neurons. The disease progresses with weakness and atrophy, along with dysfunctions in ventilatory and swallowing functions. It has an estimated incidence of 2 cases per 100,000 inhabitants per year, with about 95% of cases being sporadic and only 5% showing familial inheritance. While its motor manifestations are well-known, non-motor signs and symptoms have not yet been widely studied. **Objectives:** This study aims to investigate the presence and profile of cognitive impairment in individuals with ALS in both sporadic and familial forms, its correlation with disease progression, and the impact of the disease on patients' quality of life. **Methods:** This is an observational, cross-sectional, controlled study based on primary data. ALS patients over 18 years old, without a prior diagnosis of dementia, were investigated. A sociodemographic questionnaire and a neuropsychological assessment battery were administered, including the following instruments: ALS Cognitive Behavioral Screen (ALSCBS), semantic verbal fluency test, phonemic verbal fluency test, digit span subtest from the Weis III scale, Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R), five-point test, Mini-Mental State Examination (MMSE), and social cognition/theory of mind tests *Faux Pas* and Theory of Mind – 15 (ToM-15). Functionality was assessed using the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised (ALS-FRS-R), and the impact of ALS on quality of life was measured by the Short Form Health Survey – 36. **Results and discussion:** Twenty-two ALS patients and twenty-four healthy controls were recruited. Among the patients, 9 (40.9%) had the sporadic form and 13 (59.1%) had the familial form. The impairment in quality of life was significant only in aspects related to functional capacity, with the two other items with the lowest scores being limitations due to physical aspects and emotional aspects. Significant differences were observed in MMSE and ALSCBS scores between the ALS and control groups, with worse scores associated with the ALS group, and these differences were more evident among those with the familial form when compared to controls. Digit span, HVLT-R (total recall), five-point test, and ALSCBS were inversely related to ALS-FRS-R scores, indicating greater cognitive impairment with greater functional impairment related to ALS. For social cognition/theory of mind, significant differences were observed between the ALS and control groups, with these being more clearly associated with the familial ALS

group for *Faux Pas* sub-scores: intention comprehension, false beliefs, empathy, and total score. Significant differences were also observed in the ability to detect false beliefs using the ToM-15 test. Conclusions: Individuals with ALS tend to show alterations in multiple cognitive domains, not all directly related to functional decline. Cognitive impairment was more pronounced in individuals with the familial form compared to the sporadic form, and there is evidence that social cognition impairment may occur early in the disease in this population. The aspects of quality of life most impacted were limitations due to physical and emotional aspects related to ALS.

Keywords: motor neuron disease; amyotrophic lateral sclerosis; cognition.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	– Tratos Corticoespinhais e Corticobulbares .....	18
Figura 2	– Fisiopatologia da ELA.....	21
Figura 3	– Evolução temporal da Esclerose Lateral Amiotrófica.....	24
Quadro 1	– Genes associados com risco aumentado para ELA.....	29
Figura 4	– Fluxograma de recrutamento da amostra.....	37
Figura 5	– Dimensões do SF36 para pacientes portadores de ELA.....	49
Figura 6	– Fluência verbal segundo grupo de estudo e formas esporádica e familiar de ELA .....	50
Figura 7	– Histograma de distribuição das pontuações no MEEM para grupo controle.....	53
Figura 8	– Distribuição de notas no MEEM conforme grupo (caso x controle)...	53
Figura 9	– Distribuição da pontuação no MEEM segundo formas de ELA (familiar e esporádica) e controle.....	54
Figura 10	– Distribuição da pontuação da subescala cognitiva ALSCBS segundo grupo.....	54
Figura 11	– Distribuição da pontuação da subescala cognitiva ALSCBS segundo grupo e forma.....	55
Figura 12	– Escores absolutos no teste de falsas crenças de 1º e 2º ordem ToM-15 de acordo com grupo.....	57
Figura 13	– Percentual de acertos no teste de falsas crenças ToM-15 de acordo com forma e grupo.....	58
Figura 14	– Frequência (%) de participantes de acordo com a pontuação no escore de compreensão ToM-15.....	58

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1	–	Teste de ajuste à normalidade pelo método <i>Shapiro-Wilk</i> .....44
Tabela 2	–	Características da população avaliada.....46
Tabela 3	–	Distribuição de casos conforme município de nascimento e origens paterna e materna.....47
Tabela 4	–	Características clínico-funcionais dos pacientes portadores de ELA segundo formas esporádica e familiar.....48
Tabela 5	–	Desempenho cognitivo segundo grupo ELA e Controle.....56
Tabela 6	–	Teoria da mente de acordo com grupo.....59
Tabela 7	–	Teoria da mente de acordo com forma (familiar e esporádica) de ELA e controle.....60
Tabela 8	–	Correlação entre performance na ALS-FRS-R e testes cognitivos..61

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ELA	esclerose lateral amiotrófica
NMS	neurônio motor superior
NMI	neurônio motor inferior
ELAf	esclerose lateral amiotrófica familiar
ELAe	esclerose lateral amiotrófica esporádica
ELP	esclerose lateral primária
AMP	atrofia muscular progressiva
PBP	paralisia bulbar progressiva
FOSMN	neuropatia motora e sensitiva de início facial
FEWDON-DNM	doença do neurônio motor com fraqueza na extensão dos dedos e nistagmo vertical descendente
AME	atrofia muscular espinhal
SMN1	gene de sobrevivência do neurônio motor 1
FAS	Flail Arms Syndrome
FLS	Flail Legs Syndrome
TDP	proteína ligada ao DNA-43
AMPA	ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico
GLT1-EAAT2	Transportador de Glutamato 1/ Transportador de Aminoácido Excitatório 2
iPSC	neurônios motores derivados de células-tronco pluripotentes induzidas humanas
C9orf72	fase de leitura aberta 72 do cromossoma 9
ALSFRS-R	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised</i>
SPD1	gene da superóxido dismutase 1
TARDBP	proteína de ligação ao DNA de resposta transativa de 43 kDa
FUS	<i>fused in sarcoma</i>
OPTN	optoneurina
VCP	<i>valosin-containing protein</i>
UBQLN2	<i>ubiquitin-like protein</i>
PFN1	profilina 1

VAMP	mutação pontual no gene da proteína de membrana associada a vesículas
VAPB	sinaptobrevina associada a proteína de membrana B
ALSCBS	<i>ALS Cognitive Behavioral Screen</i>
HVLT-R	<i>Hopkins Learning Verbal Test Revised</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
TOM-15	<i>Theory of Mind-15</i>
WAIS III	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition</i>
IQR	intervalo interquartil
HAS	hipertensão arterial sistêmica

## LISTA DE SÍMBOLOS

$r$	Coeficiente de correlação de Pearson
$z$	Estatística $z$
$n$	Tamanho amostral
$t$	Estatística $t$
$df$	Graus de liberdade
Sen	Seno
$\pi$	Pi
$\tau$	Coeficiente tau-b

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>16</b>
1.1	ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA).....	16
1.2	ELEMENTOS ANATÔMICOS, FISIOPATOLÓGICOS E FENOTÍPICOS DAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR.....	17
1.3	ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E FENOTÍPICOS DA ELA.....	20
1.4	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ELA.....	23
1.5	ELEMENTOS GENÉTICOS.....	26
1.6	VISÃO GERAL E ANATOMO-FUNCIONAL DA COGNIÇÃO.....	30
1.7	MANIFESTAÇÕES COGNITIVAS ASSOCIADAS À ELA.....	31
1.8	COGNIÇÃO SOCIAL E TEORIA DA MENTE.....	33
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
2.1	GERAL.....	35
2.2	ESPECÍFICOS.....	35
<b>3</b>	<b>MÉTODOS .....</b>	<b>35</b>
3.1	DESENHO DO ESTUDO.....	35
3.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	35
3.3.1	Inclusão.....	35
3.3.2	Exclusão.....	36
3.3	AMOSTRA.....	36
3.4	INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS.....	37
3.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	42
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>44</b>
4.1	VERIFICAÇÃO DE NORMALIDADE.....	44
4.2	CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS.....	45
4.3	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (GRUPO CASO).....	47
4.4	AVALIAÇÃO DO IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA.....	48
4.5	AVALIAÇÃO COGNITIVA.....	49
4.5.1	Fluência verbal.....	49

4.5.2	Span de dígitos.....	50
4.5.3	HVLT-R.....	51
4.5.4	Teste dos cinco pontos.....	51
4.5.5	MEEM e ALSCBS.....	52
4.5.6	Sumário da avaliação cognitiva.....	55
4.5.7	Avaliação da teoria da mente.....	56
4.5.8	Cognição e funcionalidade.....	60
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>67</b>
	<b>ANEXO A: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO</b> .....	<b>90</b>
	<b>ANEXO B: ALS-CBS.....</b>	<b>92</b>
	<b>ANEXO C: SPAN DE DÍGITOS.....</b>	<b>95</b>
	<b>ANEXO D: HVLT-R.....</b>	<b>96</b>
	<b>ANEXO E: TESTE DOS CINCO PONTOS.....</b>	<b>97</b>
	<b>ANEXO F: TESTE DE RECONHECIMENTO DE FAUX PAS.....</b>	<b>98</b>
	<b>ANEXO G: TOM-15 .....</b>	<b>106</b>

## 1 INTRODUÇÃO

### 1.1 ASPECTOS FUNDAMENTAIS DA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA (ELA)

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma rara condição neurodegenerativa caracterizada pelo comprometimento dos neurônios motores inferiores e superiores que culmina com fraqueza e atrofia muscular progressiva (Al-Chalabi *et al.*, 2016; Hardiman; Van Den Berg; Kiernan, 2011). Apesar de rara, trata-se da morbidade mais comum relacionada ao neurônio motor, com fisiopatologia bem próxima de outras condições como a esclerose lateral primária, caracterizada pelo comprometimento isolado do neurônio motor superior (NMS), e a atrofia muscular progressiva, na qual há degeneração exclusiva dos neurônios motores inferiores (NMI) (Pinto, W.B.V.R. *et al.*, 2019). A ELA não afeta apenas os indivíduos diagnosticados com a doença, causando importante impacto em seus familiares e cuidadores que frequentemente enfrentam desafios emocionais e físicos na assistência ao paciente (Lisiecka; Kelly; Jackson, 2020).

A ELA possui incidência estimada na Europa de 2,0 casos/100mil habitantes ao ano e prevalência de 5,40 casos/100mil habitantes. As incidências variam de forma usualmente consistente na literatura, oscilando entre 2 a 3 casos/100mil habitantes ao ano. Para os EUA e o Japão, as incidências (e prevalências) estimadas são de aproximadamente 1,75 (3,40) e 1,9 (11.3) casos/100mil habitantes (Chiò *et al.*, 2013; Couratier *et al.*, 2016). A estratificação de pacientes segundo sexo aponta para um discreto predomínio masculino e tende a se atenuar em faixas etárias mais avançadas (Manjaly *et al.*, 2010).

Para o Brasil, existem poucos levantamentos de larga escala para cálculo estimado da prevalência e incidência, destacando-se o estudo de Dietrich-Neto e colaboradores e o recente boletim do registro nacional de ELA publicado pelo Laboratório de Inovação Tecnológica em Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte - LAIS/UFRN (Dietrich-Neto *et al.*, 2000; Huol *et al.*, 2023). O primeiro trabalho infere incidência de 0,4 casos/100mil habitantes ao ano e prevalência de 1,7 casos/100mil habitantes. O boletim nacional sugere que as diferenças em relação aos números observados em outras regiões podem estar relacionadas à subnotificação de casos, uma vez que, no Brasil, a notificação de casos de ELA não é compulsória (Huol *et al.*, 2023).

A ELA tipicamente apresenta-se como uma condição rapidamente progressiva, com tempo entre o início dos sintomas até a morte de dois a três anos (Kiernan et al., 2020), embora existam exceções e variações associadas a fenótipos e genótipos específicos da doença. A idade de início típica varia conforme a população em estudo, estando aproximadamente entre 51 e 66 anos (Aktekin; Uysal, 2020).

A doença pode ser classificada quanto à sua herança em familiar (ELAf) e esporádica (ELAe), sendo que as formas familiares correspondem a aproximadamente 5-10% de todos os casos de ELA, restando a maioria dos demais casos (esporádicos) sem causa hereditária definida (Bruijn; Miller; Cleveland, 2004). É importante ressaltar que, embora a maioria dos casos não possua herança familiar, há presença de forte componente genético mesmo em casos esporádicos (Chen et al., 2013).

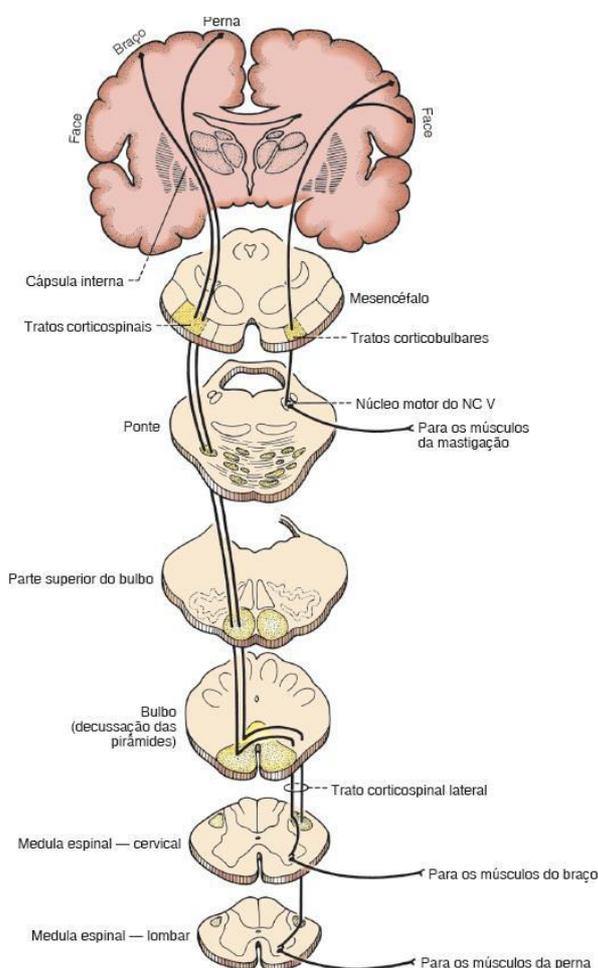
## 1.2 ELEMENTOS ANATÔMICOS, FISIOPATOLÓGICOS E FENOTÍPICOS DAS DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR

As doenças do neurônio motor são caracterizadas pelo acometimento em maior ou menor grau dos NMS e/ou NMI. Do ponto de vista anatômico, os NMS fazem parte de um complexo de vias descendentes relacionadas à motricidade voluntária que convergem para o corno anterior da medula espinhal (William W. Campbell, 2014). Para compreensão das doenças do neurônio motor, faz-se importante um breve resumo das seguintes vias superiores: trato corticoespinhal e trato corticobulbar.

O trato corticoespinhal tem como função fundamental promover a contração de músculos agonistas e inibir a ação de antagonistas para execução da movimentação voluntária. Seus neurônios do tipo piramidais gigantes têm como origem principal a quinta lâmina do córtex motor primário localizado no giro pré-central (área 4 de Brodmann). Entretanto, o trato corticoespinhal também é composto por fibras do córtex pré-motor, outras áreas motoras secundárias e do córtex somatossensorial, destacando-se as áreas de 1, 2, 3, 5 e 7 de Brodmann (Blumenfeld, 2010; Ragagnin, Audrey M.G. et al., 2019; William W. Campbell, 2014). Em seu trajeto, o trato percorre a cápsula interna, o tronco encefálico e a maioria de suas fibras decussam na região ventral da transição bulbo-medular (pirâmides bulbares), continuando até o corno anterior da medula espinhal (Blumenfeld, 2010; Natali; Reddy; Bordoni, 2023). Diferença a porção do NMS que decussa nas pirâmides e a pequena parcela de fibras que

não o fazem, cerca de 10 a 15%, chamando-os de trato corticoespinal lateral e trato corticoespinal anterior, respectivamente (Natali; Reddy; Bordoni, 2023). Enquanto as fibras do trato corticoespinal lateral são responsáveis pela movimentação dos membros, o trato corticoespinal anterior é responsável pelo controle da musculatura axial e de alguns grupos musculares proximais. As fibras do trato corticoespinal anterior, embora não decussem nas pirâmides bulbares, cruzam para o lado contralateral na própria medula espinal (Osafo et al., 2019) . As fibras da via corticobulbar, por sua vez, terminam nos núcleos motores dos nervos cranianos localizados no tronco cerebral e estão usualmente ligados às funções motoras da cabeça e pescoço (incluindo deglutição) (William W. Campbell, 2014) – Figura 1.

Figura 1 – Tratos Corticoespinais e Corticobulbares



Fonte: Adaptado de William W. Campbell, 2014

A partir do ponto de sinapse na medula espinal, ou nos núcleos dos nervos cranianos no tronco cerebral, encontram-se os segundos neurônios motores ou NMI.

Ressalta-se que, no caso do trato corticonuclear (corticobulbar), os segundos neurônios motores são conhecidos como nervos cranianos (Blumenfeld, 2010; Natali; Reddy; Bordoni, 2023). As sinapses entre o NMS e os neurônios motores alfa do NMI são mediadas por acetilcolina e glutamato. A partir deste ponto, tem-se um conjunto de estruturas compostas pelo motoneurônio alfa, seu prolongamento axonal e musculatura inervada (unidade motora) e tem como mediador químico o neurotransmissor excitatório acetilcolina (Ragagnin, Audrey M. G. et al., 2019).

As diferentes apresentações das doenças dos neurônios motores dependerão de quais topografias estão afetadas, de onde se iniciou o processo neurodegenerativo, seus mecanismos patológicos e se houve ou não comprometimento de outras estruturas. Além dos sintomas paréticos (comuns às lesões em ambas as vias), em condições nas quais ocorrem lesões dos NMS, indivíduos podem exibir sinais piramidais, hiperreflexia, disartria, dentre outros (Swash, 2012; Warner; Warner, 2020). Sinais de lesão do NMI incluem hiporreflexia, pronunciada hipotrofia muscular, flacidez e eventuais miofasciculações (Ashok Verma, 2021).

A ELA pode ser compreendida como a interseção entre as síndromes dos neurônios motores, com a existência de sinais e sintomas do NMS e do NMI em diferentes seguimentos corporais, de forma isolada ou como sobreposição de ambos em um mesmo local. Além da ELA, existem variantes raras de outras doenças do neurônio motor que possuem fenótipos e mecanismos neurodegenerativos distintos. Estas variantes atípicas incluem a esclerose lateral primária (ELP), atrofia muscular progressiva (AMP), paralisia bulbar progressiva (PBP) e as síndromes O'Sullivan-McLeod, neuropatia motora e sensitiva de início facial (FOSMN), doença do neurônio motor com fraqueza na extensão dos dedos e nistagmo vertical descendente (FEWDON-DNM) (Ashok Verma, 2021; Pinto, W.B.V.R. et al., 2019). Embora não se pretenda exaurir a discussão sobre cada uma destas apresentações, a compreensão de que cada variante atípica de DNM/ELA envolve aspectos genéticos, fisiopatológicos e de neuroimagem distintos pode auxiliar na compreensão da heterogeneidade de fenótipos clínicos (Pinto, W.B.V.R. et al., 2019). Como exemplo, nas doenças do neurônio motor não ELA, a ELP tem como característica o envolvimento exclusivo dos NMS, enquanto na AMP ocorre degeneração progressiva apenas dos NMI (Dharmadasa et al., 2017; Pinto, W.B.V.R. et al., 2019; Turner et al., 2013). Uma outra condição (e que pode mimetizar um quadro inicial de ELA em suas

apresentações tardias) relacionada ao acometimento de neurônios do corno anterior da medula espinhal é a Atrofia Muscular Espinhal (AME). Trata-se de condição congênita de herança autossômica recessiva devido à mutação no gene de sobrevivência do neurônio motor 1 (SMN1) que cursa com sinais clássicos e progressivos de comprometimento do NMI (Javed; Daly, 2023). A síndrome de O'Sullivan-McLeod é caracterizada como uma síndrome do segundo neurônio motor na qual se observa atrofia progressiva dos músculos distais dos membros superiores, usualmente iniciando-se em um único membro com progressão posterior para o lado contralateral, podendo ficar restrita às mãos e, ocasionalmente, estender-se aos antebraços. Uma característica marcante desta síndrome é de lenta progressão dos sintomas (Pinto, W. B.V.R. et al., 2019). A síndrome FOSM é caracterizada por déficits sensitivos observados na região da face, couro cabeludo e/ou pescoço, de lenta progressão para regiões apendiculares e que cursa com degeneração dos neurônios motores (Vucic et al., 2006). Embora os movimentos oculares estejam usualmente preservados até um estado avançado da ELA típica, na síndrome FEWDON-DNM observa-se comprometimento precoce da movimentação ocular com nistagmo vertical inferior (*downbeat nystagmus*) e síndrome do segundo neurônio motor, com sintomas pronunciados da musculatura extensora dos dedos das mãos/punhos, lenta progressão e relativa preservação dos seguimentos bulbares (Pinto, Wladimir B. V. R. et al., 2019; Thakore et al., 2006).

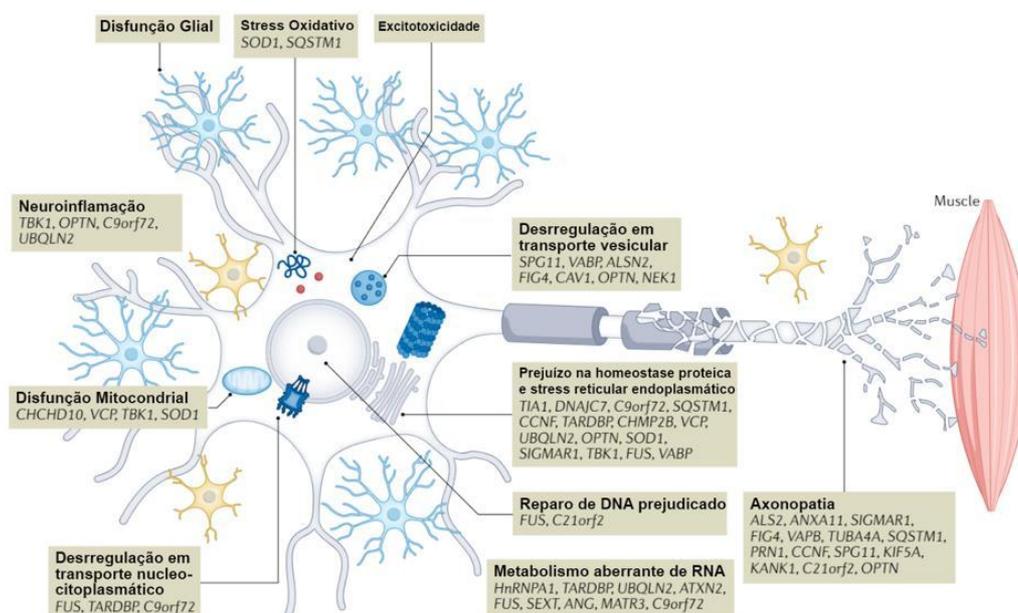
### 1.3 ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS E FENOTÍPICOS DA ELA

A ELA, apesar de ser caracterizada pelas síndromes de NMS e NMI, possui variantes fenotípicas cujo conhecimento permite identificar outros aspectos clínicos da doença. Dentre as variantes de ELA, a *Flail Arms Syndrome* (FAS) é caracterizada principalmente pelo envolvimento do NMI com fraqueza proximal e atrofia nos membros superiores, enquanto a *Flail Legs Syndrome* (FLS) apresenta inicialmente quadro de difícil ou impossível distinção de síndrome polineuropática (razão pela qual também é chamada de forma pseudopolineurítica) (Pinto, W.B.V.R. et al., 2019). Na ELA deve ocorrer degeneração necessariamente de ambos os neurônios motores, podendo, em sua apresentação inicial, manifestar-se com sintomas exclusivos de uma das vias. Observa-se aparente comprometimento seletivo de neurônios motores específicos em detrimento de outros conjuntos de neurônios. Os neurônios do trato corticoespinhal lateral, córtex motor primário e dos núcleos do nervo hipoglosso

tendem a ser mais susceptíveis ao processo neurodegenerativo, ao passo em que núcleos de nervos relacionados à motricidade ocular apresentam resistência à atividade da doença (Ragagnin, Audrey M. G. *et al.*, 2019; You *et al.*, 2022). Outro importante fenômeno é a aparente perda seletiva de interneurônios inibitórios mediados pelo ácido gama-aminobutírico na medula espinhal e córtex (Ragagnin, Audrey M. G. *et al.*, 2019; Stephens *et al.*, 2006; You *et al.*, 2022) além de neurônios de outras camadas como a quinta lâmina do córtex motor primário em modelos experimentais (You *et al.*, 2022).

Existem propostas de diversos mecanismos moleculares para explicação da fisiopatologia da ELA que, até o momento, não está completamente esclarecida. Dentre estes mecanismos, autores citam alterações nos processos de tradução do RNA, dano direto ao DNA nuclear, disfunções lisossomais, processos autofágicos, defeitos nos sistemas reticulares endoplasmáticos e mitocondriais, alterações nos mecanismos de transporte de substâncias no corpo celular neuronal e axônios, estresse oxidativo e excitotoxicidade glutamatérgica (Mead *et al.*, 2022; Ragagnin, Audrey M. G. *et al.*, 2019).

Figura 2 – Fisiopatologia da esclerose lateral amiotrófica.



Fonte: texto e imagem adaptados de (Mead *et al.*, 2022): Avanços na análise genômica em larga escala revelaram uma variedade de genes causadores e fatores de risco para a esclerose lateral amiotrófica (ELA). Essas variantes genéticas mapeiam para mecanismos patogênicos-chave relevantes para todos os compartimentos celulares dos neurônios motores, bem como células vizinhas, como as gliais e interneurônios. Dessa forma, esses mecanismos são geneticamente validados, proporcionando uma maior confiança em sua orientação para benefício terapêutico. Alguns desses mecanismos surgiram apenas nos

últimos anos devido a novas informações genéticas, incluindo alterações genéticas que destacam a desregulação do processamento de RNA e do metabolismo. Existe uma sobreposição significativa de alguns genes com aqueles encontrados em distúrbios intimamente relacionados, como a demência frontotemporal (por exemplo, *C9orf72*, *CHCHD10*, *SQSTM1*, *TBK1*, *CCNF*, *FUS*, *TARDBP*, *OPTN*, *UBQLN2*, *TUBA4A*, *ATAXN2*, *VCP* e *CHMP2B*). Isso sugere uma relação mais próxima com distúrbios neurodegenerativos mais amplos, e de fato muitas das vias representadas são relevantes, por exemplo, na doença de Alzheimer.

Um dos principais mecanismos atribuídos à patogênese da ELA é a excitotoxicidade relacionada ao estímulo excessivo pós-sináptico de receptores glutamatérgicos – com consequente hiperexcitação das vias neurais. Esta hiperexcitabilidade é lesiva para os retículos endoplasmáticos e ocorre devido ao aumento do influxo de cálcio para o citoplasma, com efeito tóxico mitocondrial (Mead *et al.*, 2022).

Outro mecanismo de grande visibilidade na literatura é o papel do estresse oxidativo, que pode participar na formação de complexos hiperfosforilados da proteína ligada ao DNA - 43 (TDP-43), incapazes de se ligar ao ácido ribonucleico (RNA) e, por sua natureza insolúvel, pode formar depósitos intracelulares. Estes complexos podem se ligar a proteínas mitocondriais, levando à disfunção desta organela (Mead *et al.*, 2022).

Os neurônios motores suscetíveis à neurodegeneração na ELA têm características específicas que aumentam sua vulnerabilidade à lesão excitotóxica, incluindo: alta expressão de receptores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) permeáveis ao cálcio que carecem da subunidade de receptor de glutamato GluR2 e baixa expressão das proteínas de tamponamento de cálcio parvalbumina e calbindina. A diminuição da expressão do principal transportador de recaptção de glutamato GLT1-EAAT2 (transportador de Glutamato 1/ transportador de aminoácido excitatório 2) foi relatada tanto em modelos animais quanto no SNC de pacientes com ELA. Em neurônios motores derivados de células-tronco pluripotentes induzidas humanas (iPSC), mutações no gene de fase de leitura aberta 72 do cromossomo 9 (*C9orf72*) aumentam a excitotoxicidade mediada por receptores AMPA permeáveis ao cálcio e também prejudicam a capacidade de tamponamento de cálcio mitocondrial. (Mead *et al.*, 2022).

Estudos de ressonância magnética em pacientes com ELA revelaram que redes neuronais muito específicas são vulneráveis à degeneração na ELA (Bede *et al.*,

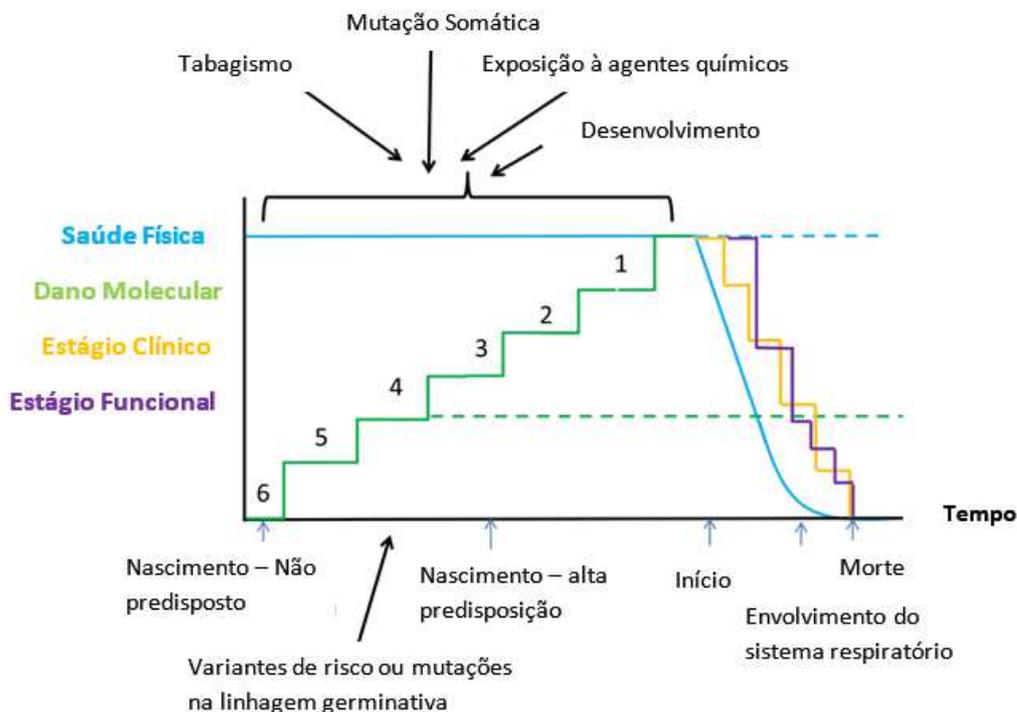
2016). No entanto, enquanto TDP-43 é a característica patológica distintiva de quase todos os casos de ELA, ela pode surgir em áreas do SNC que não são particularmente vulneráveis à degeneração (Geser et al., 2008). Lesão significativa relacionada à TDP-43 está presente na substância negra e núcleos da base, que não são afetados na ELA, bem como no cortex motor, mesencéfalo e medula espinhal. Curiosamente, danos atribuíveis às mutações no gene da TDP-43 também são detectáveis no lobo occipital, amígdala, giros orbitais dos lobos frontais e hipocampo (Geser et al., 2008). Portanto, enquanto a degeneração maior das redes corticobulbares, piramidais e frontotemporais está ligada aos sintomas clínicos da ELA, permanece incerto como outros circuitos, como os sistemas visual, sensitivo, autonômico e auditivo, permanecem relativamente protegidos na condição. No entanto, essas redes não afetadas ainda não foram bem estudadas em pacientes com ELA (Ragagnin, Audrey M. G. *et al.*, 2019).

#### 1.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DA ELA

A ELA apresenta-se de forma tipicamente heterogênea, podendo apresentar vários fenótipos clínicos, incluindo o fenótipo tradicional de início apendicular, início bulbar, FAS, FLS e a variante hemiplégica de Mills (Chen *et al.*, 2015; Pinto, W.B.V.R. *et al.*, 2019). Após sua apresentação inicial, a doença se propaga frequentemente para regiões contíguas por uma cascata de mecanismos fisiopatológicos ainda mal esclarecidos (Martin; Al Khleifat; Al-Chalabi, 2017).

Sabe-se, contudo, que as manifestações clínicas e declínio funcional são precedidos por disfunções moleculares e morte neuronal antes que a doença seja detectável pelos atuais métodos diagnósticos. Neste cenário, além da predisposição dada por fatores genéticos, discute-se amplamente o papel de possíveis fatores ambientais capazes de modular, em maior ou menor grau, tais mecanismos de disfunção molecular. Após a manifestação clínica da doença, inicia-se tipicamente um rápido declínio funcional que culmina na morte frequentemente por causas ligadas direta ou indiretamente à falência ventilatória (Gruis; Lechtzin, 2012; Jackson *et al.*, 2018) (Figura 3).

Figura 3 - Evolução temporal da esclerose lateral amiotrófica



Fonte: Adaptado de Martin et al., 2017

A paralisia progressiva dos músculos respiratórios é inevitável no curso clínico da ELA, contribuindo para a insuficiência e eventual falência ventilatória, sendo um preditor da progressão da doença (Shimizu *et al.*, 2010; Singh *et al.*, 2021). Outros preditores de mau prognóstico são a evidência de sinais de denervação ativa nas áreas cervicais e outros achados relacionados ao acometimento bulbar, como atrofia de língua e disfagia (Sato *et al.*, 2015).

A avaliação funcional na ELA é comumente realizada pela *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised* (ALS-FRS-R). Esta escala inclui 12 itens com uma pontuação que varia de zero (grave declínio funcional) até 48 (sem alterações funcionais). A escala pode ser utilizada para avaliação do declínio funcional e para estimar mortalidade em nove meses e dois anos (Cedarbaum *et al.*, 1999; Kaufmann *et al.*, 2005) – Anexo 1.

O diagnóstico de ELA pode ser desafiador, dadas às múltiplas condições que podem mimetizar seus sintomas (Singh; Ray; Srivastava, 2018). Não existem testes diagnósticos inequívocos para a condição, sendo o diagnóstico pautado em achados

clínicos, eletroneurofisiológicos e pela exclusão de outras causas de morbidade para os neurônios motores. Dados esses elementos dificultadores, uma série de critérios diagnósticos foram propostos, sendo o primeiro conjunto de critérios denominados *El Escorial*, estabelecidos pela *World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases* em 1994 (Brooks, 1994) – e revisados em 2000 (Brooks *et al.*, 2000).

De acordo com sua versão revisada, os requisitos mínimos para se estabelecer o diagnóstico de ELA pelos critérios de *El Escorial* em tradução livre são (Brooks *et al.*, 2000):

(A) a presença de:

- (A: 1) evidência de degeneração dos NMI por exame clínico, eletrofisiológico ou neuropatológico,
- (A: 2) evidência de degeneração dos NMS por exame clínico, e
- (A: 3) propagação progressiva dos sintomas ou sinais dentro de uma região ou para outras regiões, conforme determinado pela história clínica ou exame físico,

juntamente com:

(B) a ausência de

- (B:1) evidência eletrofisiológica ou patológica de outra doença que possam explicar os sinais de degeneração de NMI e/ou NMS, e
- (B:2) evidência de neuroimagem de outros achados ou doenças que possam explicar os sinais clínicos e eletrofisiológicos observados”.

De acordo com estes critérios, estabelecem-se os termos ELA clinicamente definida para pacientes com evidência clínica (ou eletroneuromiográfica) de comprometimento dos NMI e clínica dos NMI e NMS na região bulbar e em duas regiões espinhais ou pela presença desses sinais e sintomas em três regiões espinhais distintas. ELA clinicamente provável é definida pela presença de sinais e sintomas dos NMS e NMI em pelo menos duas regiões, com alguns sinais de NMS rostrais aos sinais de NMI (Brooks *et al.*, 2000).

Os critérios diagnósticos de *El Escorial* foram fundamentais para estabelecer as características clínicas necessárias para o diagnóstico de ELA. Esses critérios permitiram um diagnóstico puramente clínico da ELA, com a inclusão de estudos eletrofisiológicos, desempenhando um papel crucial na confirmação da disfunção dos NMI em regiões clinicamente afetadas e não afetadas (Makki; Benatar, 2007). No

entanto, tem havido um debate contínuo sobre as evidências que apoiam os critérios de *El Escorial*, destacando seu caráter conservador e a baixa concordância interexaminador de aproximadamente 50%, variando conforme o estudo, estágio da doença e se a classificação é realizada por exame direto do paciente ou baseada em revisão de documentos médicos (Beghi *et al.*, 2002). Posteriormente, os critérios de *Awaji* também fizeram contribuições significativas para o diagnóstico da ELA, permitindo um diagnóstico mais precoce, modificando a interpretação de dados eletroneurofisiológicos descritas no *El Escorial* para permitir um aumento na sensibilidade dos achados (Costa; Swash; De Carvalho, 2012; de Carvalho *et al.*, 2008; Shefner *et al.*, 2020).

Por fim, mais recentemente, os critérios de *Gold Coast* propõem a simplificação dos critérios descritos acima para utilização por não especialistas e inclusão de pacientes em ensaios clínicos. Em tradução livre, esses critérios são (Shefner *et al.*, 2020):

1. Comprometimento motor progressivo documentado por histórico ou avaliação clínica repetida, precedido por função motora normal, e
2. Presença de disfunção de NMS e NMI em pelo menos uma região corporal (com disfunção de NMS e NMI observada na mesma região corporal se apenas uma região do corpo estiver envolvida) ou disfunção de NMI em pelo menos duas regiões corporais, e
3. Investigações excluindo outros processos de doença.

Estes critérios suprimem os conceitos de ELA provável, possível e suspeita sob o argumento de que estes termos possuem pouca importância prognóstica (Turner, 2022). Finalmente, o grupo *Gold Coast* acrescenta a possibilidade futura de que marcadores como concentração sérica de neurofilamentos, estimulação magnética transcraniana e ultrassonografia possam ser incorporados (Turner, 2022).

## 1.5 ELEMENTOS GENÉTICOS

Diversos genes foram atribuídos a risco aumentado para manifestação da ELA (Tabela 1), sendo os genes de maior interesse para a comunidade internacional: o gene da superóxido dismutase 1 (*SOD1*) - primeiro gene descrito associado à ELA familiar) - *TARDBP* (*transactive response DNA binding protein 43 kDa*), *FUS* (*fused in sarcoma*), *OPTN* (optoneurina), *VCP* (*valosin-containing protein*), *UBQLN2* (*ubiquitin-like protein*), *C9ORF72* e *PFN1* (profilina 1) (Renton; Chiò; Traynor, 2013). A associação fenótipo-genótipo encontra-se razoavelmente bem definida para uma

série de genes já correlacionados à ELA e, conseqüentemente, fornece substrato para a tentativa de antever-se elementos associados a melhor ou pior prognóstico, como tempo estimado para instalação dos primeiros sintomas bulbares. Como exemplo, tem-se que as mutações *FUS* estão associadas a doença de início precoce com grave envolvimento bulbar e rápida progressão; casos ligados à *SOD1* com mutação *Ala4Val* também estão associados à progressão acelerada da doença e prognóstico reservado, diferente daquele observado na mutação *Asp90Ala* do mesmo gene (Al-Chalabi; Hardiman, 2013). Cerca de pelo menos 10% dos indivíduos portadores de ELA possuem alguma mutação genética detectável, contudo, cabe lembrar que a manifestação fenotípica e evolução da ELA depende tanto de fatores ambientais quanto genéticos e epigenéticos. A penetrância gênica não é completa na maioria dos casos e a detecção de uma mutação tipicamente patológica não implica necessariamente na manifestação clínica da doença (Al-Chalabi; Hardiman, 2013; Chio *et al.*, 2012; Marangi; Traynor, 2015; Van Blitterswijk *et al.*, 2012). Mesmo os casos de ELA esporádica estão sujeitos à detecção de variantes genéticas patológicas, ocorrendo entre 5 a 20% dos indivíduos a depender do método de rastreio e da população em estudo (Gibson *et al.*, 2017; Majounie *et al.*, 2012).

Uma crítica importante à compreensão da genética da ELA é a tendência dos estudos se concentrarem majoritariamente em populações europeias, sendo ainda recente a tendência de investigação de outras etnias e partes do mundo. (Renton; Chiò; Traynor, 2013). Um exemplo do impacto deste fenômeno é a raridade das formas de ELA ligadas às repetições do gene *C9ORF72*, frequente em populações europeias, em indivíduos japoneses (Renton; Chiò; Traynor, 2013).

Um ponto importante a se destacar sobre a locorregionalização genética da ELA é a importância epidemiológica da forma familiar tipo 8 no Brasil. A ELA tipo 8 é uma condição autossômica dominante causada por uma mutação pontual no gene da proteína de membrana associada a vesículas (*VAMP*)/ sinaptobrevina associada à proteína de membrana B (*VAPB*) (Zhang; Colavita; Ngsee, 2017). Foi descrita no Brasil em 1962 em uma série de quatro casos pertencentes a mesma família na região de Guarani (Zona da Mata Mineira), inicialmente classificados como “forma pseudomiopática tardia da atrofia muscular progressiva hereditária” (Finkel, 1962; Novis; Spitz; Teive, 2021). Esta forma possui alta penetrância, sintomas predominantemente relacionados aos NMI, com pouca ou nenhuma evidência de

comprometimento autonômico e evidências de comprometimento cognitivo ainda pouco exploradas pela literatura (de Alcântara *et al.*, 2023; Kosac *et al.*, 2013). Também é caracterizada por uma evolução clínica mais indolente em comparação à maioria das apresentações esporádicas, tende a manifestar-se inicialmente em membros inferiores e lenta evolução até sintomas bulbares. A ELA tipo 8 pode representar aproximadamente entre 30-43% dos casos de ELAf no país (Chadi *et al.*, 2017; Nunes Gonçalves *et al.*, 2021), superando a prevalência de outros genes tradicionalmente descritos em populações europeias. Segue-se em prevalência nacional o gene *C9orf72*, com aproximadamente 22% dos casos, e, em menor proporção, os genes *SOD1* e *TARDBP*, com cerca de 7 e 5% respectivamente (Nunes Gonçalves *et al.*, 2021).

Embora não seja perfeitamente claro o papel molecular das proteínas codificadas pelo gene *VAPB*, tampouco seu mecanismo fisiopatológico na ELAf, acredita-se que codifique proteínas importantes para a função do retículo endoplasmático (Kagiwada; Zen, 2003). Teoriza-se de que o gene *VAPB* exerce papel como mediador na resposta a proteínas mal conformadas, sendo sua mutação capaz de promover acúmulo de proteínas no retículo endoplasmático (Kanekura *et al.*, 2006). Ainda não é claro se a ausência desta possível ação fisiológica ou se o próprio acúmulo celular de proteínas mutadas codificadas pelo gene *VAPB* (Aliaga *et al.*, 2013) são os responsáveis diretos por iniciar a cascata molecular responsável pela patogenicidade na ELAf tipo 8 - apesar das incertezas quanto ao mecanismo exato de lesão por esta via patogênica, sabe-se que ela leva a um aumento na expressão de fatores pró-apoptóticos e, com isso, à morte celular. Além disto, observam-se em modelos experimentais o acúmulo de proteínas relacionadas ao gene *VAPB* tanto no corpo celular quanto nos dendritos proximais dos neurônios motores o que pode ser responsável tanto por alterações morfológicas nestas estruturas quando por dificultar a descarga de potenciais de ação nestas regiões (Aliaga *et al.*, 2013).

Quadro 1 – Genes associados com risco aumentado para ELA

<b>Locus</b>	<b>Símbolo do Gene</b>	<b>Cromossomo</b>
ALS 1	<i>SOD1</i>	21q22.11
ALS 2	<i>ALS2</i>	2q33.2
ALS 3	Indefinido	18q21
ALS 4	<i>SETX</i>	9q34.13
ALS 5	<i>SPAST</i>	2p24
ALS 6	<i>FUS</i>	16p11.2
ALS 7	Indefinido	20p13
ALS 8	<i>VAPB</i>	20q13.33
ALS 9	<i>ANG</i>	14q11.1
ALS 10	<i>TARDBP</i>	1p36.22
ALS 11	<i>FIG4</i>	6q21
ALS 12	<i>OPTN</i>	10p13
ALS 13	<i>ATXN2</i>	12q23–q24.1
ALS 14	<i>VCP</i>	9p13
ALS 15	<i>UBQLN2</i>	Xp11.21
ALS 16	<i>SIGMAR1</i>	9p13
ALS 17	Indefinido	3p11.2
ALS 18	<i>PFN1</i>	17p13.3
ALS–FTD 1	Indefinido	9q21–q22
ALS–FTD 2	<i>C9orf72</i>	9p21.2
ALS–FTD 3	<i>CHMP2B</i>	3p12.1
ALS	<i>UNC13A</i>	19p13.12
ALS	<i>DAO</i>	12q24
ALS	<i>DCTN1</i>	2p13
ALS	<i>NEFH</i>	22q12.1–q13.1
ALS	<i>PRPH</i>	12q12
ALS	<i>SQSTM1</i>	5q35
ALS	<i>TAF15</i>	17q11.1–q11.2
ALS	<i>SPG11</i>	15q14
ALS	<i>ELP3</i>	8p21.1

Fonte: Adaptado e traduzido de Al-Chalabi & Hardiman, 2013.

## 1.6 VISÃO GERAL E ANATOMO-FUNCIONAL DA COGNIÇÃO

A cognição resume uma série de processos mentais relacionados à aquisição, processamento, armazenamento e utilização de informações. Pode ser dividida em múltiplos domínios, de forma hierárquica (de acordo com a complexidade envolvida, variando de habilidades básicas de percepção até funções executivas), pelos processos envolvidos (como memória, atenção, linguagem) ou regiões funcionais do cérebro envolvidas (Harvey, 2019). Cada domínio pode, por sua vez, ser subdividido, como a atenção (seletiva, sustentada, alternada), memória (declarativa, procedural, de trabalho), linguagem (fluência, nomeação, compreensão), dentre outros exemplos que demonstram a complexidade envolvida no processamento cognitivo.

Um desafio para compreensão dos aspectos anatômicos relacionados às funções cognitivas é a importante sobreposição funcional destas áreas com outros domínios (motores, sensoriais, comportamentais) (Lanooij *et al.*, 2022). Apesar desta ressalva, segue-se uma breve revisão anatomofuncional ligada aos principais domínios de interesse:

O papel das amígdalas é tipicamente atribuído à aspectos comportamentais, agressividade e comportamento reprodutivo, mediado por vias mesolímbicas importantes para o comportamento adaptativo e envolvida em respostas autonômicas a estímulos emocionais (Gupta *et al.*, 2011; O'Connell; Hofmann, 2011), sendo parte crucial de respostas adaptativas relacionadas à cognição social. O cerebelo, além de seu papel motor, está relacionado à memória, funções executivas e outras funções cognitivas superiores (Akshoomoff; Courchesne, 1992; Cao *et al.*, 2021). O lobo temporal apresenta diversas estruturas intimamente correlacionadas à inúmeros domínios cognitivos, sendo a memória e aprendizado associadas a vias presentes no córtex entorrinal com importantes conexões com hipocampo e regiões neocorticais como córtex cigulado anterior e região medial do córtex pré-frontal. Teoriza-se que as regiões entorrinais/hipocampais possam ter um papel em armazenar e processar principalmente as memórias espaciais, operacionais e de trabalho sendo as vias mencionadas acima as responsáveis pela consolidação da memória de longo prazo em regiões neocorticais (Insel; Takehara-Nishiuchi, 2013; Morrissey; Takehara-Nishiuchi, 2014; Steffenach *et al.*, 2005; Takehara-Nishiuchi, 2014). O córtex cingulado anterior, parte do lobo frontal, localizado nas áreas 24, 25, 32 e 33 de Brodmann (Palomero-Gallagher *et al.*, 2009), por sua vez, é responsável não apenas

pelo processamento da memória, mas desempenha também importante papel para a cognição social (Apps; Rushworth; Chang, 2016). Sua posição anatômica favorece a conexão entre vias límbicas e regiões relacionadas à cognição localizadas no córtex pré-frontal, mediando a influência cognitiva sobre as emoções (Stevens; Hurley; Taber, 2011). Evidências demonstram, também, que esta mesma região, juntamente às regiões ventromediais e dorsolaterais do córtex pré-frontal estão intimamente relacionadas às funções executivas (Friedman; Robbins, 2021; Robinson *et al.*, 2014). Discute-se, também, papel de regiões temporais na consolidação deste domínio cognitivo (Robinson *et al.*, 2014). As vias relacionadas à atenção são complexas para as quais os tálamos e regiões frontoparietais desempenham papel central, possivelmente modulado pela formação reticular ponto-mesencefálica (Filley, 2002; Paus, 2000). Por fim, a linguagem receptiva pela via auditiva parece correlacionar-se intimamente com as regiões superiores dos lobos temporais (bilateralmente) e está ligado à compreensão da fala (Hickok, 2009; Hickok; Poeppel, 2007), além de vias de integração sensorial-motora entre os lobos frontotemporoparietais no hemisfério dominante. Os centros clássicos de processamento da linguagem no hemisfério dominante se encontram nas áreas de Wernicke, relacionadas ao reconhecimento de palavras (Brodmann 22), e de Broca, relacionadas à produção da linguagem (Brodmann 44 e 45) (Ardila; Bernal; Rosselli, 2016; Javed *et al.*, 2023). Cabe-se ponderar que inúmeras áreas auxiliares ao processo de compreensão e produção de linguagem estão associadas às tradicionais áreas 22,44 e 45 de Brodmann, existindo-se crescentes evidências de um papel mais difuso desta função cognitiva nos córtex frontotemporoparietais dominantes (Ardila; Bernal; Rosselli, 2016).

### 1.7 MANIFESTAÇÕES COGNITIVAS ASSOCIADAS À ELA

ELA pode cursar com diversas manifestações cognitivas, sendo a demência frontotemporal (DFT) a melhor descrita na literatura. A ELA e a DFT estão intimamente ligadas, com uma proporção significativa de pacientes compartilhando ambas as condições. As expansões de nucleotídeos no gene *C9ORF72* constituem a anomalia genética mais comum tanto na DFT familiar quanto na ELA familiar. (DeJesus-Hernandez *et al.*, 2011; Renton *et al.*, 2011). A relação íntima entre ELA e a DFT se dá em duas vias, com pacientes portadores de ELA manifestando sintomas típicos de DFT, como descrito, e também com pacientes diagnosticados com DFT eventualmente apresentando sintomas motores como fasciculações ou hiperreflexia

isoladas e até mesmo ELA clinicamente estabelecida (Jankovska; Matej, 2021). Este fenômeno contribui para a compreensão da DFT e da ELA como um possível continuum de uma mesma doença (Strong; Donison; Volkening, 2020).

Os sintomas cognitivos, apesar de serem ainda negligenciados (Beswick *et al.*, 2021), são encontrados em até 50% de pacientes portadores de ELA (Beswick *et al.*, 2021; Montuschi *et al.*, 2015; Oh *et al.*, 2014; Ringholz *et al.*, 2005), com estimativas de prevalência de cerca de 30% de sintomas leves e 20% de prejuízo em múltiplos domínios com critério para diagnóstico de demência (Ringholz *et al.*, 2005). Os domínios cognitivos afetados variam conforme a população estudada, sendo descritos: atenção, concentração, memória de trabalho, funções executivas, fluência verbal, linguagem, flexibilidade mental e controle inibitório (Beeldman *et al.*, 2016; de Alcântara *et al.*, 2023; Ringholz *et al.*, 2005). Indivíduos com ELA também podem manifestar sintomas comportamentais como perseveração, desinibição e apatia, além dos sintomas cognitivos (Caga *et al.*, 2019, 2021). Estes sintomas, além de impactarem na qualidade de vida, possuem importante fator prognóstico e também tendem a ser encontrados em estágios mais avançados da doença (Chiò *et al.*, 2019; Iazzolino *et al.*, 2019). Acredita-se, também, que as formas bulbares também estão ligadas a maior comprometimento cognitivo (Schreiber *et al.*, 2005).

Alguns autores defendem a ideia da classificação das manifestações cognitivas no espectro ELA-DFT cujos critérios foram inicialmente definidos por Strong e colaboradores e revisados em 2017 (Jankovska; Matej, 2021; Rusina; Vandenberghe; Bruffaerts, 2021; Strong *et al.*, 2017): ELA com comprometimento cognitivo (ELACi); ELA com comprometimento comportamental (ELABi); ELA com comprometimento cognitivo e comportamental combinados (ALS-cbi); variante comportamental totalmente desenvolvida da demência frontotemporal (bvFTD) combinada à ELA (ELA-DFT); ELA em comorbidade com a doença de Alzheimer (DA).

No caso específico da ELAf tipo 8, há evidências de disfunção cognitiva com perfil semelhante ao observado nos casos de ELAe, com relativa preservação na fluência verbal e sem evidências ainda sólidas sobre o comprometimento da cognição social (de Alcântara *et al.*, 2019). Embora ainda não se tenha um grande volume de informações na literatura sobre o perfil cognitivo associado à essa variante tão prevalente no território nacional, há evidências recentes que apontam para prejuízos para tarefas relacionadas à linguagem que envolvem compreensão oral, com perfil

semelhante entre portadores de ELAf Tipo 8 e ELAe (de Araújo *et al.*, 2024). Em relação aos portadores de mutação *SOD1*, a literatura classicamente traz descrições de ausência de comprometimento cognitivo que tem sido questionada principalmente por meio de evidências anedóticas que sugerem algum grau de comprometimento cognitivo relacionado à disfunção frontal (Martinelli *et al.*, 2023). Os comprometimentos cognitivos nos portadores de ELAf relacionadas ao gene *TARDBP* são mais claros do que àqueles observados para o gene *SOD1*, sendo descritos achados compatíveis com comprometimento em funções executivas, memória visual, habilidades visuoespaciais, fluência verbal e algum grau de comprometimento comportamental (sobretudo apatia) (Moglia *et al.*, 2024). Esta associação mais nítida se dá pelo provável fato de que um dos principais mecanismos fisiopatológicos responsáveis pela explicação do continuum DFT-ELA (tanto para os casos de ELAe quanto ELAf) estejam associados a inclusões celulares nas vias cognitivas frontotemporais da proteína codificada pelo gene *TARDBP*, a proteína de ligação ao DNA TAR 43 (TDP-43) (Cykowski *et al.*, 2017; Halliday *et al.*, 2016; Mackenzie; Rademakers, 2008; Prudlo *et al.*, 2016).

Outros domínios ainda menos explorados, mas que são palco de possível acometimento pela ELA são àqueles relacionados à cognição social. Apesar disto, ainda não está perfeitamente claro se os prejuízos observados em avaliações das competências atribuíveis à inteligência social estão comprometidos de forma isolada ou secundária às manifestações tipicamente associadas a DFT (Beeldman *et al.*, 2016).

Uma melhor avaliação das fenomenologias cognitivas é fundamental para melhor compreender a condição, dado os impactos prognósticos e para qualidade de vida, e para um planejamento de uma linha racional de cuidados para o paciente e familiares.

## 1.8 COGNIÇÃO SOCIAL E TEORIA DA MENTE

Define-se a teoria da mente como a capacidade de um indivíduo em atribuir estados mentais a si e aos outros (Premack; Woodruff, 1978), utilizando-se de mecanismos de inferência para previsão de crenças, intenções, desejos, dentre outros estados (Lewis; Krupenye, 2022; Oniski; Baillargeon, 2005). É chamada de teoria devido à impossibilidade de observação direta destes estados e acredita-se ser a

unidade cognitiva responsável pela predição de comportamentos em outros organismos (Lewis; Krupenye, 2022; Premack; Woodruff, 1978).

Quanto à cognição social, tem-se um conceito mais amplo que engloba não apenas as habilidades relacionadas à teoria da mente. Pode ser descrita e conceituada de diversas formas, conforme o referencial teórico considerado, sendo usualmente estabelecida como conjunto amplo de processos psicológicos/habilidades que garantem ao indivíduo vantagens em um meio social (Frith, 2008; Rocca, 2016). Envolve mecanismos cognitivos relacionados à interpretação dos estímulos ambientes que se dividem em quatro domínios – teoria da mente/empatia, autocompreensão, autocontrole e interface eu-outro (Martins *et al.*, 2011). Alguns autores consideram ainda o papel de habilidades mais refinadas nomeadas como metacognição social (Rocca, 2016). Esta última, refere-se à capacidade de regular os próprios processos cognitivos e os dos outros em contextos sociais, de forma adaptativa e envolve não apenas crenças sobre os próprios estados mentais e dos outros, mas também contextuais como crenças populares (Jost; Kruglanski; Nelson, 1998).

De modo a tornar objetiva a avaliação de elementos relacionados à teoria da mente, uma série de tarefas vem sendo propostas na literatura e que, em geral, intentam observar a performance de um indivíduo em três eixos: conhecimento compartilhado do mundo, percepção de sinais sociais e interpretações de ações (Byom; Mutlu, 2013). As tarefas relacionadas ao conhecimento compartilhado do mundo baseiam-se na premissa de que, em um diálogo comum, indivíduos devem inferir de forma ágil os pensamentos, crenças, emoções e objetivos do outro afim de elaborarem respostas apropriadas. A percepção de sinais sociais está, por sua vez relacionadas a pistas deixadas pelos indivíduos em interações como olhares, expressões faciais e alterações vocais. Por fim, as tarefas relacionadas à interpretação de ações objetivam mensurar a capacidade de um indivíduo prever comportamentos ou crenças de outros baseados em suas ações (Byom; Mutlu, 2013).

Quanto ao substrato anatômico, há evidências que apontam para as regiões dorsomediais do córtex pré-frontal e junção temporoparietais como as topografias principais envolvidas no processamento de habilidades relacionadas à teoria da mente (Lizcano-Cortés *et al.*, 2021; Molenberghs *et al.*, 2016). Contudo, há pouca reprodutibilidade dos achados topográficos, seja entre diferentes estudos/métodos,

seja entre diferentes tarefas. Não menos importante, sabe-se que em uma série de condições há importante comprometimento da teoria da mente, variando desde a mais tradicionalmente descrita, o transtorno do espectro autista, percorrendo-se condições psiquiátricas como transtornos de natureza psicótica (Rocca, 2016) e até mesmo em cenários de traumatismo cranioencefálico (Bibby; McDonald, 2005). Apesar dos dispostos, são escassos os trabalhos que abordam a cognição social/teoria da mente na ELA e, até o momento, não encontrados para ELAf tipo 8.

## **2.0 OBJETIVOS**

### **2.1 GERAL**

- Investigar a presença e perfil do comprometimento cognitivo em indivíduos portadores de ELA esporádica e familiar.

### **2.2 ESPECÍFICOS**

- Avaliar perfil dos domínios cognitivos em indivíduos portadores de ELA.
- Investigar diferenças entre perfil cognitivo em portadores das formas familiar tipo 8 e esporádica da ELA e comparar a controles saudáveis.
- Correlacionar desempenho em testes cognitivos e progressão da doença.
- Identificar impacto clínico-funcional da ELA em suas formas familiar e esporádica por meio de escala padronizada.
- Identificar impacto da ELA na qualidade de vida de seus portadores.

## **3.0 MÉTODOS**

### **3.1 DESENHO DO ESTUDO**

Trata-se de estudo observacional, transversal, baseado em dados primários.

### **3.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

#### **3.2.1 INCLUSÃO**

- Indivíduos portadores de ELA maiores de 18 anos de idade que atendam aos critérios diagnósticos de Awaji.
- Sem histórico de doença neurodegenerativa.

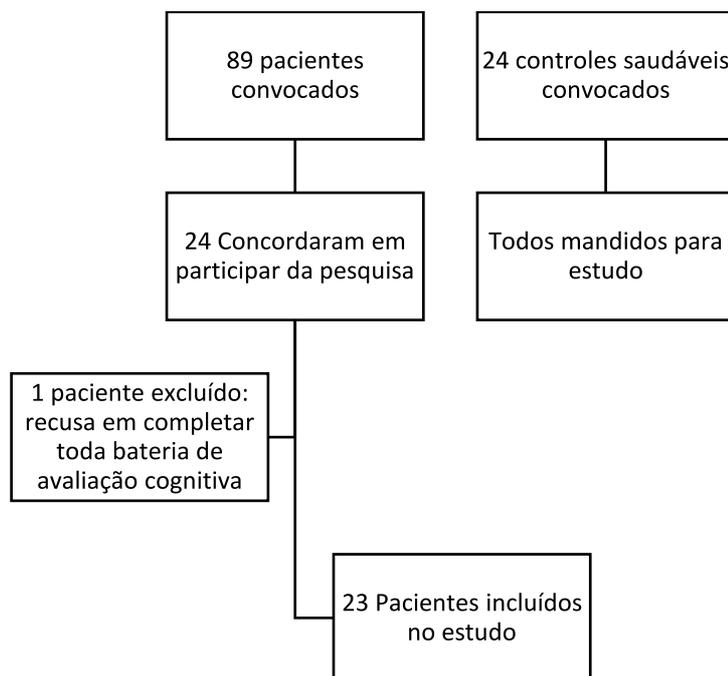
### 3.2.2 EXCLUSÃO

- Indivíduos diagnosticados com quadro demencial de qualquer natureza ou com Mini-Exame do Estado Mental alterado para a faixa de escolaridade.
- Indivíduos que receberam diagnóstico psiquiátrico capazes de influenciar no quadro cognitivo ou na capacidade de compreensão e consentimento aos termos de pesquisa.
- Indivíduos que se recusarem a realizar o protocolo de avaliação cognitiva.

### 3.3 AMOSTRA

Todos os 89 indivíduos adultos portadores de ELA vinculados ao ambulatório de doenças neuromusculares, pertencentes ao serviço de neurologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, localizado na Zona da Mata Mineira – MG, foram convidados para entrevista. O fluxograma de recrutamento encontra-se sumarizado na figura 4. Definiu-se como critério para classificação de um indivíduo como portador de forma familiar (ELAf): diagnóstico clínico compatível com ELA em associação à história familiar positiva para ELA e presença de teste molecular. Na ausência de teste molecular, assumiu-se um indivíduo como portador de ELAf de mesma variante de seus familiares desde que apresentasse fenótipo característico e fosse proveniente de famílias para as quais um ou mais membros apresente teste molecular positivo.

Figura 4: Fluxograma de recrutamento da amostra



### 3.4 INSTRUMENTOS E COLETA DE DADOS

A entrevista dos participantes foi constituída por perguntas sobre dados clínicos e sociodemográficos, além da aplicação da escala funcional validada para indivíduos portadores de ELA, a *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised* (ALS-FRS-R). Os dados sociodemográficos coletados foram: Idade, sexo, raça/cor/etnia, escolaridade, profissão e renda familiar *per capita*. Os dados clínicos coletados (além daqueles inqueridos pela ALS-FRS-R) foram: presença de comorbidades, exposições (tabagismo e etilismo), uso de medicações, fenótipo inicial da doença, uso de auxílio para deambulação, dispositivos auxiliares para alimentação e presença de via aérea avançada. Além destes dados, foram registrados os testes genéticos para suspeita de casos familiares, município de origem, histórico de doença nos pais e avós.

A ALS-FRS-R é uma escala que foi adaptada para o português brasileiro por Guedes e Colaboradores (Guedes et al., 2010) e consiste em 12 itens cujas pontuações podem assumir valores de zero a quatro – assim atingindo-se um total de até 48 pontos – e incluem questões sobre fala, salivação, deglutição, escrita, manipulação de alimentos e utensílios, habilidades para tarefas básicas (vestuário e

higiene), deambulação, subida de escadas, capacidade de virar na cama/ajuste de roupa de cama, dispneia, ortopneia e insuficiência respiratória. Seu objetivo é avaliar o impacto clínico-funcional da doença nas funções bulbares, ventilatória e motora. Nesta escala, maiores comprometimentos funcionais estão associados às menores pontuações.

A avaliação da qualidade de vida foi realizada pela escala SF-36, um questionário autoaplicável contendo 36 itens para avaliação do impacto da saúde na qualidade de vida em oito domínios distintos (Brazier et al., 1992): capacidade funcional, limitação por aspectos físicos, dor, estado geral de saúde, vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. As pontuações para cada domínio variam de zero a 100 pontos, sendo as menores pontuações indicativas de maior comprometimento neste domínio e há versão validada para população brasileira (Ciconelli et al., 1999).

Todos os pacientes foram submetidos à bateria de avaliação neuropsicológica e controles saudáveis (não portadores de diagnóstico de comprometimento cognitivo: quadro demencial, comprometimento cognitivo leve, comprometimento cognitivo subjetivo ou transtornos psiquiátricos) também foram recrutados da comunidade para avaliação cognitiva pareados para idade, sexo e escolaridade. Os seguintes instrumentos para avaliação cognitiva foram aplicados em ambos grupos: subescala cognitiva da *ALS Cognitive Behavioral Screen* (ALSCBS), fluência verbal semântica (animais), fluência verbal fonêmica (F-A-S), *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition* (WAIS III) – subescala *span* de dígitos, *Hopkins Learning Verbal Test* (HVLТ), Teste dos 5 pontos, Mini Exame do Estado Mental (MEEM), teste de reconhecimento de *Faux Pas* e o teste de falsas crenças *Theory of Mind-15* (TOM-15).

A ALSCBS é uma escala desenvolvida para avaliação de comprometimento cognitivo e comportamental em indivíduos com ELA. A subescala cognitiva é composta por testes neuropsicológicos que visam avaliar os domínios da atenção, concentração, rastreamento, evocação e fluência fonêmica. Sua pontuação varia de 0 a 20 pontos com maiores notas sendo atribuídas à melhor desempenho cognitivo, sendo as pontuações de 17 pontos ou mais comum valor preditivo negativo de 86% e 71% de especificidade para exclusão de comprometimento cognitivo com escores abaixo de 17 pontos apresentando 85% de sensibilidade e 69% de valor preditivo positivo para detecção de algum grau de comprometimento cognitivo (Woolley et al.,

2010). Utilizou-se a versão traduzida e validada transculturalmente para população brasileira de Branco e colaboradores (Branco et al., 2017).

Os testes de fluência verbal foram divididos em fluência semântica (ou por categoria) e fonêmica (ou por letra), uma forma de teste de simples aplicação para avaliação de funções executivas, linguagem e evocação no processo de recuperação de palavras do léxico mental (Luo; Luk; Bialystok, 2010; Shao et al., 2014). Estes testes baseiam-se em tarefas nas quais os participantes são orientados a falarem o maior número possível de palavras pertencentes a uma determinada categoria (animais, frutas, cidades ...) ou o maior número de palavras que começam com uma letra ou mais letras estabelecidas.

Para este estudo, optou-se pela categoria “animais” para o teste de fluência verbal semântica, no qual os indivíduos foram solicitados a falarem o maior número de animais únicos no tempo cronometrado de um minuto. Os participantes foram instruídos a não realizarem alternância de gênero por troca vocálica de palavras de mesma raiz – isto é, ao citar-se a palavra “pombo” não seria pontuada a palavra “pomba” caso fosse dita. O número de acertos foi pontuado para cada animal evocado dentro do tempo estabelecido, excluindo-se repetições, erros de categoria e fenômenos de troca vocálica conforme descrito acima.

Para avaliação da fluência fonêmica, neste estudo, optou-se em utilizar as letras F-A-S, dado seu amplo uso na literatura mundial e presença de dados normativos para população brasileira de meia idade e idosos (Carvalho; Caramelli, 2020; Machado et al., 2009). Os participantes foram instruídos a falarem o maior número de palavras iniciadas com as letras F, A e S em períodos cronometrados individuais de um minuto cada. Repetições, nomes próprios e de localidades não foram pontuados. As regras para variações de única vogal em palavras de mesma raiz também se aplicaram.

O *Span* de dígitos é um teste utilizado para avaliação da atenção e memória de trabalho (Rigatti et al., 2017). Este teste requer que o participante repita uma sequência de números na mesma ordem (sequência direta) ou na ordem inversa (sequência reversa), depois de apresentados pelo examinador (de Figueiredo; do Nascimento, 2007; Ramsay; Reynolds, 1995; Rigatti et al., 2017). Para este trabalho, a versão do subteste de dígitos incluído na bateria de avaliação neuropsicológica WAIS-III foi utilizada. Os participantes foram convidados a repetirem sequências

numéricas com número crescente de dígitos, após apresentadas, inicialmente em sua forma direta e, a posteriori, na forma inversa. Conforme instruções da própria bateria WAIS-III, não foi cronometrado tempo para este teste e o teste foi interrompido após uma sequência de dois erros consecutivos. O total de acertos foi registrado para análise de forma independente para os testes nas sequências direta e indireta.

O *Hopkins Learning Verbal Test Revised* (HVLTR) é um teste para avaliação de aprendizado verbal e de memória declarativa (Ryan et al., 2021). O teste consiste-se em uma lista de palavras com 12 itens divididos em três categorias semânticas distintas. Os participantes foram apresentados às instruções formais fornecidas para o teste (Brandt, 1991; Miotto et al., 2012; Ryan et al., 2021), sendo orientados a: ouvir atentamente a lista de palavras lidas pelo aplicador em uma velocidade de uma palavra a cada dois segundos e, após, solicitado a repetir o máximo de palavras memorizadas. Este teste de recordatório livre é então repetido por mais duas vezes para observar-se o efeito de aprendizado. Após o terceiro recordatório, aguardou-se um período de 20 minutos para nova tentativa de evocação das palavras memorizadas (sem nova leitura da lista pelo examinador). Então, é apresentado ao paciente uma nova lista de 24 palavras para reconhecimento discriminativo – 12 delas pertencentes à lista original e 12 distratores – e solicitado a informar, imediatamente a cada palavra lida, se esta estava presente na lista original. Os dados foram armazenados da seguinte forma: soma das palavras corretamente recordadas pelos pacientes nas três primeiras tarefas de aprendizagem (HVLTR recordação total), número de palavras corretamente recordadas após espera de 20 minutos (HVLTR retenção), soma dos verdadeiros positivos menos os falsos positivos obtidos na tarefa de reconhecimento discriminativo (HVLTR reconhecimento discriminativo).

O teste dos cinco pontos é um teste de fluência não verbal (figuras) para avaliação da função executiva (Goebel et al., 2009; Tucha et al., 2012). Os participantes foram apresentados a uma folha contendo cinco colunas e seis linhas perfazendo ao todo seis figuras quadradas, estas contendo cinco pontos distribuídos de forma equidistantes sendo quatro presentes nas arestas de cada quadrado e um ao centro. Em seguida, as instruções foram apresentadas conforme a publicação de Goebel e colaboradores (Goebel et al., 2009): os participantes foram extensivamente orientados a realizarem o mais rapidamente possível o máximo de figuras únicas ligando-se qualquer número de pontos em cada quadrado com linhas retas em um período de

três minutos. Enfatizou-se a importância de que os pacientes não repetissem nenhum desenho. Então, foram apresentados modelos de desenhos válidos com a finalidade de se garantir a compreensão do teste. Os valores foram registrados como número de desenhos únicos (DU) e número de desenhos repetidos (DR). Após, o cálculo dos seguintes escores adaptados de (Goebel et al., 2009) foi realizado:

Produtividade: Total de DU desconsiderando-se quebras de regras

Flexibilidade (%):  $DR/DR+DU \times 100$  (compreendido como % de perseverações)

Quebra de regras: Total de erros não relacionados à perseverações (DR), como linhas que não conectam pontos ou linhas curvas.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM), publicado pela primeira vez em 1975 (Folstein; Folstein; McHugh, 1975), é uma bateria de testes amplamente difundida e capaz de avaliar múltiplos domínios cognitivos – orientação temporal e espacial, atenção, memória de curto e longo prazo, linguagem e praxia visuoestrutiva (Molloy; Standish, 1997) – desenvolvida para uso por clínicos e de rápida aplicação (10 a 15 minutos). Sua pontuação varia de 0 a 30 pontos, com validação e adaptação transcultural para língua portuguesa e desempenho médio esperado de acordo com a escolaridade definidos por Brucki e colaboradores (Brucki et al., 2003). O MEEM recebe pouca influência da idade nos escores obtidos (Bertolucci et al., 1994).

Por fim, dois testes para avaliação da teoria da mente foram aplicados: teste de reconhecimento de *Faux Pas* e de falsas crenças *Theory of Mind 15* (TOM-15). Entende-se por teoria da mente a habilidade de inferência dos estados mentais de si mesmo e terceiros, além de tentativas estratégicas de previsão do comportamento baseada nessa habilidade (Byom; Mutlu, 2013a; Frith; Frith, 2005; Warrier; Baron-Cohen, 2018). Pode ser dividida em teoria da mente de primeira e segunda ordens, sendo, na primeira a capacidade de compreender o estado mental de outra pessoa e, na segunda, sua aplicação recursiva para compreender o que um indivíduo está pensando sobre o estado mental de outra pessoa (Warrier; Baron-Cohen, 2018).

O TOM-15: O teste de falsas crenças *theory of mind – 15* (ToM-15) consiste em 15 histórias, sendo oito direcionadas para avaliações de primeira ordem e sete para segunda ordem. Os indivíduos foram apresentados a cartões contendo histórias curtas em texto e representação gráfica na forma de três quadrinhos ilustrados por

história. Ao final de cada história, realizada uma pergunta objetiva com duas opções de resposta para avaliação de falsas crenças. Ao final do teste, reapresentadas as 15 histórias com questões de controle para verificar-se a compreensão dos participantes sobre as histórias (Desgranges et al., 2012). O teste proposto por Desgranges e colaboradores não possui tradução oficial para língua portuguesa, sendo realizada tradução livre pela equipe de pesquisa para uso. Os resultados foram registrados como percentual de acerto total, em testes de primeira ordem e em testes de segunda ordem, realizado anulando-se as questões com erro de compreensão da história.

O teste de detecção de *Faux Pas* (Gregory et al., [s. d.]; Stone; Baron-Cohen; Knight, 1998) envolve a avaliação de múltiplos domínios da teoria da mente como a capacidade de detecção de “gafes” em contextos sociais diversos, inadequações sociais, falsas crenças, empatia e avaliação de intenções. Os participantes foram apresentados a 20 histórias, dez delas contendo exemplos de interação social na qual as gafes são cometidas e dez histórias de controle nas quais não há qualquer inadequação nas interações sociais. Os escores foram calculados de acordo com as instruções da última versão revisada em colaboração com a autora (anexo 4) e foram registrados como: escore de detecção de *Faux Pas*, compreensão de inadequação, compreensão de intenções, compreensão de crenças, compreensão de empatia e escore total.

### 3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os preceitos de ajuste à normalidade foram avaliados pelo teste de Shapiro-Wilk, bem como avaliação gráfica de histogramas de distribuição e curvas normais do tipo quantil-quantil (Q-Q). Para comparação de múltiplas variáveis contínuas, utilizou-se o método ANOVA de um fator (one-way ANOVA) seguido por avaliação *post hoc* de Tukey ou teste de Kruskal-Wallis com comparações par a par corrigidas pelo método de Bonferroni em casos de desvio da normalidade. Coeficientes de correlação entre variáveis contínuas foram calculados de acordo com sua distribuição, optando-se pelo coeficiente de Pearson para variáveis paramétricas e tau-b de Kendall para variáveis assimétricas. Elencou-se os testes T de *Student* e U de *Mann Whitney* para comparação entre duas variáveis contínuas, sendo o último aplicado quando a amostra não atendeu aos preceitos da normalidade.

O cálculo dos tamanhos de efeito baseados no teste U de Mann-Whitney, foi realizado manualmente para obtenção da estatística  $r$  baseada nos valores padronizados de  $z$  conforme a seguinte fórmula:

$$r = \frac{|z|}{\sqrt{n}} \text{ onde } n \text{ é igual ao tamanho total do espaço amostral.}$$

O cálculo dos tamanhos de efeito baseados no teste  $t$  de Student, também foi realizado manualmente para obtenção da estatística  $r$  baseada nos valores de  $t$  conforme a seguinte fórmula:

$$r = \sqrt{\frac{t^2}{t^2 + df}} \text{ onde } df \text{ é igual a quantidade de graus de liberdade.}$$

Para manutenção da homogeneidade da avaliação dos tamanhos de efeito, os valores tau-b de Kendall foram convertidos na estatística  $r$  conforme a fórmula abaixo (Gilpin, 1993; Walker, 2003):

$$r = \text{Sen}(0,5\pi\tau) \text{ onde Sen é igual a seno e } \tau \text{ coeficiente tau-b.}$$

A classificação dos tamanhos de efeito seguiu as sugestões de Cohen (Cohen, 1988):  $r < 0,3$  representando efeito pequeno,  $0,3$  a  $0,5$  efeito moderado e  $> 0,5$  grande efeito.

Para variáveis categóricas, utilizaram-se os testes de associação de variáveis do qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou Exato de Fisher para os casos em que os preceitos formais para o qui-quadrado não puderam ser atingidos.

As variáveis contínuas foram expressas em média  $\pm$  desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil (IQR) em casos de desvio da normalidade. Escolaridade foi expressa como mediana/estimador M de Huber e IQR.

A correlação Univariada entre resultados no teste de falsas crenças ToM-15 e subscore de falsas crenças do *Faux Pas* foi realizada buscando-se melhor ajuste a modelos entre as opções: linear, logarítmico, exponencial e polinomial de complexidade crescente até quarta ordem. Utilizou-se como critério de melhor ajuste o modelo significativo com melhor poder explicativo ( $R^2$ ) dentre os obtidos, sendo considerados empates aqueles com uma diferença de  $R^2$  não maior que 1%. Para casos de empates, foi selecionado o modelo de menor complexidade entre eles.

Assumiu-se como limite de p para exclusão das hipóteses nulas o valor de 0,05. Todas as análises foram realizadas no software *SPSS Statistics 26.0*.

## 4.0 RESULTADOS

### 4.1 VERIFICAÇÃO DE NORMALIDADE

As variáveis idade e ALS-FRS-R adequaram-se aos preceitos da normalidade, não se podendo assumir este comportamento para escolaridade e renda familiar per capita. A análise dos histogramas de distribuição mostrou uma tendência a comportamento bimodal para escolaridade – Tabela 1.

Tabela 1 – Teste de ajuste à normalidade pelo método Shapiro-Wilk

Variável	Grupo	P
Escolaridade	Caso	0,013
	Controle	0,020
Idade	Caso	0,936
	Controle	0,574
Renda Familiar	Caso	0,000
	Controle	0,004
ALS-FRS-R	Total	0,380
	ELAe	0,214
	ELAf	0,109
Fluência Verbal Semântica (animais)	Caso	0,335
	Controle	0,801
Fluência Verbal Fonêmica (FAS)	Caso	0,618
	Controle	0,068
Span de dígitos (Direto)	Caso	0,106
	Controle	0,291
Span de dígitos (Direto)	Caso	0,032
	Controle	0,273
HVLt-R recordatório total	Caso	0,674
	Controle	0,077
HVLt-R retenção	Caso	0,237
	Controle	0,559
HVLt-R reconhecimento discriminativo	Caso	0,020
	Controle	0,123

Teste dos cinco pontos – desenhos únicos	Caso	0,022
	Controle	0,106
Teste dos cinco pontos – repetições	Caso	0,001
	Controle	0,022
Teste dos cinco pontos – perseverações (%)	Caso	0,017
	Controle	0,050
MEEM	Caso	0,140
	Controle	0,021
ALSCBS	Caso	0,241
	Controle	0,103
ToM-15 Percentual de acertos	Caso	0,019
	Controle	< 0,001
<i>Faux Pas</i> (Todos escores)*	Caso	< 0,001
	Controle	< 0,001

\*Escore: Compreensão total e média, Detecção de *Faux Pas*, detecção de inadequações, compreensão de intenções, falsas crenças, empatia e escore total. Únicas exceções ao apresentado: escore total (Caso)  $p = 0,012$ , compreensão de intenções (Caso)  $p = 0,127$ . ALS-FRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale Revised*, HVL-R: *Hopkins verbal learning test revised*, MEEM: Mini exame do estado mental, ALSCBS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Cognitive Behavioral Screen*, ToM-15: *Theory of Mind - 15*.

#### 4.2 CARACTERÍSTICAS DA AMOSTRA E DADOS SOCIODEMOGRÁFICOS

Um total de 23 pacientes foram entrevistados, sendo excluído um paciente por não ter concordado em participar de toda bateria de avaliação cognitiva. Entrevistouse, também, um total de 24 controles saudáveis.

Entre os pacientes, a distribuição entre sexo foi equivalente, sendo 11 homens e 11 mulheres cuja raça/cor autodeclarada predominante foi a branca com 16 (72,7%) dos indivíduos. As idades variaram entre 43,7 a 68,7 anos, com média de  $55,7 \pm 6,7$  anos e a escolaridade variou entre 4 e 18 anos completos de estudo, com mediana 11,0 (IQR 10,0) e estimador M de Huber de 11,7 anos. Grande parte dos pacientes optaram por não informar dados referente à renda e à situação laboral. Dentre os que informaram, 8 (47,1%) encontram-se aposentados e 10 (66,7%) recebem algum repasse de recurso público (seja aposentadoria ou de outra natureza). Dentre os pacientes aposentados, apenas dois não se aposentaram em virtude da doença.

Em comparação ao grupo controle, idade ( $p = 0,113$ ), sexo ( $p = 0,079$ ) e raça/cor/etnia ( $p = 0,249$ ) não tiveram diferenças significativas. De forma análoga,

nenhuma diferença foi observada entre escolaridade que apresentou médias ranqueadas (postos médios) de 23,3 e 23,6, medianas de 11,0 (IQR 10,0) e 14,0 (IQR 8,0) e estimadores M de Huber de 11,7 e 12,8 anos para os grupos caso e controle, respectivamente ( $p = 0,938$ ). As características populacionais estão sumarizadas na Tabela 2. Para renda familiar, observou-se diferença significativa entre os grupos com médias ranqueadas de 11,68 e 18,10 e medianas de 0,95 (IQR 1,6) e 2,0 (IQR 4,0) salários mínimos per capita para os grupos caso e controle, respectivamente ( $p = 0,042$ ).

Tabela 2 – Características da população avaliada

Variável	Grupo	N	Média/Mediana	DP/IQR	P
Idade	Pacientes	22	55,7	6,7	0,113
	Controles	24	52,3	7,3	
Sexo	Masculino	Paciente	11		0,079
		Controle	6		
	Feminino	Paciente	11		
		Controle	18		
Escolaridade (anos de estudo)	Pacientes	22	11,0	10,0	0,938
	Controles	24	14,0	8,0	
Renda Familiar (salários mínimos <i>per capita</i> )	Pacientes	14	0,95	1,6	0,042
	Controles	15	2,0	4,0	
Raça/Cor/Etnia (autodeclarada)	Branca	Pacientes	16		0,249
		Controles	16		
	Parda	Pacientes	2		
		Controles	6		
	Negra	Pacientes	1		
		Controles	0		

Os pacientes vieram de 11 municípios distintos, sendo a origem mais frequente Juiz de Fora com seis pacientes (27,3%), Guarani com 2 (9,1%) e Tocantins com 2 (9,1%). O município de origem paterna e materna de maior relevância foi Guarani com

6 (27,3%) e 5 (22,7%) dos casos, respectivamente, sendo identificadas origens familiares distribuídas em 13 localidades distintas – Dados detalhados na Tabela 3.

Tabela 3 – Distribuição de casos conforme município de nascimento e origens paterna e materna.

Município	Nascimento		Paterno		Materno	
	n	%	n	%	n	%
Juiz de Fora	6	27,3	0	0,0	0	0,0
Guarani	2	9,1	6	27,3	5	22,7
Tocantins	2	9,1	2	9,1	0	0,0
Aracitaba	1	4,5	0	0,0	0	0,0
Aymorés	1	4,5	0	0,0	0	0,0
Campestre	1	4,5	1	4,5	0	0,0
Cataguases	1	4,5	2	9,1	1	4,5
Curitiba (PR)	1	4,5	0	0,0	0	0,0
Ewbank da Câmara	1	4,5	1	4,5	1	4,5
Piraúba	1	4,5	2	9,1	1	4,5
Mar de Espanha	0	0	1	4,5	0	0,0
Astolfo Dutra	0	0	0	0,0	2	9,1
Dona Euzébia	0	0	0	0,0	1	4,5
Goianá	0	0	0	0,0	1	4,5
Lima Duarte	0	0	0	0,0	1	4,5
Salvador (BA)	1	4,5	0	0,0	0	0,0
Vassouras (RJ)	0	0	0	0,0	1	4,5
Diamante (PB)	0	0	0	0,0	1	4,5
Total	18	81,8	15	68,2	15	68,2
Não declarado	4	18,2	7	31,8	7	31,8

#### 4.3 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS (GRUPO CASO)

A frequência de pacientes portadores de ELAf foi de 13 (59,1%) contra 9 (40,9%) casos de ELAe. Por haver dificuldade em realizar testes moleculares até o momento, apenas 45,5% do total de participantes foi submetido à testagem genética, sendo em todos os casos positivos identificada a presença do gene VAPB. Sobre o estado funcional, obteve-se uma média de  $35,18 \pm 7,5$  pontos na escala ALS-FRS-R. Quanto aos marcos clínicos de particular interesse: 9 (40,9%) dos pacientes

encontraram-se restritos à cadeira de rodas, 11 (50,0%) deambulavam sem apoio, um paciente encontrava-se em uso de apoio unilateral e um paciente em apoio bilateral. Metade dos pacientes (11) relatou disfagia, sem nenhum paciente em uso de gastrostomia ao momento da entrevista, e seis pacientes possuíam indicação de uso de BiPAP (27,3%), dos quais quatro encontravam-se em uso regular e dois aguardando liberação do dispositivo pela rede pública. Nenhum paciente encontrava-se traqueostomizado.

Estratificando-se de acordo com a forma, observou-se funcionalidade semelhante entre os portadores de ELAe e ELAf com médias de  $35,7 \pm 8,1$  e  $34,8 \pm 7,3$ , respectivamente ( $p = 0,808$ ). De forma análoga, não se observou diferenças significativas na proporção de indivíduos em uso de BiPAP ( $p = 0,155$ ) e com disfagia ( $p = 0,500$ ) entre portadores de ELAe e ELAf – Tabela 4.

Tabela 4 – Características Clínico-Funcionais dos pacientes portadores de ELA segundo formas esporádica e familiar.

Variável	Forma	N	Média	DP	P
ALS-FRS-R	Esporádica	9	35,7	8,1	0,808
	Familiar	13	34,8	7,3	
BiPAP	Esporádica	9			0,155
	Familiar	13			
Disfagia	Esporádica	9			0,500
	Familiar	13			

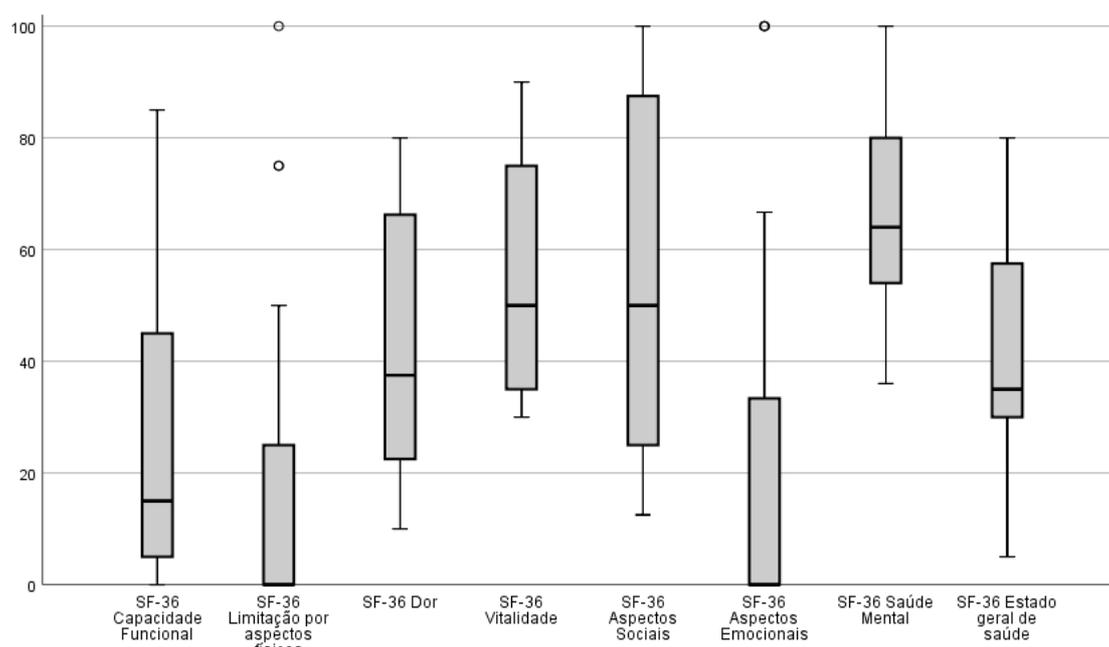
BiPAP: *Bilevel Positive Airway Pressure*. ALS-FRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised*.

Entre os pacientes, sete (31,8%) possuíam hipertensão arterial sistêmica (HAS), dois (9,1%) eram portadores de diabetes mellitus tipo 2, cinco (22,7%) eram tabagistas e apenas um (4,5%) relatava consumo de álcool em qualquer carga semanal.

#### 4.4 AVALIAÇÃO DO IMPACTO NA QUALIDADE DE VIDA

Os elementos mais comprometidos na avaliação da qualidade de vida foram: limitação por aspectos físicos com uma mediana de 0 (IQR 50) e emocionais com mediana de 0 (IQR 66,7). A dimensão mais preservada foi a saúde mental com mediana de 64 (IQR 32,0) – Figura 4. Ressalta-se, contudo, que sete dos pacientes não responderam ao questionário, resultando em uma amostra de apenas 15 pacientes para avaliação.

Figura 5 – Dimensões do SF-36 para pacientes portadores de ELA



SF-36: 36 item short form survey

Dentre as dimensões avaliadas pelo SF-36, a única que se correlacionou de forma significativa com a escala ALS-FRS-R foi a dimensão Capacidade Funcional (tau-b 0,472,  $P = 0,018$ ) com grande tamanho de efeito ( $r = 0,67$ ).

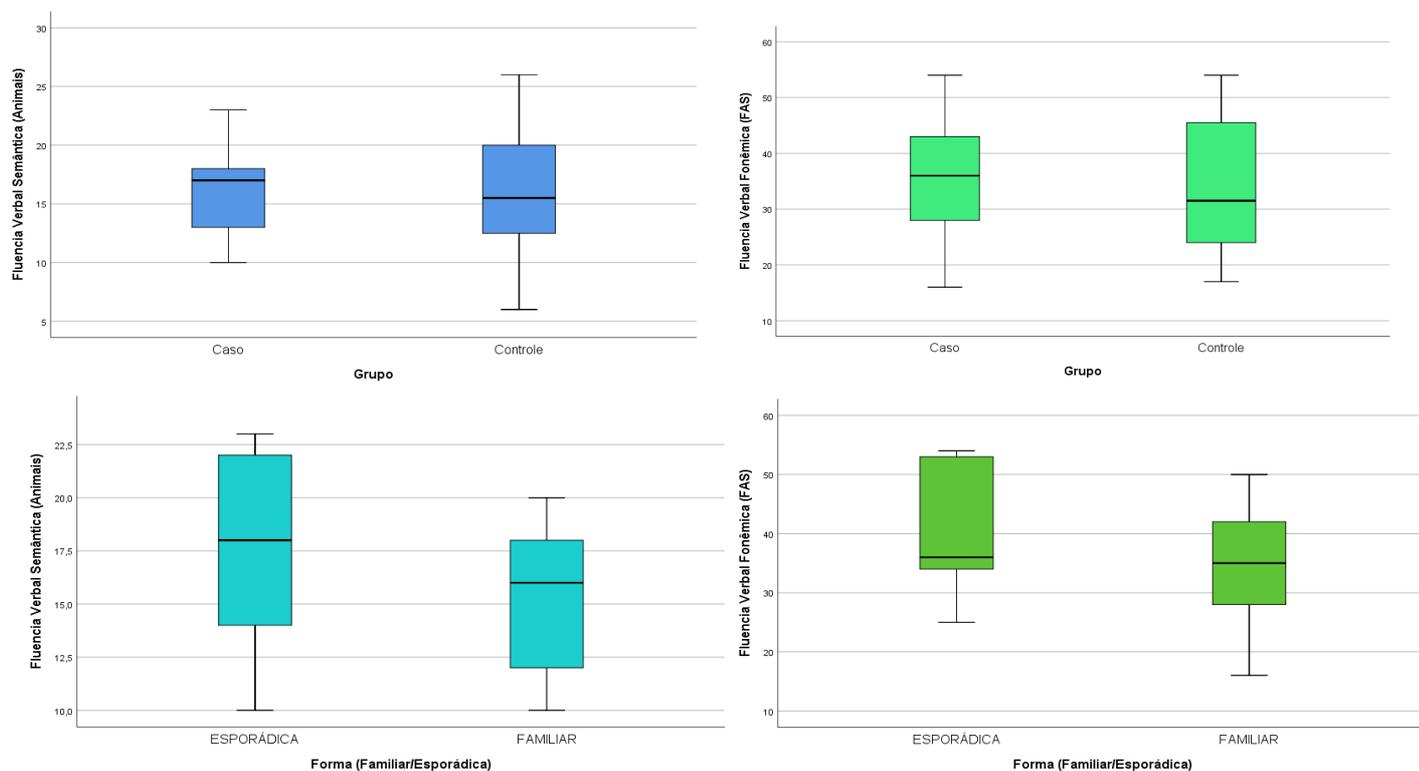
#### 4.5 AVALIAÇÃO COGNITIVA

##### 4.5.1 FLUÊNCIA VERBAL

A fluência verbal semântica foi semelhante entre os pacientes e controles com médias de  $16,2 \pm 3,8$  e  $15,8 \pm 5,0$ , respectivamente ( $p = 0,744$ ). De forma análoga, não se observou diferenças para fluência verbal fonêmica entre estes mesmos grupos com médias de  $37,0 \pm 10,2$  e  $34,0 \pm 12,0$ , respectivamente ( $p = 0,354$ ). Comparando-se grupos ELAe, ELAf e Controles, não se observou diferenças significativas para fluência verbal semântica ( $p = 0,600$ ) ou fonêmica entre eles ( $p = 0,340$ ). As médias obtidas para fluência semântica foram de  $17,3 \pm 4,4$  para ELAe e  $15,5 \pm 3,3$  para ELAf. Obteve-se as médias de  $40,3 \pm 10,5$  e  $34,7 \pm 9,6$  para fluência fonêmica, respectivamente para os mesmos grupos – Figura 5.

Conforme esperado, escolaridade demonstrou correlação positiva e significativa para fluência semântica ( $p = 0,001$ ) e fonêmica ( $p < 0,001$ ) com coeficientes de Pearson de 0,46 e 0,51 respectivamente.

Figura 6 – Fluência verbal segundo grupo de estudo e formas esporádica e familiar de ELA.



ELA: esclerose lateral amiotrófica

#### 4.5.2 SPAN DE DÍGITOS

A forma direta do span de dígitos foi semelhante entre os pacientes e controles com médias de  $7,5 \pm 2,0$  e  $8,0 \pm 3,2$ , respectivamente ( $p = 0,534$ ). De forma análoga, não se observou diferenças para a forma indireta entre estes mesmos grupos com medianas de 4,0 (IQR 3,0) e 5,0 (IQR 2,0) e postos médios 21,2 e 25,6, respectivamente ( $p = 0,259$ ).

Comparando-se grupos ELAe, ELAf e Controles, não se observou diferenças significativas para span direto ( $p = 0,823$ ) ou indireto ( $p = 0,464$ ). As medianas obtidas para o grupo ELAe foram de 8,0 (IQR 3,0) e 5,0 (IQR 3,0), respectivamente para span direto e indireto. De forma análoga, as médias obtidas para o grupo ELAf foram de 7,0 (IQR 3,0) e 4,0 (IQR 3,0), respectivamente para span direto e indireto

Conforme esperado, escolaridade demonstrou correlação positiva e significativa para span direto de dígitos ( $p = 0,001$ ) e indireto ( $p < 0,001$ ) com coeficientes de Pearson de 0,47 e 0,64 respectivamente, sendo maior a força de associação para a forma indireta.

#### 4.5.3 HVLТ-R

Para o recordatório total, obtiveram-se médias de  $19,8 \pm 3,8$  pontos para os portadores de ELA, contra  $21,7 \pm 4,8$  para o grupo controle ( $p = 0,143$ ). Também não se observaram diferenças significativas quando comparados os grupos ELAf, ELAe e controles ( $p = 0,344$ ). A média obtida nos recordatórios totais para o grupo ELAe foi de  $19,7 \pm 4,6$  e para o grupo ELAf de  $19,8 \pm 3,4$  pontos.

Os escores de retenção produziram médias de  $6,5 \pm 2,1$  e  $7,2 \pm 2,0$  para os grupos caso e controle, respectivamente ( $p = 0,284$ ). De modo semelhante ao recordatório total, diferenças significativas entre os grupos ELAf, ELAe e controles ( $p = 0,116$ ) não foram observadas, sendo as médias obtidas para o grupo ELAe de  $7,4 \pm 2,1$  e ELAf de  $5,8 \pm 2,1$  pontos.

Quanto ao reconhecimento discriminativo, obteve-se mediana de 10,0 (IQR 1,0) para o grupo caso e 9,5 (IQR 3,0) para o grupo controle ( $p = 0,067$ ). Não houve diferenças significativas entre grupos ELAf, ELAe e controles.

A influência da escolaridade não se mostrou clara para reconhecimento discriminativo ( $p = 0,079$ ), sendo positiva com pequeno tamanho de efeito para recordatório total e retenção ( $p < 0,001$  e  $0,028$ ), com coeficientes de Pearson de 0,38 e 0,24, respectivamente.

#### 4.5.4 TESTE DOS CINCO PONTOS

Quanto ao total de desenhos únicos, as medianas eram de 17,0 (IQR 12,0) pontos para o grupo caso, contra 22,0 (IQR 7,0) para o grupo controle (postos ranqueados de 19,76 e 23,24, respectivamente;  $p = 0,358$ ). Não houve diferenças significativas no comparativo entre os grupos ELAf, ELAe e controles ( $p = 0,432$ ). A mediana obtida para o grupo ELAe foi 16,0 (IQR 11) e para o grupo ELAf de 19,0 (17,0) pontos. Um paciente não conseguiu realizar o teste por importantes limitações motoras.

Para presença de desenhos repetidos, obtiveram-se medianas de 4,0 (IQR 6,0) pontos para o grupo caso, contra 4,0 (IQR 7,0) para o grupo controle (postos ranqueados de 22,79 e 20,21, respectivamente;  $p = 0,493$ ), sem diferenças significativas quando comparados os grupos ELAf, ELAe e controles ( $p = 0,632$ ). As medianas obtidas foram de 4,0 (10,0) para o grupo ELAe e 4,0 (IQR 5,0) pontos para o grupo ELAf.

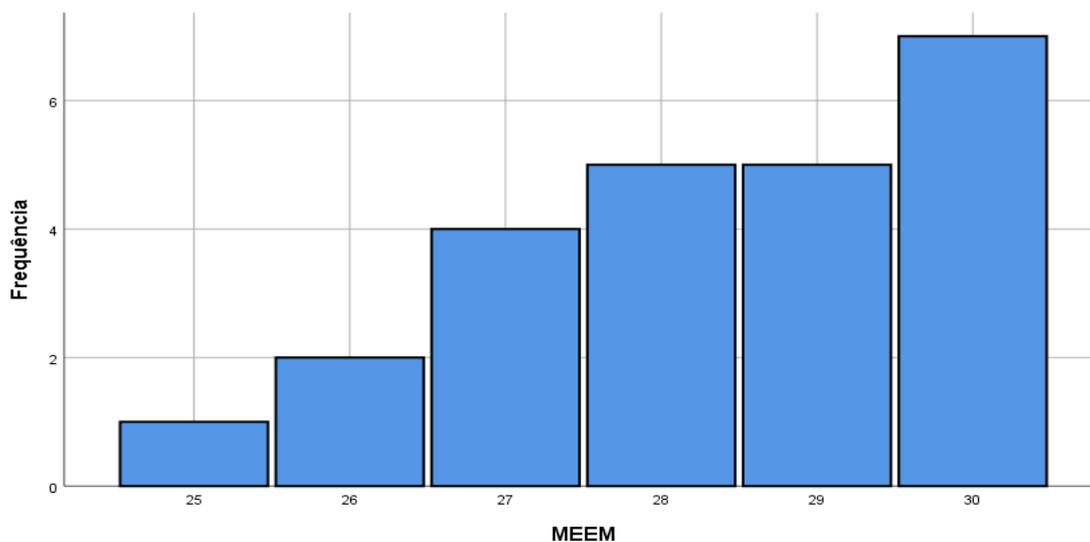
Por fim, o percentual de perseverações apresentou medianas de 14,3% (IQR 25) pontos para o grupo caso, contra 15,6% (IQR 24) para o grupo controle (postos ranqueados de 23,45 e 19,55, respectivamente;  $p = 0,300$ ). Também não se observaram diferenças significativas quando comparados os grupos ELAf, ELAe e controles ( $p = 0,433$ ). A escolaridade correlacionou-se de forma significativa apenas para a quantidade de desenhos únicos (tau-b 0,258,  $p = 0,022$ ).

#### 4.5.5 MEEM E ALSCBS

A análise das baterias de avaliação de múltiplos domínios MEEM e ALSCBS (subescala cognitiva) demonstrou achados importantes em relação aos grupos caso e controle. Diferenças significativas foram observadas entre as pontuações do MEEM ( $p = 0,032$ ) entre os grupos caso e controle, sendo as maiores medianas observadas para o grupo controle (28,5 IQR 3,0) em relação aos casos (27,5 IQR 3,0). Para este resultado, o tamanho de efeito estimado com base no teste de Mann-Whitney foi de 0,32, sugerindo efeito moderado.

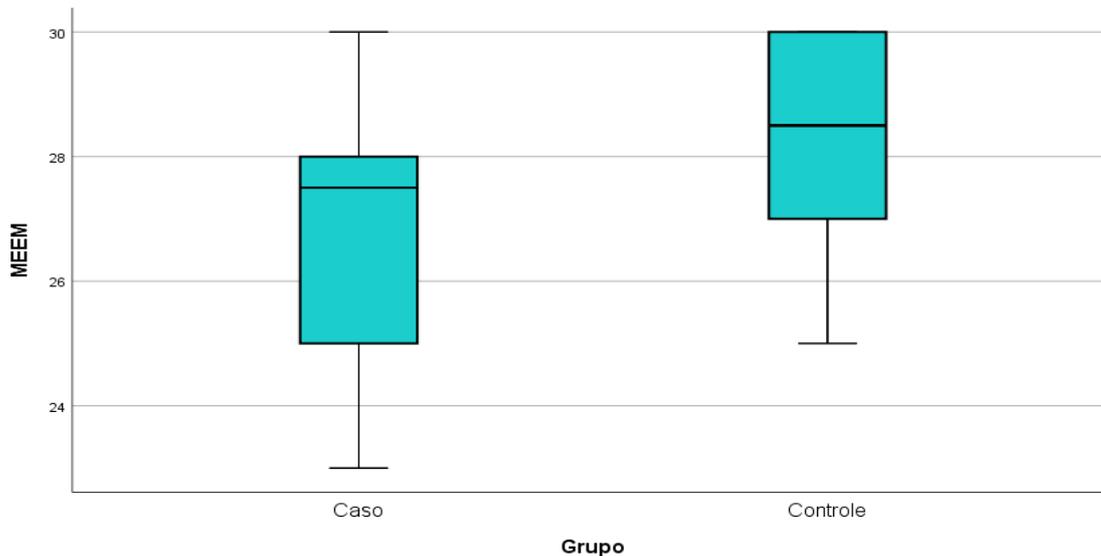
Observou-se, também, que os pacientes do grupo controle (com melhor performance no teste) sofreram com efeito teto do teste de forma mais consistente, com histograma de distribuição sugerindo acúmulo de casos à direita – Figuras 6 e 7.

Figura 7 – Histograma de distribuição das pontuações no MEEM para grupo controle.



MEEM: Mini Exame do Estado Mental

Figura 8 – Distribuição de notas no MEEM conforme grupo (caso x controle).

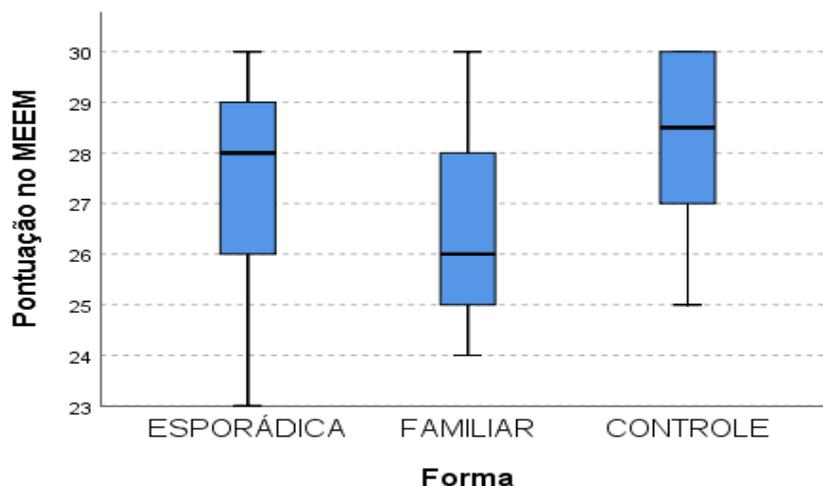


MEEM: Mini Exame do Estado Mental.

Obteve-se resultado marginalmente não significativo quando comparadas as formas esporádica, familiar e controles ( $p = 0,059$ ). Os testes par a par demonstraram um significativo pior desempenho para os portadores das formas familiares em comparação ao grupo controle, com medianas de 26,0 (IQR 3,0) e 28,5 (IQR 3,0) pontos, respectivamente ( $p$  ajustado = 0,031) – Figura 8. Para as comparações ELAf-ELAe e ELAe-Controle não se obteve achados significativos ( $p$  ajustado >0,999 e

0,269, respectivamente), o que sugere a inexistência de diferenças nos perfis cognitivos entre ELA e controles nesta amostra.

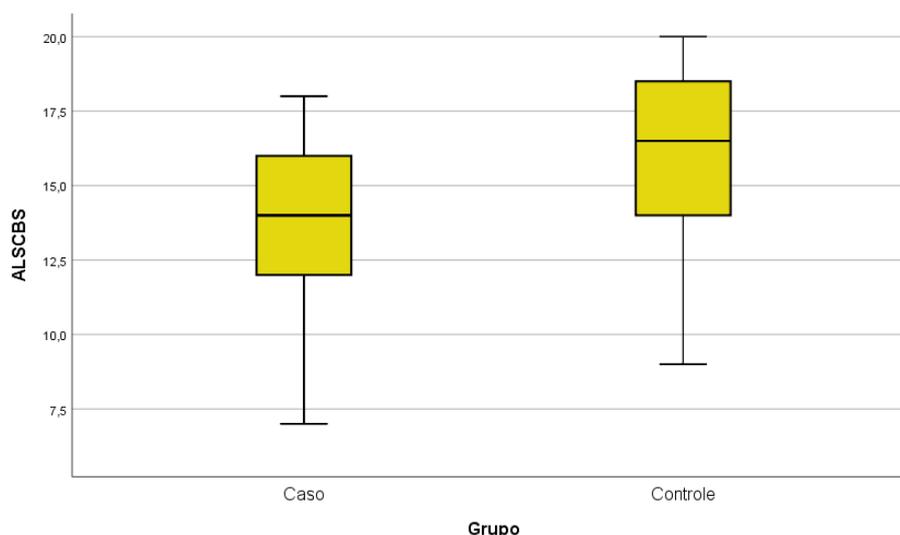
Figura 9 – Distribuição da pontuação no MEEM segundo formas de ELA (familiar e esporádica) e controle.



MEEM: Mini Exame do Estado Mental.

Sobre a subescala cognitiva da bateria ALSCBS, diferenças significativas entre os escores obtidos para pacientes e controles ( $p = 0,007$ ) foram encontradas, sendo o maior desempenho observado para os controles ( $16,0 \pm 3,1$  pontos) em relação aos casos ( $13,5 \pm 2,8$  pontos). Para este resultado, o tamanho de efeito estimado com base no teste de T de Student foi de 0,39, sugerindo efeito moderado – Figura 9.

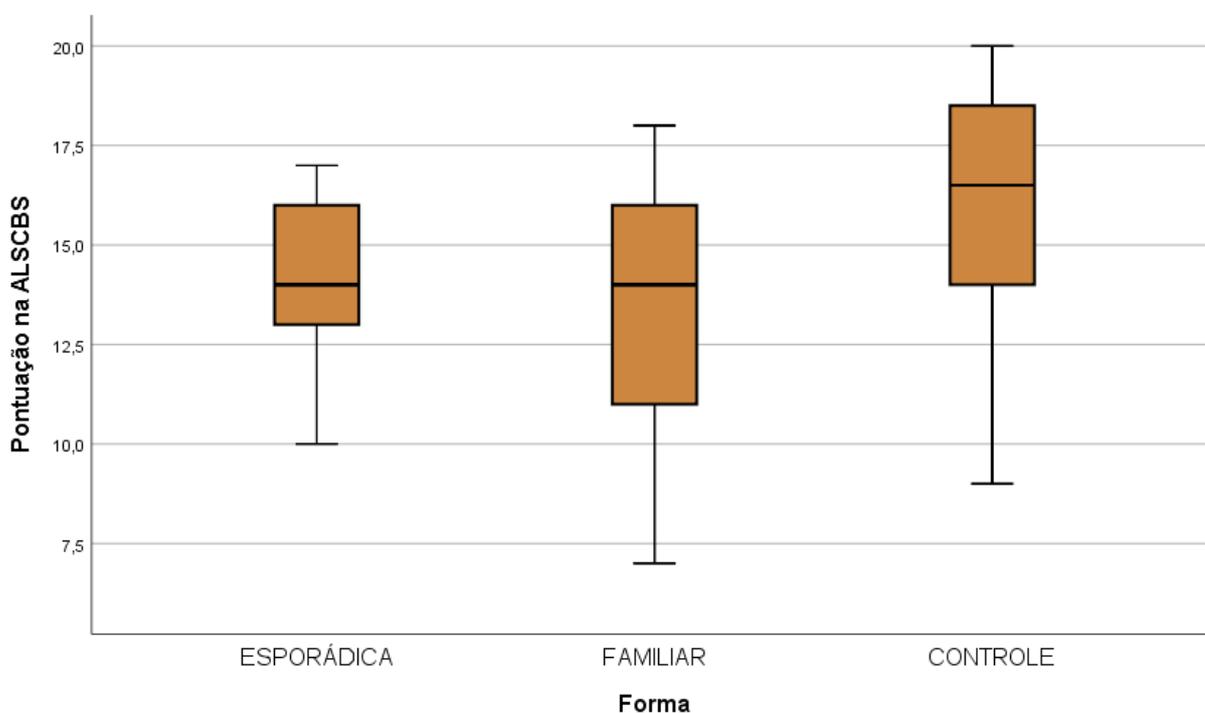
Figura 10 – Distribuição da pontuação da subescala cognitiva ALSCBS segundo grupo.



ALSCBS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Cognitive Behavioral Screen*.

Na comparação dos grupos ELAf, ELAe e controle, obtiveram-se diferenças significativas entre as médias ( $p = 0,022$ ). Na avaliação post hoc, diferenças significativas entre ELAf e ELAe ( $p = 0,707$  e médias de  $13,8 \pm 3,1$  e  $14,1 \pm 2,1$  pontos, respectivamente) não foram detectadas. E, de forma análoga, também não se observaram diferenças significativas entre ELAe e controles ( $p = 0,265$ ). Contudo, a diferença entre os grupos ELAf e controle ( $p = 0,021$ ) foi significativa, com melhor performance no teste para este último grupo (conforme descrito, com média de  $16,0 \pm 3,1$  pontos) – Figura 10.

Figura 11 – Distribuição da pontuação da subescala cognitiva ALSCBS segundo grupo e forma.



ALSCBS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Cognitive Behavioral Screen*.

#### 4.5.6 SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO COGNITIVA

Os dados referentes ao desempenho em testes cognitivos não relacionados à teoria da mente, segundo grupo, estão sumarizados na tabela 5.

Tabela 5 – Desempenho cognitivo segundo grupo ELA e Controle

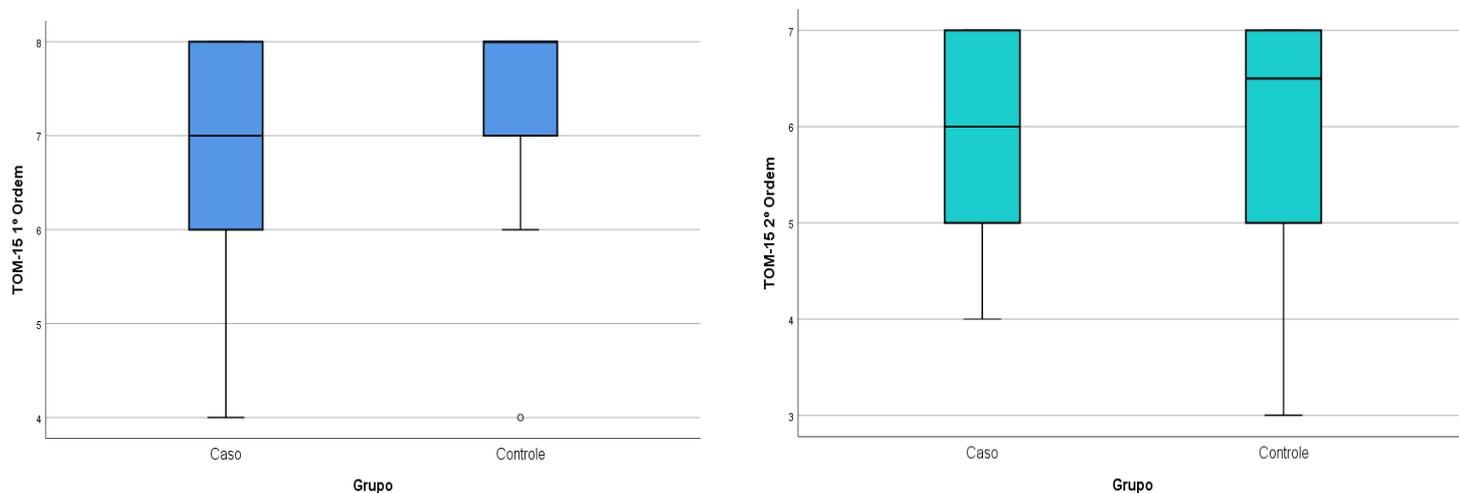
Variável	Grupo	N	Valor	P
Fluência Verbal Semântica (Animais)	ELA	22	16,2 ± 3,8	0,744
	Controle	24	15,8 ± 5,0	
Fluência Verbal Fonêmica (FAS)	ELA	22	37,0 ± 10,2	0,600
	Controle	24	34,0 ± 12,0	
Span de Dígitos (Direto)	ELA	22	7,5 ± 2,0	0,534
	Controle	24	8,0 ± 3,2	
Span de Dígitos (Indireto)	ELA	22	4,0 (IQR 3,0)	0,259
	Controle	24	5,0 (IQR 2,0)	
HVLT-R Recordatório Total	ELA	22	19,8 ± 3,8	0,143
	Controle	24	21,7 ± 4,8	
HVLT-R Retenção	ELA	22	6,5 ± 2,1	0,284
	Controle	24	7,2 ± 2,0	
HVLT-R Reconhecimento Discriminativo	ELA	22	10,0 (IQR 1,0)	0,067
	Controle	24	9,5 (IQR 3,0)	
Cinco Pontos - Desenhos Únicos	ELA	21	17,0 (IQR 12,0)	0,358
	Controle	21	22,0 (IQR 7,0)	
Cinco Pontos - Perseverações (%)	ELA	21	14,3 (IQR 25,0)	0,300
	Controle	21	15,6 (IQR 24,0)	
MEEM	ELA	22	27,5 (IQR 3,0)	0,032
	Controle	24	28,5 (IQR 3,0)	
ALSCBS	ELA	22	13,5 ± 2,8	0,007
	Controle	24	16,0 ± 3,1	

ELA: Esclerose lateral amiotrófica. HVLT-R: *Hopkins verbal learning test revised*, MEEM: Mini exame do estado mental, ALSCBS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Cognitive Behavioral Screen*.

#### 4.5.7 AVALIAÇÃO DA TEORIA DA MENTE

Quanto à bateria de avaliações de falsas crenças ToM-15, observou-se peculiar fenômeno em relação ao grupo controle para os testes de primeira ordem, representando uma quase constante com valores oscilando entre sete e oito acertos, excetuando-se um caso com seis acertos (sendo todos erros atribuídos a erros de compreensão do teste) e um outlier com apenas quatro acertos. Esta tendência à homogeneidade das respostas em efeito teto não é observada de forma tão proeminente para os portadores de ELA. O comportamento das perguntas de segunda ordem apresentou-se de forma algo mais heterogênea, também com tendência à pior performance no grupo caso e também padecendo de provável efeito teto— Figura 11.

Figura 12 – Escores absolutos no teste de falsas crenças de 1º e 2º ordem TOM-15 de acordo com grupo

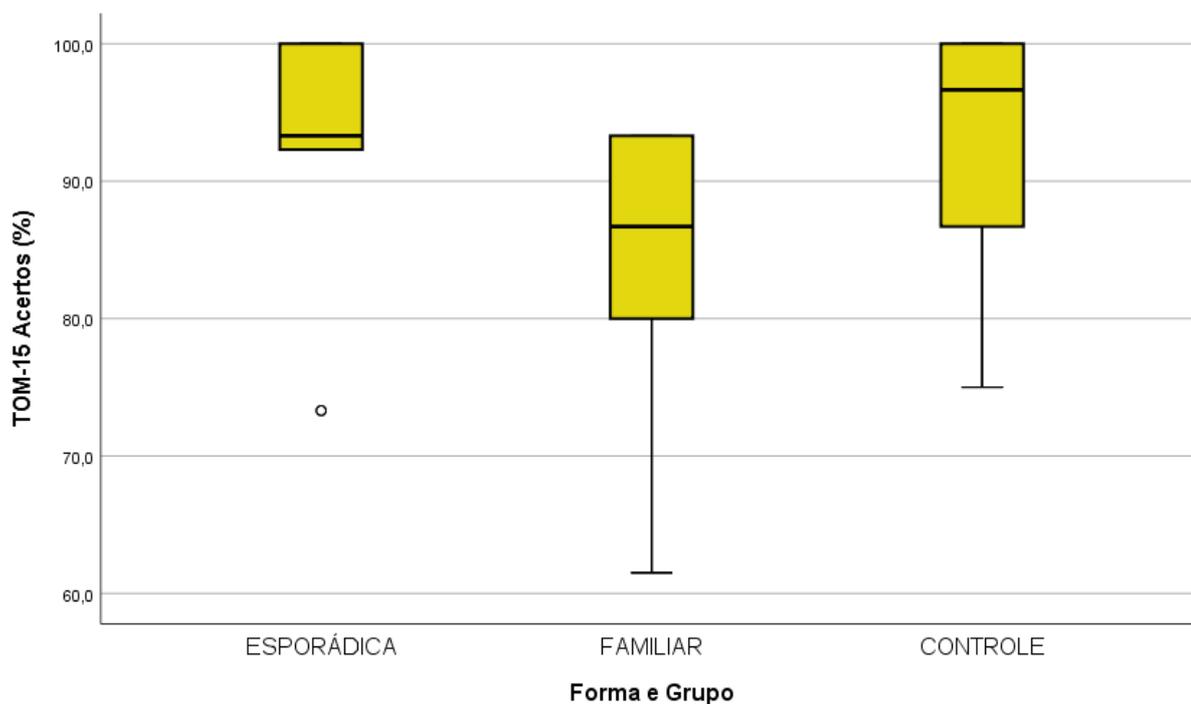


ToM-15: *Theory of mind* – 15.

O percentual total de acertos 92,0 (IQR 13,3) para grupo caso e 96,6 (IQR 13,3) para o grupo controle e com postos médios de 18,30 e 26,70, respectivamente ( $p = 0,026$ ). Para esta avaliação, obteve-se um tamanho de efeito moderado ( $r = 0,37$ ). A comparação entre formas esporádica, familiar e controle também resultou em diferenças significativas ( $p = 0,027$ ), sendo observada apenas para a ELAf-controles nas comparações par a par ( $p$  ajustado 0,022). O percentual de acertos no teste de falsas crenças ToM-15 foi substancialmente menor para o grupo ELAf com mediana de 86,7 (13,3) - Figura 12.

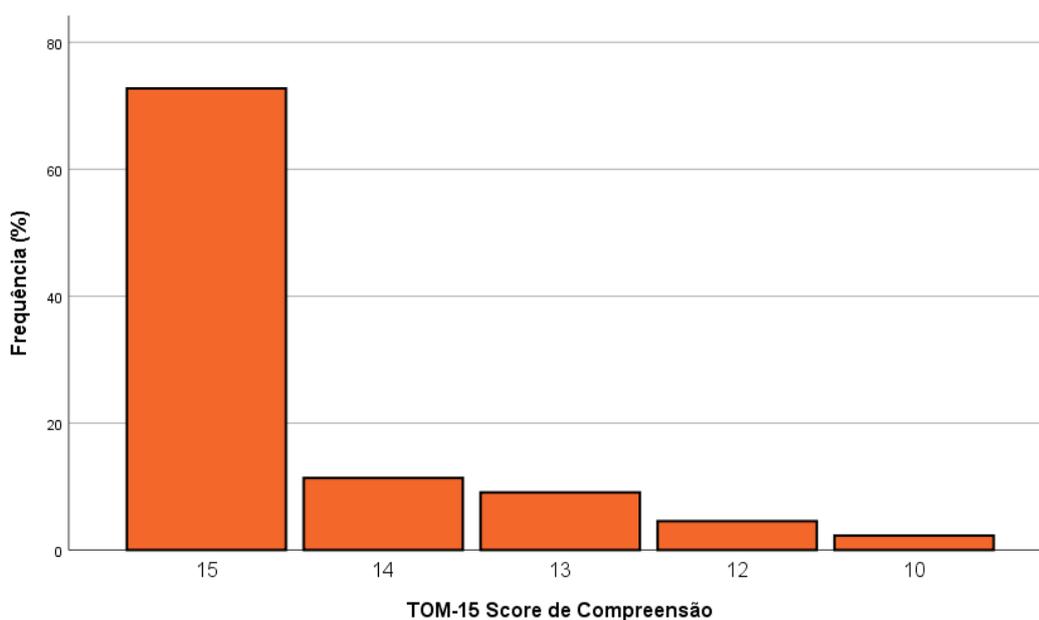
Quanto à compreensão geral do teste, esta sofreu influência significativa e positiva da idade, sendo maior a pontuação em compreensão quanto maior a escolaridade ( $\tau\text{-}b$  0,279,  $p = 0,026$ ). Para esta medida, obteve-se um moderado tamanho de efeito ( $r = 0,424$ ). A frequência de erros encontra-se discriminada na figura 13.

Figura 13 – Percentual de acertos no teste de falsas crenças TOM-15 de acordo com forma e grupo.



ToM-15: *Theory of mind* – 15.

Figura 14 – Frequência (%) de participantes de acordo com a pontuação no escore de compreensão TOM-15.



ToM-15: *Theory of mind* – 15.

Para os escores *Faux Pas*, observou-se importante tendência à homogeneidade nas respostas às questões de compreensão para ambos os grupos. Os eventos em que um participante deixou de compreender mais do que uma das 20 histórias foram raros. O efeito da escolaridade no escore de compreensão total (e consequentemente no de compreensão média) mostrou-se marginalmente não significativo (tau-b 0,228,  $P = 0,063$ ).

Comparando-se os grupos caso contra controle, observou-se diferenças significativas nos subescores: compreensão de intenções ( $P < 0,001$ ,  $r = 0,57$ ), falsas crenças ( $P = 0,015$ ,  $r = 0,36$ ), empatia ( $P = 0,009$ ,  $r = 0,39$ ) e escore total ( $P = 0,003$ ,  $r = 0,44$ ). Para todos os itens avaliados na escala *Faux Pas* cujas diferenças entre grupos mostraram-se significativas, a pior performance (ou seja, as piores habilidades em teoria da mente) foi observadas para os portadores de ELA. Chama a atenção especialmente a compreensão de intenções, pelo grande tamanho de efeito atribuído à diferença observada entre grupos – Dados sumarizados na tabela 6.

Tabela 6 – Teoria da mente de acordo com grupo

		Caso		Controle		P	r
		Mediana	IQR	Mediana	IQR		
<i>Faux Pas</i>	Compreensão total	40,00	0,00	40,00	1,00	0,063	0,28
	Detecção <i>Faux Pas</i>	0,97	0,05	1,00	0,05	0,736	0,05
	Percepção de Inadequações	0,95	0,05	1,00	0,07	0,573	0,08
	Compreensão de Intenções	0,85	0,15	0,95	0,07	< 0,001	0,57
	Falsas crenças	0,90	0,05	1,00	0,06	0,015	0,36
	Empatia	0,95	0,10	1,00	0,00	0,009	0,39
	Escore total	0,94	0,07	0,98	0,07	0,003	0,44
ToM-15	% de acertos	92,0	13,3	96,6	13,3	0,026	0,37

ToM-15: *Theory of mind* – 15.

Ao se comparar os escores de *Faux Pas* entre ELAf, ELAe e controles, observou-se diferenças significativas nos escores de compreensão de intenções (Kruskal-Wallis  $P < 0,001$ ), falsas crenças (Kruskal-Wallis  $P = 0,015$ ), empatia (Kruskal-Wallis  $P = 0,007$ ) e escore total (Kruskal-Wallis  $P = 0,003$ ) entre os grupos ELAf e controles, corrigidas para testes par a par conforme detalhado na Tabela 7. Excetuando-se a compreensão de intenções, para a qual observou-se diferenças

significativas entre os grupos ELAf e controle ( $P = 0,001$ ) e ELAe e controle ( $P = 0,038$ ), todas as diferenças observadas se deram apenas entre os grupos ELAf e controle.

Tabela 7 – Teoria da mente de acordo com forma (familiar e esporádica) de ELA e controle.

		ELAe			ELAf			Controle			Pa	P*	r
		n	Mediana	IQR	n	Mediana	IQR	n	Mediana	IQR			
Faux Pas	Compreensão Total	9	40,00	0,00	13	40,00	1,50	23	40,00	1,00	0,052	-	-
	Deteção <i>Faux Pas</i>	9	1,00	0,07	13	0,95	0,05	23	1,00	0,05	0,657	-	-
	Percepção de Inadequações	9	0,95	0,07	13	0,95	0,05	23	1,00	0,07	0,850	-	-
	Compreensão de Intenções	9	0,85	0,05	13	0,80	0,21	23	0,95	0,07	< 0,001	0,001	0,52
	Falsas Crenças	9	0,95	0,07	13	0,90	0,05	23	1,00	0,06	0,019	0,015	0,40
	Empatia	9	1,00	0,05	13	0,95	0,08	23	1,00	0,00	0,010	0,007	0,45
	Score Total	9	0,95	0,04	13	0,92	0,07	23	0,98	0,07	0,005	0,003	0,46
ToM-15	% de Acertos	9	93,3	17,2	13	86,7	13,3	22	96,6	13,3	0,027	0,022	0,40

ELAe – Esclerose Lateral amiotrófica forma esporádica. ELAf – Esclerose lateral amiotrófica forma familiar. ToM-15: *Theory of Mind* 15. <sup>a</sup> Kruskal-Wallis. \* *Mann-Whitney* ELAf x Controle (corrigido).

Por fim, realizou-se a correlação entre a detecção de falsas crenças pela escala ToM-15 e escore de falsas crenças da escala *Faux Pas*. Esta correlação mostrou-se direta e significativa (tau-b 0,262,  $P = 0,029$ ), com o melhor ajuste a um modelo regressivo univariado polinomial de segunda ordem (quadrático), com  $p = 0,028$  e  $R^2$  de 16%.

#### 4.5.8 COGNIÇÃO E FUNCIONALIDADE

Foi testada correlação entre os valores da ALS-FRS-R contra todos testes contidos na bateria cognitiva para os pacientes portadores de ELA independente de sua forma. Para tal condição, obteve-se correlação significativa entre ALS-FRS-R e span de dígitos na forma indireta (tau-b 0,333,  $P = 0,045$ ,  $r = 0,50$ ), recordatório total do HVLIT (tau-b 0,386,  $P = 0,016$ ,  $r = 0,57$ ) e número de desenhos únicos no teste de cinco pontos e subescala cognitiva da ALSCBS (tau-b 0,391,  $P = 0,017$ ,  $r = 0,58$ ) – Tabela 8.

Tabela 8 – Correlação entre performance na ALS-FRS-R e testes cognitivos

Variável	N	tau-b	P	r
Fluência Verbal Semântica (Animais)	22	-0,023	0,886	-0,04
Fluência Verbal Fonêmica (FAS)	22	0,112	0,478	0,17
Span de Dígitos (Direto)	22	0,061	0,708	0,10
Span de Dígitos (Indireto)	22	0,333	0,045	0,50
HVLT-R Recordatório Total	22	0,386	0,016	0,57
HVLT-R Retenção	22	0,216	0,185	0,33
HVLT-R Reconhecimento Discriminativo	22	-0,035	0,835	-0,06
Cinco Pontos - Desenhos Únicos	21	0,376	0,021	0,56
Cinco Pontos - Perseverações (%)	21	-0,098	0,543	-0,15
MEEM	22	0,189	0,248	0,29
ALSCBS	22	0,391	0,017	0,58
ToM-15 Acertos (%)	22	-0,023	0,886	-0,04
<i>Faux Pas</i> - Detecção	22	-0,027	0,877	-0,04
<i>Faux Pas</i> - Inadequação	22	-0,042	0,807	-0,07
<i>Faux Pas</i> - Intenções	22	0,208	0,198	0,32
<i>Faux Pas</i> - Falsas Crenças	22	-0,213	0,199	-0,33
<i>Faux Pas</i> - Empatia	22	-0,030	0,858	-0,05
<i>Faux Pas</i> - Score Total	22	0,005	0,977	0,01

ALS-FRS-R: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale revised*, HVLT-R: *Hopkins verbal learning test revised*, MEEM: Mini exame do estado mental, ALSCBS: *Amyotrophic Lateral Sclerosis Cognitive Behavioral Screen*, ToM-15: *Theory of Mind - 15*. tau-b: coeficiente tau-b de Kendall.

## 5.0 DISCUSSÃO

Neste estudo, investigou-se manifestações não motoras (cognitivas) relacionadas à ELA tanto em sua forma esporádica quanto familiar – especificamente, ELA tipo 8 (VAPB). Embora as manifestações motoras desta condição já sejam descritas com bastante clareza na literatura, o conhecimento sobre o comprometimento dos diferentes domínios cognitivos ainda é palco de debate com importantes lacunas a serem preenchidas. Além da associação entre ELA e DFT, pouco ainda é conhecido sobre os domínios cognitivos afetados e suas relações com diferentes genótipos, fenótipos e estágio evolutivo da doença. Os diferentes trabalhos, embora apresentem pontos de concordância – sobretudo no que tange a disfunção executiva – ainda apresentam resultados conflitantes sobre domínios como memória, funções visuoespaciais, fluência verbal e linguagem (por exemplo) em diferentes metanálises (Beeldman et al., 2016; Bora, 2017; Finsel et al., 2023). Embora os

autores concordem que fatores como: presença ou ausência de pacientes com diagnóstico demencial nas amostras, perfis genéticos/populacionais distintos, tamanho amostral e tempo de doença possam ser responsáveis por parte das diferenças observadas nos domínios cognitivos afetados, os estudos pormenorizados da cognição na ELA ainda são recentes e o conhecimento acumulado até o momento encontra-se muito aquém daquele construído para elementos motores clássicos da doença, fato que isoladamente contribui para a pouca clareza das manifestações cognitivas fora do espectro demencial nesta condição. Ainda mais embrionárias são as investigações relacionadas à cognição social, ramificação ainda recente do estudo da cognição na literatura científica de diversos campos, incluindo nas doenças neurodegenerativas.

Neste estudo, houve grande cuidado em se obter um bom pareamento para as principais variáveis sociodemográficas capazes de exercerem papel como de confusão na avaliação do perfil de declínio cognitivo dos pacientes portadores de ELA. Chama-se a atenção, na amostra avaliada, a alta frequência de pacientes portadores de ELAf, atípica para a frequência esperada pela literatura – entre 5 e 10% (Bruijn; Miller; Cleveland, 2004) – o que sugere proximidade do serviço a um *cluster* populacional. Todos os pacientes com diagnóstico genético de ELAf apresentaram mutação no gene codificante da família das proteínas de membrana associada à vesícula (VAMP), em específico o gene associado à proteína B (VAPB), localizado no cromossomo 20q13.32, cuja mutação de caráter autossômica dominante está associada ao fenótipo da ELA tipo 8 (Kanekura et al., 2006). A frequência acumulada de pacientes ou pais com origem no município de Guarani sugere que este possa ser o centro desse possível *cluster* para a condição. A alta frequência deste grupo dentre os pacientes avaliados deve servir como balizador na avaliação dos resultados obtidos relativos ao declínio cognitivo na população.

As tarefas relacionadas ao léxico gramatical e ao repertório semântico (fluência verbal) não mostraram diferenças importantes entre os grupos, sugerindo relativa preservação das vias relacionadas à programação motora e articulação da fala (lobos frontais) e nos mecanismos descendentes de controle cognitivo para os recordatórios semânticos. Estes achados estão em acordo com estudo anterior que caracterizou perfil cognitivo de pacientes portadores de ELAf tipo 8 (de Alcântara et al., 2019), mas

tende a não ser observado em populações mais heterogêneas nas quais predominam pacientes com ELAe, conforme metanálise de (Beeldman et al., 2016).

Ainda que semelhantes em aplicação e funções cognitivas testadas, observam-se algumas diferenças entre as modalidades dos testes de fluência. Acredita-se que a fluência fonêmica está intimamente relacionada à silabificação que envolve os processos internos de fala, programação motora e articulação resultantes de proeminente atividade do giro frontal inferior esquerdo – área 44 de Broadmann (Katzev et al., 2013). Em contrapartida, como demonstrado por Katzev e colaboradores, espera-se que a fluência semântica dependa principalmente de mecanismos descendentes de controle cognitivo tarefa-dependente, assim afetados de forma menos intensa por lesões nos lobos frontais. Não obstante, a participação de funções do lobo temporal parece influenciar de forma significativa apenas a fluência semântica (Troyer et al., 1998).

O teste dos 5 pontos não foi capaz de discriminar de forma nítida diferenças na capacidade de elaboração de desenhos únicos ou no percentual de perseverações de figuras entre os grupos ELA e controles. Observou-se apenas um erro de técnica em um indivíduo do grupo controle (erro não relacionado à perseveração) e apenas um paciente do grupo ELA não foi capaz de executar a tarefa de desenho de forma adequada devido suas limitações motoras. Embora seja um instrumento robusto para avaliação de planejamento estratégico, uma consideração a ser realizada é a sua dificuldade de aplicação em grupos com grande comprometimento motor dos membros superiores, o que pode limitar a aplicação deste teste em outras populações. De forma análoga, não se observou diferença de performance nos testes de *Span* de dígitos e HVLT na população avaliada, o que sugere relativa preservação (em relação aos controles) da memória verbal, atenção, funções executivas e planejamento estratégico nesta população. Entretanto, observou-se significativa tendência a um nítido declínio na capacidade de realizar-se desenhos únicos no teste dos 5 pontos, recordatório total do HVLT e redução no tamanho das sentenças numéricas no *Span* de dígitos (na forma indireta) com o aumento do declínio funcional mensurado pelo ALS-FRS-R para os portadores de ELA. Isto sugere a possibilidade de que o declínio destas funções possa não se dar nas fases mais iniciais da condição e encontrarem-se presentes nos estágios mais avançados da doença. Assim, é possível que a incapacidade de detecção de disfunção executiva e déficits específicos no

planejamento estratégico, memória verbal e atenção entre os grupos ELA e controle possa ter se dado pela presença majoritária de indivíduos com bom estado funcional (ou seja, elevada pontuação na ALS-FRS-R) na composição da amostra. A sugestão apresentada oferece uma ótica importante para discussão, posto que estes domínios são tradicionalmente descritos como afetados pela condição em trabalhos de metanálise de múltiplas populações portadoras da condição (Beeldman et al., 2016; Finsel et al., 2023) e, para disfunção executiva, em população exclusiva de ELA tipo 8 (de Alcântara et al., 2019), mas não há clareza na literatura sobre o exato momento em que tais disfunções surgem no curso evolutivo da doença. Ressalta-se ainda que, à exceção do span de dígitos na forma indireta (cujo tamanho de efeito foi moderado), todas estas correlações apresentaram grande tamanho de efeito.

Sob a perspectiva acima, pode-se retomar a discussão sobre a performance observada nos testes de fluência verbal, que sabidamente envolvem algum grau de planejamento estratégico e memória declarativa. Embora não demonstrado neste estudo, é possível que os achados na literatura que sugerem o prejuízo em tarefas de fluência em pacientes portadores de ELA (Beeldman et al., 2016; Bora, 2017; Moglia et al., 2024; Strong et al., 2017) possam ser observados de forma mais nítida em populações em estágio mais avançado da condição.

Acerca das baterias para avaliação de múltiplos domínios – MEEM e ALS-CBS subescala cognitiva – ambas demonstraram boa capacidade de discriminação de comprometimento cognitivo relativo entre os grupos ELA e controle. Para o MEEM, uma importante consideração deve ser tecida em relação ao (esperado) fenômeno de “efeito teto” observado para um importante extrato da população testada, razão provável pela qual não tenha sido possível atingir uma curva de distribuição normal das pontuações e limitando parte dos dados relativos ao desempenho que não podem ser extrapolados de forma segura para além da pontuação máxima permitida pela escala. Embora não tenha sido o escopo principal deste estudo, a estratificação de desempenho pelas formas esporádica e familiar sugere que as diferenças de performance no MEEM são mais nítidas entre controles e portadores de ELA, com uma importante fração desta subpopulação apresentando pontuações capazes de corroborar com eventuais suspeitas de comprometimento cognitivo leve/processo demencial (Figura 8). O cenário apresentado pelas pontuações na subescala cognitiva da bateria ALS-CBS é análogo ao observado pelo MEEM. Aqui, novamente, há

indícios de que as diferenças entre performance possam ser maiores para os portadores de ELAf em relação aos controles. Uma dificuldade em especial apresentada pelos participantes, independente do grupo, foi a tarefa relacionada a soletrar as letras do alfabeto com dúvida virtualmente unânime entre participantes, posto o histórico de incorporação relativamente recente dos caracteres k, w e y de forma universal na rede primária de ensino. Tradicionalmente, passou-se por um período de transição na qual “dois alfabetos” coexistiram na grade de ensino, não sendo incomum que os pacientes de menor escolaridade não tivessem o conhecimento *à priori* necessário para realizar a tarefa (domínio do alfabeto com os caracteres k, w e y) e os de maior escolaridade levantassem dúvidas sobre “qual alfabeto utilizar”. A resolução deste impasse possivelmente se constituirá como questão desafiadora para uma futura adaptação transcultural desta bateria para a população brasileira.

Embora já se tenham indícios na literatura que remetam ao comprometimento de algumas estruturas cognitivas avaliadas neste trabalho, como déficits nas funções executivas em portadores de ELA tipo 8 (de Alcântara et al., 2019) e os referidos déficits em planejamento estratégico, memória verbal e atenção (Beeldman et al., 2016; Finsel et al., 2023), a avaliação da teoria da mente/cognição social em pacientes portadores de ELA, além de pouco explorada, não apresenta boa caracterização dos subelementos que compõem essa modalidade cognitiva. Existem indícios ainda escassos da associação de pior performance em tarefas relacionadas à cognição social e teoria da mente em pacientes portadores de ELA (Bora, 2017; Panopoulou et al., 2022; Trojsi et al., 2016), achados estes compatíveis com os resultados deste trabalho. Apesar disto, trabalhos que relacionem o desempenho nestas tarefas em população composta majoritariamente por pacientes portadores de ELA tipo 8 não estão disponíveis. Este trabalho não apenas demonstrou que os pacientes portadores de ELA tendem a apresentarem menor habilidade em múltiplas tarefas específicas relacionadas à cognição social/teoria da mente, mas sugere que estes déficits podem ser mais importantes em pacientes portadores de ELA tipo 8. Não menos importante, a não observação de uma correlação clara entre declínio funcional e desempenho nestes testes (ao contrário do observado neste trabalho para outros domínios cognitivos) sugere a possibilidade de que o comprometimento da cognição social

possa ser precoce no curso da condição, fenômeno esse ainda não discutido de forma clara pela literatura e também inédito para população portadora de ELAf tipo 8.

Não menos importante, as tarefas de avaliação de falsas crenças da bateria ToM-15 e subescore de falsas crenças da *Faux Pas* mostraram-se correlatas, não se tendo observado discrepâncias entre os resultados. Assim, pode-se afirmar que ambos instrumentos se demonstraram adequados para o objetivo de se avaliar este seguimento da teoria da mente em pacientes portadores de ELA.

Quanto ao efeito da escolaridade nos testes aplicados, dois fatos são notórios: a aparente menor importância da escolaridade para o subescore de capacidade discriminativa do HVLIT e a não relação entre escolaridade e capacidade de compreensão das histórias da bateria *Faux Pas*. Dada sua longa duração, ausência de elementos visuais (como os observados na ToM-15) e maior complexidade estrutural, esperava-se a possibilidade de significativo prejuízo na compreensão dos extratos populacionais de menor escolaridade, afastado por este trabalho. Este dado, aliado à capacidade de avaliação de múltiplos componentes da teoria da mente pela *Faux Pas* o elenca como excelente candidato como componente de roteiros estruturados para pesquisa da cognição social em diferentes populações – resguardando-se os dispostos acerca de sua longa duração para aplicação.

Embora considerações sobre a faixa de funcionalidade dos pacientes recrutados já tenham sido tecidas, é importante atentar-se que, por limitações associadas ao desenho de estudo, não tenha sido possível avaliar possíveis declínios em estruturas cognitivas ao longo do tempo. Assim, tampouco, não foi possível discriminar as relações entre declínio temporal nas pontuações da ALS-FRS-R e desempenho nas tarefas cognitivas propostas.

Outra limitação a ser considerada é em relação à renda familiar per capita entre grupos, sendo a renda média maior nos controles em relação ao grupo ELA. Embora não seja uma fonte de viés classicamente descrita, pode constituir uma limitação possível para interpretação dos achados deste estudo e que, contudo, deve ser avaliada com cautela, dado o importante número de omissões nas respostas – que atingiram valores próximos à 40% para ambos os grupos. A não utilização de escalas para avaliação de sintomas psiquiátricos também é um ponto a ser levado em consideração para interpretação dos resultados. Embora saiba-se que transtornos

psiquiátricos graves possam comprometer a performance cognitiva para múltiplos domínios, a extensão da bateria de avaliação, já longa, poderia gerar nova fonte de viés pela exaustão dos entrevistados. Assim, tomou-se o cuidado de não incluir em estudo pacientes que já possuíssem diagnóstico de condições psiquiátricas graves, mas não é possível garantir que portadores de transtornos incipientes e não diagnosticados não possam ter constituído parte do espaço amostral.

Por fim, cabe-se ressaltar que, uma importante limitação deste estudo encontra-se em seu limitado espaço amostral, limitação típica observada para trabalhos envolvendo portadores de ELA dadas as características mórbidas e raridade típicas da doença. Outro aspecto limitante é a inadequação deste estudo para construção de modelos multivariados, dado não somente o limitado espaço amostral, mas também à importante sobreposição de elementos entre testes neuropsicológicos, sejam àqueles semelhantes nos constructos cognitivos avaliados, sejam aqueles contidos como componentes idênticos dentro de outros testes. A apresentação dos tamanhos de efeito da família  $r$  para todas as análises mitiga a ausência de um modelo multivariado no que tange a avaliação da importância da contribuição de testes neuropsicológicos individuais para as variações observadas entre casos e controles.

## **6.0 CONCLUSÃO**

Este estudo corrobora com as perspectivas atuais sobre a presença e importância do comprometimento cognitivo relacionado a ELA, apontando para presença de declínio de funções cognitivas específicas em portadores desta condição, com destaque para limitações significativas em tarefas relacionadas à cognição social/teoria da mente, mais evidentes (nesta amostra) em portadores de ELA na forma familiar quando comparada à forma esporádica. Os achados demonstram, também, o caráter intimamente relacionado ao declínio funcional relacionado à ELA e o comprometimento para planejamento estratégico/funções executivas, memória declarativa de curto prazo, atenção e aprendizado verbal ao longo do curso da doença. Quanto ao declínio funcional, a amostra foi composta por indivíduos com estado funcional semelhante entre portadores de ELAf e ELAe e os elementos associados à qualidade de vida (além da capacidade funcional) mais impactados foram as limitações por aspectos físicos e aspectos emocionais relacionados à doença.

Destaca-se o achado, ainda mal explorado na literatura, de maior declínio cognitivo observado em portadores de ELA Familiar tipo 8 em comparação aos portadores de formas esporádicas da doença, além do indicativo da presença precoce do comprometimento da cognição social em portadores de ELAf tipo 8. Este conhecimento, ainda em construção, abre campo para discussão sobre manifestações ainda pouco exploradas na doença e espera-se que estes dados possam levantar questionamentos sobre as possíveis vias extramotoras afetadas pelo processo neurodegenerativo. Conseqüentemente, espera-se que esta discussão possa motivar estudos que possam elucidar os processos fisiopatológicos que aparentam acometer de forma seletiva as estruturas centrais responsáveis por esses mecanismos cognitivos.

Como nota final, espera-se que este trabalho possa atuar como ponto de partida para investigações mais pormenorizadas, em espaços amostrais maiores, afim de colocarem à prova os até então achados inéditos relacionados ao comprometimento de tarefas específicas da teoria da mente\cognição social em portadores de ELAf tipo 8.

## REFERÊNCIAS

- AKSHOOMOFF, Natacha A.; COURCHESNE, Eric. A New Role for the Cerebellum in Cognitive Operations. **Behavioral Neuroscience**, [s. l.], v. 106, n. 5, p. 731–738, 1992. Disponível em: Acesso em: 17 ago. 2024.
- AKTEKIN, Mehmet; UYSAL, Hilmi. Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Turkish Journal of Neurology**, [s. l.], 2020.
- AL-CHALABI, Ammar *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. **The Lancet. Neurology**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. 1182–1194, 2016. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/27647646>. Acesso em: 19 jun. 2023.
- AL-CHALABI, Ammar; HARDIMAN, Orla. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. **Nature Reviews Neurology** 2013 9:11, [s. l.], v. 9, n. 11, p. 617–628, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nrneurol.2013.203>. Acesso em: 4 dez. 2023.
- ALIAGA, Leonardo *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis-related VAPB P56S mutation differentially affects the function and survival of corticospinal and spinal motor neurons. **Human Molecular Genetics**, [s. l.], v. 22, n. 21, p. 4293, 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3792689/>. Acesso em: 19 jun. 2023.
- APPS, Matthew A.J.; RUSHWORTH, Matthew F.S.; CHANG, Steve W.C. The Anterior Cingulate Gyrus and Social Cognition: Tracking the Motivation of Others. **Neuron**, [s. l.], v. 90, n. 4, p. 692, 2016. Disponível em: </pmc/articles/PMC4885021/>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- ARDILA, Alfredo; BERNAL, Byron; ROSSELLI, Monica. How Localized are Language Brain Areas? A Review of Brodmann Areas Involvement in Oral Language. **Archives of Clinical Neuropsychology**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 112–122, 2016. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/arclin/acv081>. Acesso em: 17 ago. 2024.
- ASHOK VERMA, MD, DM, MBA. Clinical Manifestation and Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Exon Publications**, [s. l.], p. 1–14, 2021. Disponível em: <https://exonpublications.com/index.php/exon/article/view/386/691>. Acesso em: 17 out. 2023.

BEELDMAN, Emma *et al.* The cognitive profile of ALS: a systematic review and meta-analysis update. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 87, n. 6, p. 611–619, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26283685/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

BEGHI, Ettore *et al.* Reliability of the El Escorial Diagnostic Criteria for Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 265–270, 2002. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1159/000065524>. Acesso em: 3 dez. 2023.

BERTOLUCCI, Paulo H.F. *et al.* O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 52, n. 1, p. 01–07, 1994. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/Sv3WMxHYxDkkgmcN4kNfVTv/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 13 jan. 2024.

BESWICK, Emily *et al.* A systematic review of neuropsychiatric and cognitive assessments used in clinical trials for amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 268, n. 12, p. 4510–4521, 2021. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-020-10203-z>. Acesso em: 4 dez. 2023.

BIBBY, Helen; MCDONALD, Skye. Theory of mind after traumatic brain injury. **Neuropsychologia**, [s. l.], v. 43, n. 1, p. 99–114, 2005. Disponível em: Acesso em: 17 ago. 2024.

BLUMENFELD, Hal. **Neuroanatomy through Clinical Cases**. [S. l.: s. n.], 2010. v. 2ed

BORA, Emre. Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. **Cortex**, [s. l.], v. 88, p. 1–7, 2017. Disponível em: Acesso em: 14 fev. 2024.

BRANCO, Lucas M.T. *et al.* Transcultural validation of the ALS-CBS Cognitive Section for the Brazilian population. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, [s. l.], v. 18, n. 1–2, p. 60–67, 2017.

BRANDT, J. The hopkins verbal learning test: Development of a new memory test with six equivalent forms. **The Clinical Neuropsychologist**, [s. l.], v. 5, n. 2, p. 125–142,

1991. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13854049108403297>. Acesso em: 13 jan. 2024.

BRAZIER, J. E. *et al.* Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. **BMJ : British Medical Journal**, [s. l.], v. 305, n. 6846, p. 160, 1992. Disponível em: </pmc/articles/PMC1883187/?report=abstract>. Acesso em: 23 jan. 2024.

BROOKS, Benjamin Rix *et al.* El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders : official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases**, [s. l.], v. 1, n. 5, p. 293–299, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11464847/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

BROOKS, Benjamin Rix. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial “Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis” workshop contributors. **Journal of the neurological sciences**, [s. l.], v. 124 Suppl, n. SUPPL., p. 96–107, 1994. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7807156/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

BRUCKI, Sonia M.D. *et al.* Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 61, n. 3 B, p. 777–781, 2003. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/YgRksxZVZ4b9j3gS4gw97NN/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

BRUIJN, Lucie I.; MILLER, Timothy M.; CLEVELAND, Don W. Unraveling the mechanisms involved in motor neuron degeneration in ALS. **Annual review of neuroscience**, [s. l.], v. 27, p. 723–749, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15217349/>. Acesso em: 16 out. 2023.

BYOM, Lindsey J.; MUTLU, Bilge. Theory of mind: mechanisms, methods, and new directions. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 7, n. JUL, 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC3737477/>. Acesso em: 14 jan. 2024.

CAGA, Jashelle *et al.* Illness Cognitions in ALS: New Insights Into Clinical Management of Behavioural Symptoms. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 12, p. 740693, 2021. Disponível em: Acesso em: 4 dez. 2023.

CAGA, Jashelle *et al.* The Impact of Cognitive and Behavioral Symptoms on ALS Patients and Their Caregivers. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 10, p. 438765, 2019. Disponível em: Acesso em: 4 dez. 2023.

CAO, Shanshan *et al.* The Cerebellum Is Related to Cognitive Dysfunction in White Matter Hyperintensities. **Frontiers in Aging Neuroscience**, [s. l.], v. 13, p. 670463, 2021. Disponível em: [www.frontiersin.org](http://www.frontiersin.org). Acesso em: 17 ago. 2024.

CARVALHO, Guilherme Almeida; CARAMELLI, Paulo. Normative data for middle-aged Brazilians in Verbal Fluency (animals and FAS), Trail Making Test (TMT) and Clock Drawing Test (CDT). **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 14, n. 1, p. 14–23, 2020. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/dn/a/zyLp5j5nVvvn7zbNqdyKH6r/?lang=en>. Acesso em: 12 jan. 2024.

CEDARBAUM, Jesse M. *et al.* The ALSFRS-R: A revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 169, n. 1–2, p. 13–21, 1999. Disponível em: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X99002105/fulltext>. Acesso em: 3 dez. 2023.

CHADI, Gerson *et al.* Genetic analysis of patients with familial and sporadic amyotrophic lateral sclerosis in a Brazilian Research Center. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, [s. l.], v. 18, n. 3–4, p. 249–255, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27978769/>. Acesso em: 4 dez. 2023.

CHEN, Sheng *et al.* Genetics of amyotrophic lateral sclerosis: An update. **Molecular Neurodegeneration**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–15, 2013. Disponível em: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1326-8-28>. Acesso em: 19 jun. 2023.

CHEN, Lu *et al.* Natural History and Clinical Features of Sporadic Amyotrophic Lateral Sclerosis in China. **Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], 2015.

CHIÒ, Adriano *et al.* Cognitive impairment across ALS clinical stages in a population-based cohort. **Neurology**, [s. l.], v. 93, n. 10, p. e984–e994, 2019. Disponível em: <http://n.neurology.org/content/93/10/e984>. Acesso em: 4 dez. 2023.

CHIO, Adriano *et al.* Extensive genetics of ALS. **Neurology**, [s. l.], v. 79, n. 19, p. 1983–1989, 2012. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/79/19/1983>. Acesso em: 4 dez. 2023.

CHIÒ, A. *et al.* Global Epidemiology of Amyotrophic Lateral Sclerosis: a Systematic Review of the Published Literature. **Neuroepidemiology**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 118, 2013. Disponível em: </pmc/articles/PMC4049265/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

CICONELLI, Rozana Mesquita *et al.* Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). **Rev Bras Reumatol**, [s. l.], v. 39, n. 3, p. 143–150, 1999.

COHEN, Jacob. **Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences Second Edition**. [S. l.: s. n.], 1988.

COSTA, João; SWASH, Michael; DE CARVALHO, Mamede. Awaji Criteria for the Diagnosis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Systematic Review. **Archives of Neurology**, [s. l.], v. 69, n. 11, p. 1410–1416, 2012. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1309686>. Acesso em: 3 dez. 2023.

COURATIER, P. *et al.* Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A review of literature. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 172, n. 1, p. 37–45, 2016. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378715009285>.

CYKOWSKI, Matthew D. *et al.* Clinical significance of TDP-43 neuropathology in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neuropathology and Experimental Neurology**, [s. l.], v. 76, n. 5, p. 402–413, 2017. Disponível em: Acesso em: 13 fev. 2024.

DE ALCÂNTARA, Cássia *et al.* A comparative study of cognitive and behavioral profiles between sporadic and type 8 amyotrophic lateral sclerosis. **Muscle & Nerve**, [s. l.], v. 68, n. 3, p. 316–322, 2023. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.27927>. Acesso em: 4 dez. 2023.

DE ALCÂNTARA, Cássia *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study. **Journal of neurology**, [s. l.], v. 266, n. 8, p. 1980–1987, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31089860/>. Acesso em: 18 jun. 2023.

DE ARAÚJO, Caroline M. *et al.* Language impairment in sporadic and familial (type 8) amyotrophic lateral sclerosis: A comparative study. **Muscle & Nerve**, [s. l.], v. 70, n. 1, p. 130–139, 2024. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.28109>. Acesso em: 17 ago. 2024.

DE CARVALHO, Mamede *et al.* Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. **Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 119, n. 3, p. 497–503, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18164242/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

DE FIGUEIREDO, Vera L.M.; DO NASCIMENTO, Elizabeth. Desempenhos nas duas tarefas do subteste dígitos do WISC-III e do WAIS-III. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, [s. l.], v. 23, n. 3, p. 313–318, 2007. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ptp/a/BxWn6VLsz8vb9rHRqTSsS7s/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

DEJESUS-HERNANDEZ, Mariely *et al.* Expanded GGGGCC Hexanucleotide Repeat in Noncoding Region of C9ORF72 Causes Chromosome 9p-Linked FTD and ALS. **Neuron**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 245–256, 2011. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0896627311008282/fulltext>. Acesso em: 4 dez. 2023.

DESGRANGES, Béatrice *et al.* TOM-15 : Une épreuve de fausses croyances pour évaluer la théorie de l'esprit cognitive. **Revue de neuropsychologie**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 216–220, 2012. Disponível em: [https://www.jle.com/fr/revues/nrp/e-docs/tom\\_15\\_une\\_epreuve\\_de\\_fausses\\_croyances\\_pour\\_evaluer\\_la\\_theorie\\_de\\_les\\_prit\\_cognitive\\_293637/article.phtml?tab=texte](https://www.jle.com/fr/revues/nrp/e-docs/tom_15_une_epreuve_de_fausses_croyances_pour_evaluer_la_theorie_de_les_prit_cognitive_293637/article.phtml?tab=texte). Acesso em: 14 jan. 2024.

DHARMADASA, Thanuja *et al.* Motor neurone disease: progress and challenges. **Medical Journal of Australia**, [s. l.], v. 206, n. 8, p. 357–362, 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja16.01063>. Acesso em: 6 fev. 2024.

DIETRICH-NETO, FLÁVIA *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 58, n. 3A, p. 607–615, 2000. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-282X2000000400002&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2000000400002&lng=en&tlng=en).

FILLEY, Christopher M. The neuroanatomy of attention. **Seminars in speech and language**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 89–98, 2002. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11951169/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

FINKEL, Nunjo. A forma pseudomiopática tardia da atrofia muscular progressiva heredo-familiar. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 20, n. 4, p. 307–322, 1962. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/vPnS7YVQSVyMhtBHR8LVtgP/?lang=pt>. Acesso em: 4 dez. 2023.

FINSEL, Julia *et al.* Cognition in the course of ALS—a meta-analysis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, [s. l.], v. 24, n. 1–2, p. 2–13, 2023. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21678421.2022.2101379>. Acesso em: 14 fev. 2024.

FOLSTEIN, Marshal F.; FOLSTEIN, Susan E.; MCHUGH, Paul R. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of psychiatric research**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1202204/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

FRIEDMAN, Naomi P.; ROBBINS, Trevor W. The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function. **Neuropsychopharmacology** 2021 47:1, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 72–89, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41386-021-01132-0>. Acesso em: 17 ago. 2024.

FRITH, Chris D. Social cognition. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, [s. l.], v. 363, n. 1499, p. 2033, 2008. Disponível em: </pmc/articles/PMC2375957/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

FRITH, Chris; FRITH, Uta. Theory of mind. **Curr. Biol.**, [s. l.], v. 15, n. 17, p. R644–R645, 2005. Disponível em: Acesso em: 14 jan. 2024.

GIBSON, Summer B. *et al.* The evolving genetic risk for sporadic ALS. **Neurology**, [s. l.], v. 89, n. 3, p. 226–233, 2017. Disponível em: <https://n.neurology.org/content/89/3/226>. Acesso em: 4 dez. 2023.

GILPIN, Andrew R. Table for Conversion of Kendall'S Tau to Spearman'S Rho Within the Context of Measures of Magnitude of Effect for Meta-Analysis. <http://dx.doi.org/10.1177/0013164493053001007>, [s. l.], v. 53, n. 1, p. 87–92, 1993. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0013164493053001007>. Acesso em: 17 jan. 2024.

GOEBEL, Simone *et al.* Normative data and psychometric properties for qualitative and quantitative scoring criteria of the Five-point Test. **The Clinical Neuropsychologist**, [s. l.], v. 23, n. 4, p. 675–690, 2009. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13854040802389185>. Acesso em: 13 jan. 2024.

GREGORY, Carol *et al.* Theory of mind in patients with frontal variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: theoretical and practical implications. [s. l.], Disponível em: Acesso em: 14 jan. 2024.

GRUIS, Kirsten L; LECHTZIN, Noah. Respiratory Therapies for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Primer. **Muscle & Nerve**, [s. l.], 2012.

GUEDES, Keyte *et al.* Adaptação transcultural e validação da als Functional Rating Scale-Revised para a língua portuguesa. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 68, n. 1, p. 44–47, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/H6Hskkd5fKL5KfqZF5Cscyd/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 12 jan. 2024.

GUPTA, Rupa *et al.* The amygdala and decision-making. **Neuropsychologia**, [s. l.], v. 49, n. 4, p. 760–766, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20920513/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

HALLIDAY, Glenda M. *et al.* TDP-43 in the hypoglossal nucleus identifies amyotrophic lateral sclerosis in behavioral variant frontotemporal dementia. **Journal of the Neurological Sciences**, [s. l.], v. 366, p. 197–201, 2016. Disponível em: Acesso em: 13 fev. 2024.

HARDIMAN, Orla; VAN DEN BERG, Leonard H.; KIERNAN, Matthew C. Clinical diagnosis and management of amyotrophic lateral sclerosis. **Nature reviews. Neurology**, [s. l.], v. 7, n. 11, p. 639–649, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21989247/>. Acesso em: 19 jun. 2023.

HARVEY, Philip D. Domains of cognition and their assessment. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 227, 2019. Disponível em: </pmc/articles/PMC6829170/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

HICKOK, Gregory. The Functional Neuroanatomy of Language. **Physics of life reviews**, [s. l.], v. 6, n. 3, p. 121, 2009. Disponível em: </pmc/articles/PMC2747108/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

HICKOK, Gregory; POEPEL, David. The cortical organization of speech processing. **Nature reviews. Neuroscience**, [s. l.], v. 8, n. 5, p. 393–402, 2007. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17431404/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

HUOL, Mário Emílio Teixeira Dourado Júnior *et al.* **BOLETIM DO REGISTRO NACIONAL DE ELA 2023 EDIÇÃO 1**. [S. l.: s. n.], 2023. Disponível em: <https://revelanos.lais.ufrn.br/>.

IAZZOLINO, Barbara *et al.* Validation of the revised classification of cognitive and behavioural impairment in ALS. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 90, n. 7, p. 734–739, 2019. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/90/7/734>. Acesso em: 4 dez. 2023.

INSEL, Nathan; TAKEHARA-NISHIUCHI, Kaori. The cortical structure of consolidated memory: A hypothesis on the role of the cingulate-entorhinal cortical connection. **Neurobiology of Learning and Memory**, [s. l.], v. 106, p. 343–350, 2013. Disponível em: Acesso em: 17 ago. 2024.

JACKSON, Carlayne E *et al.* Relationships Between Slow Vital Capacity and Measures of Respiratory Function on the ALSFRS-R. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, [s. l.], 2018.

JANKOVSKA, Nikol; MATEJ, Radoslav. Molecular Pathology of ALS: What We Currently Know and What Important Information Is Still Missing. **Diagnostics 2021**,

**Vol. 11, Page 1365**, [s. l.], v. 11, n. 8, p. 1365, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/8/1365/htm>. Acesso em: 4 dez. 2023.

JAVED, Kinaan *et al.* Neuroanatomy, Wernicke Area. **StatPearls**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533001/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

JAVED, Kinaan; DALY, Daniel T. Neuroanatomy, Lower Motor Neuron Lesion. **StatPearls**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539814/>. Acesso em: 17 out. 2023.

JOST, John T.; KRUGLANSKI, Arie W.; NELSON, Thomas O. Social Metacognition: An Expansionist Review. [http://dx.doi.org/10.1207/s15327957pspr0202\\_6](http://dx.doi.org/10.1207/s15327957pspr0202_6), [s. l.], v. 2, n. 2, p. 137–154, 1998. Disponível em: [https://journals.sagepub.com/doi/10.1207/s15327957pspr0202\\_6](https://journals.sagepub.com/doi/10.1207/s15327957pspr0202_6). Acesso em: 17 ago. 2024.

KAGIWADA, Satoshi; ZEN, Rie. Role of the Yeast VAP Homolog, Scs2p, in INO1 Expression and Phospholipid Metabolism. **J Biochem**, [s. l.], v. 133, p. 515–522, 2003. Disponível em: Acesso em: 13 fev. 2024.

KANEKURA, Kohsuke *et al.* Characterization of amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of vesicle-associated membrane protein-associated protein B (VAPB/ALS8). **Journal of Biological Chemistry**, [s. l.], v. 281, n. 40, p. 30223–30233, 2006. Disponível em: <http://www.jbc.org/article/S0021925819339274/fulltext>. Acesso em: 31 jan. 2024.

KATZEV, Michael *et al.* Revisiting the Functional Specialization of Left Inferior Frontal Gyrus in Phonological and Semantic Fluency: The Crucial Role of Task Demands and Individual Ability. **Journal of Neuroscience**, [s. l.], v. 33, n. 18, p. 7837–7845, 2013. Disponível em: <https://www.jneurosci.org/content/33/18/7837>. Acesso em: 12 jan. 2024.

KAUFMANN, P. *et al.* The ALSFRS<sub>r</sub> predicts survival time in an ALS clinic population. **Neurology**, [s. l.], v. 64, n. 1, p. 38–43, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642901/>. Acesso em: 3 dez. 2023.

KIERNAN, Matthew C *et al.* Improving Clinical Trial Outcomes in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Nature Reviews Neurology**, [s. l.], 2020.

KOSAC, Victor *et al.* Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: report of 42 cases in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 71, n. 10, p. 788–790, 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/cCvNNKffdYrCznkZYhDwQNm/?lang=en>. Acesso em: 4 dez. 2023.

LANOOIJ, Suzanne D. *et al.* Influencing cognitive performance via social interactions: a novel therapeutic approach for brain disorders based on neuroanatomical mapping?. **Molecular Psychiatry** 2022 28:1, [s. l.], v. 28, n. 1, p. 28–33, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01698-1>. Acesso em: 17 ago. 2024.

LEWIS, Laura S.; KRUPENYE, Christopher. Theory of Mind in Nonhuman Primates. **Primate Cognitive Studies**, [s. l.], p. 439–482, 2022. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/books/primate-cognitive-studies/theory-of-mind-in-nonhuman-primates/723381A47C77ABC031126F0B69142898>. Acesso em: 17 ago. 2024.

LISIECKA, Dominika; KELLY, Helen; JACKSON, Jeanne. ‘This is your golden time. You enjoy it and you’ve plenty time for crying after’: How dysphagia impacts family caregivers of people with amyotrophic lateral sclerosis – A qualitative study. **Palliative Medicine**, [s. l.], v. 34, n. 8, p. 1097–1107, 2020. Disponível em: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269216320932754>.

LIZCANO-CORTÉS, Fernando *et al.* Theory of Mind and Its Elusive Structural Substrate. **Frontiers in Human Neuroscience**, [s. l.], v. 15, p. 618630, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC7982864/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

LUO, Lin; LUK, Gigi; BIALYSTOK, Ellen. Effect of language proficiency and executive control on verbal fluency performance in bilinguals. **Cognition**, [s. l.], v. 114, n. 1, p. 29–41, 2010. Disponível em: Acesso em: 12 jan. 2024.

MACHADO, Thais Helena *et al.* Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 55–60, 2009. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/dn/a/xRSRSRyhqYMMhkwVJKmHMkR/?lang=en>. Acesso em: 12 jan. 2024.

MACKENZIE, Ian R.A.; RADEMAKERS, Rosa. The role of TDP-43 in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. **Current opinion in neurology**, [s. l.], v. 21, n. 6, p. 693, 2008. Disponível em: </pmc/articles/PMC2869081/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

MAJOUNIE, Elisa *et al.* Frequency of the C9orf72 hexanucleotide repeat expansion in patients with amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia: A cross-sectional study. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 323–330, 2012. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1474442212700431/fulltext>. Acesso em: 4 dez. 2023.

MAKKI, Achraf A.; BENATAR, Michael. The electromyographic diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: Does the evidence support the El Escorial criteria?. **Muscle & Nerve**, [s. l.], v. 35, n. 5, p. 614–619, 2007. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mus.20748>. Acesso em: 3 dez. 2023.

MANJALY, Zita R. *et al.* The sex ratio in amyotrophic lateral sclerosis: A population based study. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, [s. l.], v. 11, n. 5, p. 439–442, 2010. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/17482961003610853>. Acesso em: 16 out. 2023.

MARANGI, Giuseppe; TRAYNOR, Bryan J. Genetic causes of amyotrophic lateral sclerosis: New genetic analysis methodologies entailing new opportunities and challenges. **Brain Research**, [s. l.], v. 1607, p. 75–93, 2015. Disponível em: Acesso em: 4 dez. 2023.

MARTIN, S; AL KHLEIFAT, A; AL-CHALABI, A. What causes amyotrophic lateral sclerosis? [version 1; peer review: 3 approved] . **F1000Research**, [s. l.], v. 6, n. 371, 2017.

MARTINELLI, Ilaria *et al.* The landscape of cognitive impairment in superoxide dismutase 1-amyotrophic lateral sclerosis. **Neural Regeneration Research**, [s. l.], v. 18, n. 7, p. 1427, 2023. Disponível em: </pmc/articles/PMC10075107/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

MARTINS, Flavio Eduardo *et al.* Social cognition and theory of mind: Controversies and promises for understanding major psychiatric disorders. **Psychology and Neuroscience**, [s. l.], v. 4, n. 3, p. 347–351, 2011. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/260366024\\_Social\\_cognition\\_and\\_Theory\\_of\\_Mind\\_controversies\\_and\\_promises\\_for\\_understanding\\_major\\_psychiatric\\_disorders\\_Program\\_for\\_Recognition\\_and\\_Intervention\\_in\\_Individuals\\_at\\_Risk\\_Mental\\_States](https://www.researchgate.net/publication/260366024_Social_cognition_and_Theory_of_Mind_controversies_and_promises_for_understanding_major_psychiatric_disorders_Program_for_Recognition_and_Intervention_in_Individuals_at_Risk_Mental_States). Acesso em: 17 ago. 2024.

MEAD, Richard J. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis: a neurodegenerative disorder poised for successful therapeutic translation. **Nature Reviews Drug Discovery** **2022** **22:3**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 185–212, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41573-022-00612-2>. Acesso em: 17 out. 2023.

MIOTTO, Eliane Correa *et al.* Hopkins verbal learning test-revised and brief visuospatial memory test-revised: preliminary normative data for the Brazilian population. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 70, n. 12, p. 962–965, 2012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/KDTtC8cqCLYzy4VPwpp89Jf/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

MOGLIA, Cristina *et al.* Cognitive and Behavioral Features of Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Who Are Carriers of the TARDBP Pathogenic Variant. **Neurology**, [s. l.], v. 102, n. 4, p. e208082, 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38261982/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

MOLENBERGHS, Pascal *et al.* Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. **Neuroscience and biobehavioral reviews**, [s. l.], v. 65, p. 276–291, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27073047/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

MOLLOY, D. William; STANDISH, Timothy I.M. A Guide to the Standardized Mini-Mental State Examination. **International Psychogeriatrics**, [s. l.], v. 9, n. S1, p. 87–94, 1997. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/international-psychogeriatrics/article/abs/guide-to-the-standardized-minimental-state-examination/E28A67ABD498D7CE938C6DF604058B38>. Acesso em: 13 jan. 2024.

MONTUSCHI, Anna *et al.* Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. **Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry**, [s. l.], v. 86, n. 2, p. 168–173, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24769471/>. Acesso em: 22 abr. 2024.

MORRISSEY, Mark D.; TAKEHARA-NISHIUCHI, Kaori. Diversity of mnemonic function within the entorhinal cortex: a meta-analysis of rodent behavioral studies. **Neurobiology of learning and memory**, [s. l.], v. 115, p. 95–107, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25151400/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

NATALI, Adriana L.; REDDY, Vamsi; BORDONI, Bruno. Neuroanatomy, Corticospinal Cord Tract. **StatPearls**, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535423/>. Acesso em: 16 out. 2023.

NOVIS, Luiz Eduardo; SPITZ, Mariana; TEIVE, Hélio A.G. The history behind ALS type 8: from the first phenotype description to the discovery of VAPB mutation. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, [s. l.], v. 79, n. 8, p. 743–747, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/anp/a/VmPWLd9vRLxYS93RQtyNWry/?lang=en>. Acesso em: 4 dez. 2023.

NUNES GONÇALVES, João Pedro *et al.* Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. **Neurobiology of Aging**, [s. l.], v. 102, p. 227.e1-227.e4, 2021. Disponível em: Acesso em: 4 dez. 2023.

O'CONNELL, Lauren A.; HOFMANN, Hans A. The vertebrate mesolimbic reward system and social behavior network: a comparative synthesis. **The Journal of comparative neurology**, [s. l.], v. 519, n. 18, p. 3599–3639, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21800319/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

OH, Seong Il *et al.* Spectrum of Cognitive Impairment in Korean ALS Patients without Known Genetic Mutations. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. e87163, 2014. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0087163>. Acesso em: 4 dez. 2023.

ONISKI, Krisfine K.; BAILLARGEON, Renée. Do 15-month-old infants understand false beliefs?. **Science**, [s. l.], v. 308, n. 5719, p. 255–258, 2005. Disponível em: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.1107621>. Acesso em: 17 ago. 2024.

OSAFO, Newman *et al.* Amyotrophic Lateral Sclerosis. *In: [S. l.: s. n.]*, 2019. p. 322–346. Disponível em: <http://services.igi-global.com/resolvedoi/resolve.aspx?doi=10.4018/978-1-5225-5282-6.ch015>.

PALOMERO-GALLAGHER, Nicola *et al.* Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. **Human brain mapping**, [s. l.], v. 30, n. 8, p. 2336–2355, 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034899/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

PANOPOULOU, Niki *et al.* The association of theory of mind with language and visuospatial abilities in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, [s. l.], v. 23, n. 5–6, p. 462–469, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34907827/>. Acesso em: 1 fev. 2024.

PAUS, Tomáš. Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain. **Progress in Brain Research**, [s. l.], v. 126, p. 65–77, 2000. Disponível em: Acesso em: 17 ago. 2024.

PINTO, W.B.V.R. *et al.* Atypical Motor Neuron Disease variants: Still a diagnostic challenge in Neurology. **Revue Neurologique**, [s. l.], v. 175, n. 4, p. 221–232, 2019. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0035378717308627>.

PINTO, Wladimir B.V.R. *et al.* Finger extension weakness and downbeat nystagmus motor neurone disease (FEWDON-MND). **Practical neurology**, [s. l.], v. 19, n. 5, p. 424–426, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31018990/>. Acesso em: 6 fev. 2024.

PINTO, W. B.V.R. *et al.* O’Sullivan-McLeod syndrome: Unmasking a rare atypical motor neuron disease. **Revue neurologique**, [s. l.], v. 175, n. 1–2, p. 81–86, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30409480/>. Acesso em: 6 fev. 2024.

PREMACK, David; WOODRUFF, Guy. Does the chimpanzee have a theory of mind?. **Behavioral and Brain Sciences**, [s. l.], v. 1, n. 4, p. 515–526, 1978. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/does-the-chimpanzee-have-a-theory-of-mind/1E96B02CD9850016B7C93BC6D2FEF1D0>. Acesso em: 17 ago. 2024.

PRUDLO, Johannes *et al.* TDP-43 pathology and cognition in ALS: A prospective clinicopathologic correlation study. **Neurology**, [s. l.], v. 87, n. 10, p. 1019–1023, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27488596/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

RAGAGNIN, Audrey M.G. *et al.* Motor neuron susceptibility in ALS/FTD. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 13, n. JUN, p. 458579, 2019. Disponível em: Acesso em: 16 out. 2023.

RAGAGNIN, Audrey M. G. *et al.* Motor Neuron Susceptibility in ALS/FTD. **Frontiers in Neuroscience**, [s. l.], v. 13, 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fnins.2019.00532/full>.

RAMSAY, Michael C.; REYNOLDS, Cecil R. Separate digits tests: a brief history, a literature review, and a reexamination of the factor structure of the Test of Memory and Learning (TOMAL). **Neuropsychology review**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 151–171, 1995. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8653107/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

RENTON, Alan E. *et al.* A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. **Neuron**, [s. l.], v. 72, n. 2, p. 257–268, 2011. Disponível em: <http://www.cell.com/article/S0896627311007975/fulltext>. Acesso em: 4 dez. 2023.

RENTON, Alan E.; CHIÒ, Adriano; TRAYNOR, Bryan J. State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. **Nature Neuroscience 2013 17:1**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 17–23, 2013. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/nn.3584>. Acesso em: 4 dez. 2023.

RIGATTI, Pietra Cassol *et al.* Tradução de teste de capacidade de memória de trabalho do inglês para o português brasileiro. **Letrônica**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 743–757, 2017. Disponível em: <https://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/letronica/article/view/26434>. Acesso em: 13 jan. 2024.

RINGHOLZ, G. M. *et al.* Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. **Neurology**, [s. l.], v. 65, n. 4, p. 586–590, 2005. Disponível em: <http://n.neurology.org/content/65/4/586>. Acesso em: 4 dez. 2023.

ROBINSON, Heather *et al.* Neuroanatomical correlates of executive functions: A neuropsychological approach using the EXAMINER battery. **Journal of the International Neuropsychological Society: JINS**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 52, 2014. Disponível em: </pmc/articles/PMC4176938/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

ROCCA, P. The impact of the different dimensions of social cognition on functional outcome in schizophrenia. **European Psychiatry**, [s. l.], v. 33, n. S1, p. S67–S68, 2016. Disponível em: <https://www.cambridge.org/core/journals/european-psychiatry/article/impact-of-the-different-dimensions-of-social-cognition-on-functional-outcome-in-schizophrenia/7BF7EC5DFB726D8608FB1D2316823D5D>. Acesso em: 17 ago. 2024.

RUSINA, Robert; VANDENBERGHE, Rik; BRUFFAERTS, Rose. Cognitive and Behavioral Manifestations in ALS: Beyond Motor System Involvement. **Diagnostics** **2021**, **Vol. 11**, **Page 624**, [s. l.], v. 11, n. 4, p. 624, 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/4/624/htm>. Acesso em: 4 dez. 2023.

RYAN, Joanne *et al.* Normative Performance of Older Individuals on the Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLTR) According to Ethno-Racial Group, Gender, Age and Education Level. **The Clinical neuropsychologist**, [s. l.], v. 35, n. 6, p. 1174, 2021. Disponível em: </pmc/articles/PMC7483610/>. Acesso em: 13 jan. 2024.

SATO, Yoko *et al.* Prediction of prognosis of ALS: Importance of active denervation findings of the cervical-upper limb area and trunk area. **Intractable & Rare Diseases Research**, [s. l.], v. 4, n. 4, p. 181–189, 2015.

SCHREIBER, Herbert *et al.* Cognitive function in bulbar- and spinal-onset amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study in 52 patients. **Journal of Neurology**, [s. l.], v. 252, n. 7, p. 772–781, 2005. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00415-005-0739-6>. Acesso em: 4 dez. 2023.

SHAO, Zeshu *et al.* What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. **Frontiers in Psychology**, [s. l.], v. 5, n. JUL, p. 89695, 2014. Disponível em: Acesso em: 12 jan. 2024.

SHEFNER, Jeremy M. *et al.* A proposal for new diagnostic criteria for ALS. **Clinical Neurophysiology**, [s. l.], v. 131, n. 8, p. 1975–1978, 2020. Disponível em: Acesso em: 3 dez. 2023.

SHIMIZU, Toshio *et al.* Electrophysiological Assessment of Corticorespiratory Pathway Function in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, [s. l.], 2010.

SINGH, Shruti *et al.* Slow vital capacity. **International Journal of Advances in Medicine**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 144–151, 2021. Disponível em: <https://www.ijmedicine.com/index.php/ijam/article/view/2633>. Acesso em: 3 dez. 2023.

SINGH, Nishita; RAY, Sucharita; SRIVASTAVA, Achal. Clinical Mimickers of Amyotrophic Lateral Sclerosis-Conditions We Cannot Afford to Miss. **Annals of Indian Academy of Neurology**, [s. l.], 2018.

STEFFENACH, Hill Aina *et al.* Spatial memory in the rat requires the dorsolateral band of the entorhinal cortex. **Neuron**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 301–313, 2005. Disponível em: Acesso em: 17 ago. 2024.

STEPHENS, Benjamin *et al.* Widespread loss of neuronal populations in the spinal ventral horn in sporadic motor neuron disease. A morphometric study. **Journal of the neurological sciences**, [s. l.], v. 244, n. 1–2, p. 41–58, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16487542/>. Acesso em: 17 out. 2023.

STEVENS, Francis L.; HURLEY, Robin A.; TABER, Katherine H. Anterior cingulate cortex: Unique role in cognition and emotion. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, [s. l.], v. 23, n. 2, p. 121–125, 2011. Disponível em: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/jnp.23.2.jnp121>. Acesso em: 17 ago. 2024.

STONE, Valerie E.; BARON-COHEN, Simon; KNIGHT, Robert T. Frontal lobe contributions to theory of mind. **Journal of cognitive neuroscience**, [s. l.], v. 10, n. 5, p. 640–656, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9802997/>. Acesso em: 14 jan. 2024.

STRONG, Michael J. *et al.* Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. **Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration**, [s. l.], v. 18, n. 3–4, p. 153, 2017. Disponível em: </pmc/articles/PMC7409990/>. Acesso em: 13 fev. 2024.

STRONG, Michael J.; DONISON, Neil S.; VOLKENING, Kathryn. Alterations in Tau Metabolism in ALS and ALS-FTSD. **Frontiers in Neurology**, [s. l.], v. 11, p. 598907, 2020. Disponível em: Acesso em: 4 dez. 2023.

SWASH, Michael. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis?. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, [s. l.], v. 83, n. 6, p. 659–662, 2012. Disponível em: <https://jnnp.bmj.com/content/83/6/659>. Acesso em: 6 fev. 2024.

TAKEHARA-NISHIUCHI, Kaori. Entorhinal cortex and consolidated memory. **Neuroscience research**, [s. l.], v. 84, p. 27–33, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24642278/>. Acesso em: 17 ago. 2024.

THAKORE, Nimish J. *et al.* Motor neuronopathy with dropped hands and downbeat nystagmus: A distinctive disorder? A case report. **BMC Neurology**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 1–6, 2006. Disponível em: <https://bmcneurol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2377-6-3>. Acesso em: 6 fev. 2024.

TROJSI, Francesca *et al.* Theory of mind and its neuropsychological and quality of life correlates in the early stages of amyotrophic lateral sclerosis. **Frontiers in Psychology**, [s. l.], v. 7, n. DEC, p. 231532, 2016. Disponível em: Acesso em: 1 fev. 2024.

TROYER, Angela K. *et al.* Clustering and switching on verbal fluency: the effects of focal frontal- and temporal-lobe lesions. **Neuropsychologia**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 499–504, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9705059/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

TUCHA, Lara *et al.* The Five-Point Test: Reliability, Validity and Normative Data for Children and Adults. **PLOS ONE**, [s. l.], v. 7, n. 9, p. e46080, 2012. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0046080>. Acesso em: 13 jan. 2024.

TURNER, Martin R. *et al.* Controversies and priorities in amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet Neurology**, [s. l.], v. 12, n. 3, p. 310–322, 2013. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S147444221370036X/fulltext>. Acesso em: 6 fev. 2024.

TURNER, Martin R. Diagnosing ALS: the Gold Coast criteria and the role of EMG. **Practical Neurology**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 176–178, 2022. Disponível em: <https://pn.bmj.com/content/22/3/176>. Acesso em: 3 dez. 2023.

VAN BLITTERSWIJK, Marka *et al.* Evidence for an oligogenic basis of amyotrophic lateral sclerosis. **Human Molecular Genetics**, [s. l.], v. 21, n. 17, p. 3776–3784, 2012. Disponível em: <https://dx.doi.org/10.1093/hmg/dd199>. Acesso em: 4 dez. 2023.

VUCIC, S. *et al.* Facial onset sensory and motor neuronopathy (FOSMN syndrome): a novel syndrome in neurology. **Brain : a journal of neurology**, [s. l.], v. 129, n. Pt 12, p. 3384–3390, 2006. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17012296/>. Acesso em: 6 fev. 2024.

WALKER, David A. **JMASM9: Converting Kendall's Tau For Correlational Or Meta-Analytic Analyses**. [S. l.: s. n.], 2003.

WARNER, Robin; WARNER, Robin. Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neurodegenerative Diseases - Molecular Mechanisms and Current Therapeutic Approaches**, [s. l.], 2020. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/72349>. Acesso em: 17 out. 2023.

WARRIER, Varun; BARON-COHEN, Simon. Genetic contribution to 'theory of mind' in adolescence. **Scientific Reports 2018 8:1**, [s. l.], v. 8, n. 1, p. 1–9, 2018. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-018-21737-8>. Acesso em: 14 jan. 2024.

WILLIAM W. CAMPBELL. Nível Corticospinal (Piramidal). *In*: DEJONG'S O EXAME NEUROLÓGICO. 7. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014. p. 614–625.

WOOLLEY, Susan C. *et al.* Detecting frontotemporal dysfunction in ALS: utility of the ALS Cognitive Behavioral Screen (ALS-CBS). **Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases**, [s. l.], v. 11, n. 3, p. 303–311, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20433413/>. Acesso em: 12 jan. 2024.

YOU, Justin *et al.* Selective Loss of MATR3 in Spinal Interneurons, Upper Motor Neurons and Hippocampal CA1 Neurons in a MATR3 S85C Knock-In Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Biology**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 298, 2022. Disponível em: [/pmc/articles/PMC8869279/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39488692/). Acesso em: 17 out. 2023.

ZHANG, Wendy; COLAVITA, Antonio; NGSEE, Johnny K. Mitigating Motor Neuronal Loss in *C. elegans* Model of ALS8. **Scientific Reports** 2017 7:1, [s. l.], v. 7, n. 1, p. 1–11, 2017. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-11798-6>. Acesso em: 4 dez. 2023.

## ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

	<b>HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA</b> Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF	
---	---	---

NOME DO SERVIÇO DO PESQUISADOR				Pesquisador
Responsável:		Marcelo	Maroco	Cruzeiro
Endereço:	R	Catulo	Breviglirei, S/N	- Santa Catarina
CEP: 36.036-110		Juiz de Fora	- MG	Telefone: 40095145
E-mail: marocoufjf@gmail.com				

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “ELA-COG: Estudo da Cognição em Indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)”. Neste estudo pretendemos avaliar a incidência de alterações não-motoras (cognitivas, psiquiátricas) em indivíduos com ELA esporádica e familiar acompanhados anualmente e comparação entre os grupos e verificar, caso se comprove, o(s) tipo(s) de distúrbios cognitivos e avaliar se há diferença entre os grupos esporádica e familiar. O motivo que nos leva a estudar a existência de poucos estudos de avaliação cognitivo ELA familiar tipo e não há trabalhos comparando indivíduos com ELA familiar e esporádica em relação aos aspectos cognitivos e possível relação prognóstica”.

Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: **“serão aplicados questionários estruturados e rastreio cognitivo”**. Os riscos envolvidos na pesquisa consistem em **“possível invasão de dados por terceiros”**. A pesquisa contribuirá para **“entender os sintomas não-motores da ELA e sua relação com a evolução da doença”**.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Apesar disso, caso sejam identificados e comprovados danos provenientes desta pesquisa, o Sr.(a) tem assegurado o direito a indenização. O Sr. (a) será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que o Sr. (a) é atendido (a) é atendido pelo pesquisador, que tratará a sua identidade com padrões profissionais de sigilo, atendendo a

legislação brasileira (Resolução Nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde), utilizando as informações somente para os fins acadêmicos e científicos.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão. O(A) Sr(a) não será identificado(a) em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo. Os dados e instrumentos utilizados na pesquisa ficarão arquivados com o pesquisador responsável por um período de 5 (cinco) anos, e após esse tempo serão destruídos. Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias originais, sendo que uma via será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro **“Serviço de Neurologia”** e a outra será fornecida ao Sr.(a).

Eu, \_\_\_\_\_, portador do documento de Identidade \_\_\_\_\_ fui informado (a) dos objetivos do estudo “ELA-COG: Estudo da Cognição em Indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma via deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 202\_\_.

_____	_____
Nome e assinatura do(a) participante	Data
_____	_____
Nome e assinatura do(a) pesquisador	Data
_____	_____
Nome e assinatura da testemunha	Data

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o:

CEP HU-UFJF – Comitê de Ética em Pesquisa HU-UFJF

Rua Catulo Breviglieri, s/nº - Bairro Santa Catarina  
CEP.: 36036-110 - Juiz de Fora – MG

Telefone: 4009-5217

E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

## ANEXO B – ALS-CBS

### ALS Cognitive Behavioral Screen – versão brasileira (ALS-CBS-Br)

HC: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento/Idade: \_\_\_\_\_ Gênero: \_\_\_\_\_

Início dos Sintomas: \_\_\_\_\_ FVC: \_\_\_\_\_ Escolaridade: \_\_\_\_\_

**Região de Início:** bulbar, membro superior, membro inferior, tronco, músculos da respiração (circule uma)

- **Atenção:**

a. Comandos: *Eu vou te dizer alguns comandos. Ouça com atenção e faça o que eu disser. (Se o paciente não conseguir apontar, o movimento pode ser realizado com os olhos, braços ou de outros modos)*

1. Aponte (com o seu dedo indicador) para o teto e, depois, para a esquerda.
2. Toque o seu ombro, aponte para o chão, e depois feche a mão.

Pontuação: 1 (nenhum erro) 0 (1 ou mais erros)

b. Soma mental / Linguagem: *Eu vou falar algumas frases. Eu quero que você me fale o número de sílabas em cada frase. Por exemplo, “mesa” tem 2 sílabas. (Exemplificar até que o conceito fique bem claro. Pode repetir cada frase apenas uma vez).*

1. O tempo está bom (Resposta correta: 6) Resposta \_\_\_\_\_
2. Amanhã vai fazer sol. (Resposta correta: 7) Resposta \_\_\_\_\_

Pontuação: 1 (nenhum erro) 0 (1 ou mais erros)

(Marque 0 se o paciente demorar 20 segundos ou mais para responder)

c. Movimentos oculares: *Sacadas e Antissacadas.*

Número de sacadas: \_\_\_/8 Pontuação: 8/8 = 1 ponto, ≤ 7/8 = 0 pontos

Número de antissacadas: \_\_\_/8 Pontuação: 8/8 = 2 pontos, 7/8 = 1 ponto, ≤ 6/8 = 0 pontos

TOTAL: ___/5
--------------

● **Concentração:**

*Eu vou falar alguns números. Depois que eu falar, quero que você me fale esses números na ordem contrária. Por exemplo, se eu falar 3-6, você deve falar 6-3. (Se for escrito, não permita que o paciente escreva os números na ordem que você falar. Interromper após falhas em duas tentativas seguidas).*

	Correto	Incorreto		Correto	Incorreto
2-9 (9-2)	—	—	7-8-6-4 (4-6-8-7)	—	—
6-4 (4-6)	—	—	5-4-1-9 (9-1-4-5)	—	—
3-7-2 (2-7-3)	—	—	8-2-5-9-3 (3-9-5-2-8)	—	—
5-8-1 (1-8-5)	—	—	5-7-6-3-9 (9-3-6-7-5)	—	—

MAIOR SEQUÊNCIA CORRETA: \_\_\_/5

● **Rastreamento:**

a. Meses do ano: *Por favor, me fale os meses na ordem contrária, começando por Dezembro. (Circule omissões / Marque repetições e inadequações)*

**Dez – Nov – Out – Set – Ago – Jul – Jun – Mai – Abr – Mar – Fev - Jan**

Pontuação: **2** (nenhum erro)    **1** (1 erro)    **0** (2 ou mais erros)

b. Alfabeto: *Por favor, fale/escreva o alfabeto. (Marque os erros não corrigidos)*

**A – B – C – D – E – F – G – H – I – J – K – L – M – N – O – P – Q – R – S – T – U – V – W – X – Y – Z**

Pontuação: **1** (nenhum erro)    **0** (1 erro ou mais)

c. Alternância: *Agora, eu quero que você alterne entre números e letras, começando com 1-A, e depois 2-B, 3-C, e assim em diante. Por favor, continue de onde paramos, alternando sempre um número e uma letra, em ordem, sem pular nenhum até eu pedir que você pare. (Erro: Qualquer erro na sequência, por exemplo, 7-H, ou 8-9).*

**4-D 5-E 6-F 7-G 8-H 9-I 10-J 11-K 12-L 13-M**

Pontuação: **2** (nenhum erro)    **1** (1 erro)    **0** (2 ou mais erros)

TOTAL: \_\_\_/5

● **Evocação e Fluência:**

Fale (escreva) o maior número de palavras que você conhece começando com a letra F, o mais rápido possível, em 1 minuto. (Mostre as regras ao paciente) Não pode escrever o nome de pessoas, lugares ou números. Não pode também falar a mesma palavra mudando apenas o final, como por exemplo carro e carros. (Pode usar palavras com S ou com F).  
 Erro: repetição, violar as regras.

- |          |           |           |
|----------|-----------|-----------|
| 1. _____ | 9. _____  | 17. _____ |
| 2. _____ | 10. _____ | 18. _____ |
| 3. _____ | 11. _____ | 19. _____ |
| 4. _____ | 12. _____ | 20. _____ |
| 5. _____ | 13. _____ |           |
| 6. _____ | 14. _____ |           |
| 7. _____ | 15. _____ |           |
| 8. _____ | 16. _____ |           |

Pontuação por palavras corretas:    **3** (>12)        **2** (12-8)        **1** (<8)        **0** ( $\leq$  4)

Pontuação por erros:        **2** (nenhum erro)    **1** (1 erro)    **0** (2 ou mais erros)

TOTAL: __/5
-------------

PONTUAÇÃO TOTAL: ___/20
-------------------------

**ANEXO C – SPAN DE DÍGITOS**

ORDEM DIRETA	ORDEM INVERSA
1. 1-7 6-3	1. 2-4 5-7
2. 5-8-2 6-9-4	2. 4-1-5 6-2-9
3. 6-4-3-9 7-2-8-6	3. 3-2-7-9 4-9-6-8
4. 4-2-7-3-1 7-5-8-3-6	4. 1-5-2-8-6 6-1-8-4-3
5. 6-1-9-4-7-3 3-9-2-4-8-7	5. 5-3-9-4-1-8 7-2-4-8-5-6
6. 5-9-1-7-4-2-8 4-1-7-9-3-8-6	6. 8-1-2-9-3-6-5 9-4-3-7-6-2-5-8
7. 3-8-2-9-5-1-7-4 5-8-1-9-2-6-4-7	
8. 2-7-5-8-6-2-5-8-4 7-1-3-9-4-2-5-6-8	

**ANEXO D – HVLT-R**

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_ a \_\_\_\_ m Escolaridade \_\_\_\_\_

LISTA A	TRIAL 1	TRIAL 2	TRIAL 3	TRIAL 4 (20 a 25'')
LEÃO				
ESMERALDA				
CAVALO				
CABANA				
SAFIRA				
HOTEL				
CAVERNA				
RUBI				
TIGRE				
PÉROLA				
VACA				
CHALÉ				
<b>TOTAL</b>				
Total : _____ /36			Total : _____ /12	

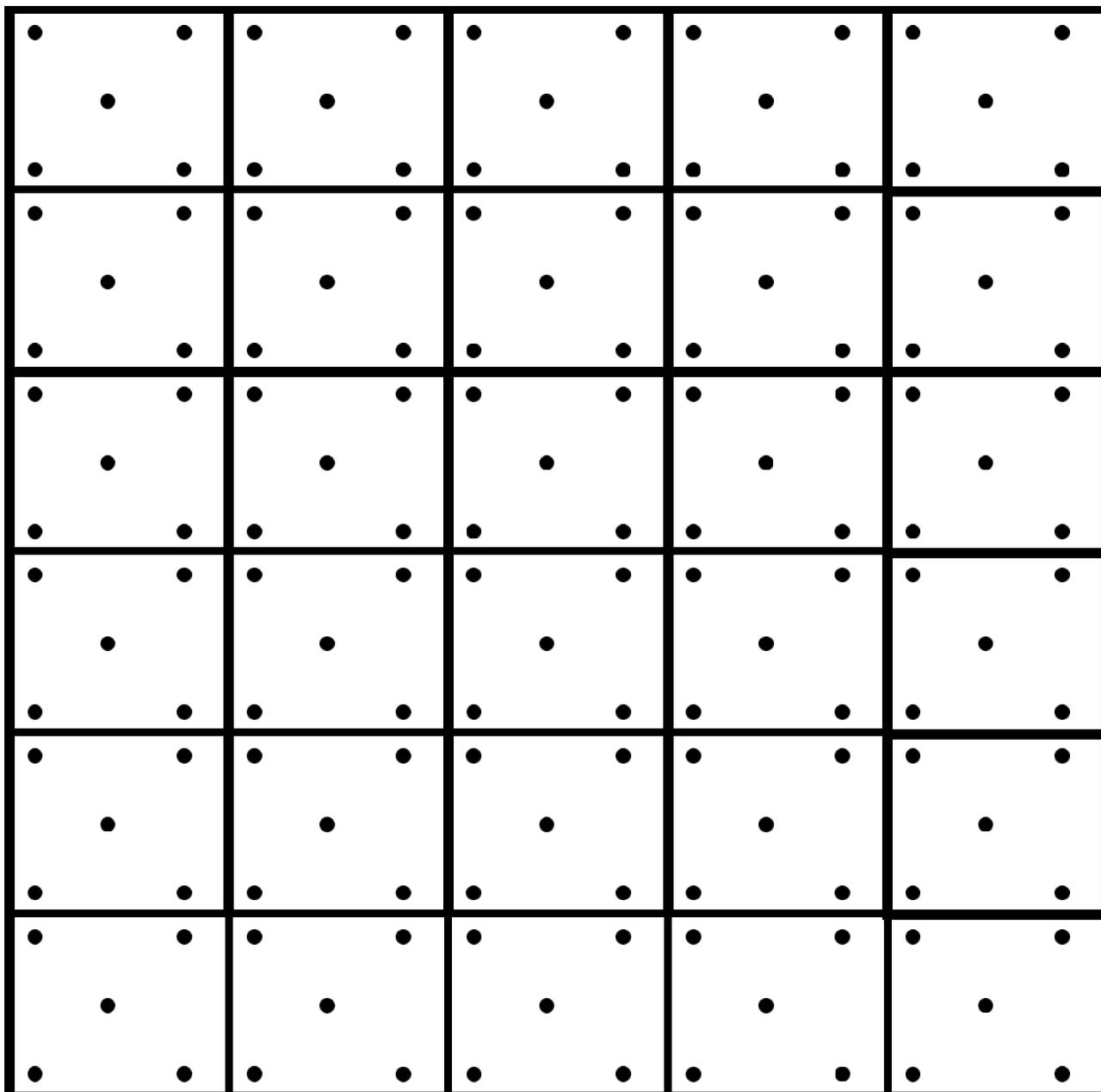
**RECONHECIMENTO (Após evocação tardia 20-25')**

Item	S ou N	Item	S ou N
1. CAVALO	S	13. CHALÉ	S
2. TOPÁZIO	N	14. ESMERALDA	S
3. CAVERNA	S	15. SAFIRA	S
4. BALÃO	N	16. CACHORRO	N
5. CAFÉ	N	17. APARTAMENTO	N
6. LEÃO	S	18. CENTAVO	N
7. CASA	N	19. CABANA	S
8. RUBI	S	20. MONTANHA	N
9. TIGRE	S	21. GATO	N
10. BARCO	N	22. HOTEL	S
11. LENÇO	N	23. VACA	S
12. PÉROLA	S	24. DIAMANTE	N

Total \_\_\_\_\_ /12

## ANEXO E – TESTE DOS CINCO PONTOS

Nome: \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_ Escolaridade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_



Desenhos únicos: \_\_\_\_\_ Desenhos Repetidos: \_\_\_\_\_

## ANEXO F – TESTE DE RECONHECIMENTO DE FAUX PAS

Tradução para a língua Portuguesa do Brasil da Tarefa Faux Pas

### Aplicando a Tarefa *Faux Pas*:

Existem 10 histórias com *Faux Pas* (números 2,4,7,11,12,13,14,15,16, & 18) e 10 histórias controle sem o *Faux Pas* (números 1,3,5,6,8,9,10,17,19 & 20). A ordem das histórias foi escolhida aleatoriamente. Por favor, cheque as novas instruções para correção no final.

Uma versão do teste que tem apenas as histórias para os participantes da tarefa ler, sem as perguntas que você faz, está em anexo, após as instruções de pontuação. Coloque essas histórias na frente do participante e diga: "Vou ler algumas histórias breves e vou fazer algumas perguntas sobre elas. Você tem uma cópia das histórias na sua frente para que você possa ler junto e voltar para elas quando quiser".

Depois, leia a história em voz alta e faça as perguntas. Se ele disser para a primeira pergunta não, ninguém disse nada estranho ou nada que não deveria ter sido dito (a primeira questão que você vai perguntar a ele) então pule para as questões controle daquela história.

**Certifique-se que você fez as perguntas controle em todas as histórias, não importa se o entrevistado disse "sim ou não" para a pergunta sobre algo estranho.**

Cada história tem o mesmo formato de questões. As histórias estão no topo da página e a série de questões para cada história aparece da seguinte maneira:

(as primeiras duas questões detectam o *faux pas*)

- 1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho? Se sim, pergunte:
- 2- Quem disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

(A terceira questão fica em Entendimento Inadequado)

- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que era estranho?

(A quarta pergunta fica em Intenções - As intenções/motivações do narrador) 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

(A quinta questão fica em Crença - Uma crença falsa ou verdadeira que o personagem da história possui)

- 5- Será que X sabe/percebe que Y?

(A sexta questão fica em empatia – O entrevistado sabe como a pessoa se sentiu?)

- 6- Como você acha que X se sentiu?

(A 7a e 8a questão checam a compreensão em relação a história contada)

Certifique-se de fazer as perguntas de controle para cada uma das histórias, com respostas de "sim ou não" sobre alguém dizendo algo estranho.

Perguntas Controle:

- 7- Uma pergunta sobre compreensão geral da história.
- 8- Uma segunda pergunta sobre a compreensão geral da história.

História 1. Vivian estava em uma festa na casa de sua amiga Olivia. Ela estava conversando com Olivia quando uma outra mulher veio até elas. Ela era vizinha de Olivia. A mulher disse, "Olá", em seguida, virou-se para Vivian e disse: "Eu acho que nós não nos conhecemos. Meu nome é Maria; qual é o seu nome?"

"Eu sou a Vivian".

"Alguém quer alguma coisa para beber?" Olivia perguntou.

- 1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

- 2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?
- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?
- 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?
- 5- A Vivian e a Maria se conhecem?
- 6- Como você acha que a Vivian se sentiu?

Perguntas controle:

- 7- Nessa história, onde estava Vivian?
- 8- Quem estava dando a festa?

História 2. O marido da Helena estava fazendo uma festa surpresa para seu aniversário. Ele convidou Sara, uma amiga de Helena e disse: “ Não conte pra ninguém da festa, especialmente para a Helena”. Um dia antes da festa, Helena estava na casa da Sara e Sara derrubou café num vestido que estava pendurado numa cadeira. “ah não!!” disse Sara , “eu ia usa-lo na sua festa!”

“Que festa?” perguntou Helena

“Vamos lá”, disse Sara “Vamos ver se conseguimos tirar essa mancha” 1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

- 2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?
- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?
- 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?
- 5- A Sara se lembrou que era uma festa surpresa?
- 6- Como você acha que a Helena se sentiu?

Perguntas controle:

- 7- Pra quem era a festa surpresa?
- 8- O que foi derramado no vestido?

História 3. Julio foi ao Shopping para comprar uma camisa que combinasse com seu terno. O vendedor mostrou vários modelos, Julio olhou todos e finalmente encontrou uma que era da cor certa. Mas quando ele foi ao provador e a vestiu, a camisa não serviu. “Acho que está pequena” ele disse ao vendedor. “Não se preocupe, na semana que vem chegarão algumas em tamanho maior” disse o vendedor. “Ótimo! Então eu volto semana que vem!” disse Julio.

- 1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

- 2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?
- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?
- 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?
- 5- Quando Julio provou a camisa, ele sabia que não havia disponível o tamanho dele?
- 6- Como você acha que o Julio se sentiu?

Perguntas controle:

- 7- O que Julio estava querendo comprar?
- 8- Por que ele iria voltar na semana seguinte?

História 4. Juliana tinha acabado de se mudar para um novo apartamento. Ela foi ao shopping e comprou novas cortinas para o quarto. Quando estava terminando a decoração, sua melhor amiga Lia foi visitá-la. Juliana mostrou todo o apartamento e perguntou: “O que você acha do meu quarto?” e Lia disse: “Essas cortinas são horríveis, espero que você as troque por outras novas!”

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso? 5- A Lia sabia que as cortinas já eram novas? 6- Como você acha que a Juliana se sentiu?

Perguntas controle:

7- O que a Juliana havia acabado de comprar?

8- Há quanto tempo Juliana morava nesse apartamento?

História 5. Beto foi ao cabeleireiro para cortar o cabelo. “Como você gostaria do corte?” perguntou o cabeleireiro. “Eu quero manter corte que já tenho, só tire uns 2 centímetros das pontas” respondeu Beto. O cabeleireiro cortou um pouco desigual na frente, então teve que cortar mais curto para deixar proporcional. “Acho que ficou um pouco mais curto que você queria” disse o cabeleireiro. “ah, daqui a pouco cresce de novo!” disse Beto.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Enquanto o cabeleireiro fazia o corte, Beto sabia que estava ficando muito curto?

6- Como você acha que o Beto se sentiu?

Perguntas controle:

7- Quanto o Beto queria que cortasse seu cabelo?

8- Como o cabeleireiro cortou o cabelo do Beto?

História 6. João parou no posto de gasolina no caminho para a sua casa para encher o tanque. Ele deu ao frentista seu cartão de crédito. O frentista passou o cartão e disse: “Me desculpe, mas a maquina não aceita seu cartão” . “Uhhmm que coisa; bom, eu pago em dinheiro”. Ele deu uma nota de 50 Reais e disse: “Coloque gasolina comum”.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando ele deu o cartão ao frentista, João sabia que aquele cartão não era aceito?

6- Como você acha que João se sentiu?

Perguntas controle:

7- O que João parou para fazer?

8- Por que pagou com dinheiro?

História 7. Sabrina é uma garotinha de 3 anos, com rosto redondo, cabelos loiros e curtos. Ela estava na casa da sua Tia Carol quando a campainha tocou. Carol foi atender. Era Mara, a vizinha. “Oi” disse a Tia Carol, “Que bom que você passou por aqui”. Mara disse: “Olá” e olhando para Sabrina continuou: “ Acho que não conheço esse garotinho. Qual é o seu nome?”

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

- 2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?
- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?
- 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?
- 5- A Mara sabia que Sabrina era uma garotinha? 6- Como você acha que Sabrina se sentiu?

Perguntas controle:

- 7- Onde estava Sabrina?
- 8- Quem veio visitar?

História 8. Joice levou seu cachorro Tobi ao parque. Ela jogou uma vareta para ele ir buscar; depois de um tempo lá, Pamela, uma vizinha, passou por eles. Elas conversaram por alguns minutos e Pamela perguntou: “você está voltando para casa? Quer caminhar junto comigo?” “Claro!” disse Joice. Ela chamou Tobi mas ele estava distraído brincando com os pombos e não veio. “Parece que ele não está pronto para ir embora. Acho que vamos ficar.” “Tudo bem! Te vejo depois!” disse Pamela.

- 1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

- 2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?
- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?
- 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?
- 5- Quando Pamela a convidou, ela sabia que Joice não poderia caminhar de volta junto com ela?
- 6- Como você acha que Pamela se sentiu?

Perguntas controle:

- 7- Onde Joice levou Tobi?
- 8- Por que Joice não caminhou com sua amiga Pamela?

História 9. Joana teve um grande papel na peça da escola no ano passado, mas nesse ano ela queria muito o papel principal. Fez aulas de atuação e na primavera, vez a audição para a peça. No dia do resultado final, ela chegou na escola antes das aulas para olhar a lista de quem havia sido aprovado para os papéis. Ela não tinha conseguido o papel principal, ao invés disso, conseguiu um papel pequeno. Joana encontrou seu namorado no corredor e contou o que acontecera. “Sinto muito” ele disse, “Você deve estar desapontada”. “Sim, e ainda tenho que decidir se vou aceitar esse papel menor” disse Joana.

- 1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

- 2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?
- 3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?
- 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?
- 5- Quando o namorado de Joana a encontrou no corredor, ele sabia que ela não tinha conseguido o papel principal?
- 6- Como você acha que Joana se sentiu?

Perguntas controle:

- 7- Que papel Joana conseguiu?
- 8- Que papel Joana teve no ano passado?

História 10. Gabriel estava na biblioteca. Ele encontrou o livro que queria sobre velejar no Mediterrâneo e foi até a recepção para retirar o livro. Quando olhou sua carteira, ele percebeu

que havia esquecido sua carteirinha da biblioteca em casa. “Me desculpa, parece que deixei a carteirinha em casa” disse para a recepcionista. “Tudo bem. Me diga seu nome e se tiver cadastrado no computador, você pode alugar o livro me mostrando seu RG”.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando Gabriel foi a biblioteca, ela sabia que não estava com a sua carteirinha?

6- Como você acha que Gabriel se sentiu?

Perguntas controle:

7- Qual livro Gabriel alugou?

8- Ele conseguiu alugar o livro?

História 11. Jana Silva, gerente na Améco Eletrônicos, convocou uma reunião com todos os funcionários: “Tenho algo para contar” disse ela, “João Moraes, um de nossos contadores está bastante doente, com câncer, e está internado no Hospital”. Todos ficaram em silêncio, absorvendo a notícia, quando Roberto, engenheiro, chegou atrasado na sala e disse: “Ei, ouvi uma piada ótima ontem! O que o paciente terminal falou para o médico?!” Jana interrompeu dizendo: “Ok, vamos então iniciar a reunião...”.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando entrou na sala, Roberto sabia que o contador estava doente e internado com câncer?

6- Como você acha que Jana, a gerente, se sentiu?

Perguntas controle:

7- O que Jana falou para as pessoas da reunião?

8- Quem chegou atrasado na reunião?

História 12. Mauricio, um menino de 9 anos, acabou de entrar numa nova Escola. Ele estava numa das cabines do banheiro da escola quando Fernando e Pedro, dois outros meninos entraram e, apoiados na pia, conversavam.

Fernando disse: “Sabe Mauricio, aquele menino novo? Ele não é estranho? E é super baixinho!” Mauricio saiu da cabine e os meninos o viram; Pedro disse: “Oi Mauricio! Você tá indo jogar futebol?”

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando Fernando e Pedro conversavam, eles sabiam que Mauricio estava no banheiro?

6- Como você acha que Mauricio se sentiu?

Perguntas controle:

7- Onde estava Mauricio, enquanto Fernando e Pedro conversavam?

8- O que Fernando disse sobre Mauricio?

História 13. O primo de Camila, Cesar, estava vindo visitá-la e Camila fez uma torta de maçã especialmente para ele. Depois do jantar, Camila disse: "Eu fiz uma torta especial para você! Está na cozinha!" "Mmmmm" respondeu Cesar "eu amo tortas! Exceto de maçã, claro!"

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando ele cheirou a torta, Cesar sabia que era de maçã? 6- Como você acha que Camila se sentiu?

Perguntas controle:

7- Que tipo de torta Camila fez?

8- Como Camila e Cesar se conhecem?

História 14. Janete comprou de presente de casamento para a sua amiga Ana, uma travessa de cristal. Ana fez uma festa de casamento bastante grande, então tinha ganho muitos presentes. Um ano depois do casamento, Janete estava na casa de Ana para um jantar e, sem querer, derrubou uma garrafa de vinho em cima da travessa de cristal e ela se quebrou. "Sinto muito Ana! Quebrei sua travessa" disse Janete. "Não se preocupe, eu nunca gostei dessa travessa!"

Alguém me deu de presente de casamento" respondeu Ana.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Ana lembrava que Janete havia dado a travessa de presente? 6- Como você acha que Janete se sentiu?

Perguntas controle:

7- O que Janete deu de presente?

8- Como a travessa se quebrou?

História 15. Na Escola de Educação Infantil Fraternal, estava acontecendo uma competição de histórias. Todos estavam convidados a participar. Vários alunos da 5a série entraram; Cristine, aluna da 5a série, amou a história que havia inscrito. Alguns dias depois, os resultados foram anunciados. A história de Cristine não tinha ganhado nada, mas a história de seu colega de classe, Luiz, tinha ganhado o prêmio de 1o lugar.

No dia seguinte, Cristine estava sentada num banco com Luiz; eles estavam olhando para o troféu dele. Luiz disse: "Foi tão fácil ganhar esse concurso; todas as outras histórias eram horríveis!"

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Luiz sabia que Cristine tinha participado do concurso?

6- Como você acha que Cristine se sentiu?

Perguntas controle:

7- Quem ganhou o concurso?

8- A história de Cristine ganhou alguma coisa?

História 16. Téo estava no restaurante. Ele derrubou, acidentalmente, café no chão. “Eu vou buscar outra xícara de café” disse o garçom. Ele saiu para buscar e demorou para retornar. Tadeu era outro cliente do restaurante, esperando para pagar a conta no caixa. Téo foi até Tadeu e disse “ Eu derrubei café ali ao lado da minha mesa. Você pode limpar?”

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso? 5- Téo sabia que Tadeu era outro cliente?

6- Como você acha que Tadeu se sentiu?

Perguntas controle:

7- Por que Tadeu estava no caixa?

8- O que Téo derrubou?

História 17. Eleonora estava esperando no ponto de ônibus. O ônibus estava atrasado e ela estava parada lá há muito tempo. Ela tinha 65 anos e ficar em pé a deixava cansada. Quando o ônibus finalmente chegou, estava lotado e não havia lugar para sentar. Ela viu um vizinho, Paulo, em pé no corredor: “ Oi Eleonora, você ficou muito tempo aqui esperando?” ele perguntou.

“Uns 20 minutos “ ela respondeu. Um jovem que estava sentado se levantou e disse “senhora, você gostaria de se sentar?”

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha? 4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando Eleonora entrou no ônibus, Paulo sabia há quanto tempo ela estava esperando?

6- Como você acha que Eleonora se sentiu?

Perguntas controle:

7- Por que Eleonora estava esperando no ponto há 20 minutos?

8- Havia assentos disponíveis no ônibus quando ela entrou?

História 18. Roger havia acabado de começar a trabalhar num novo escritório. Um dia, na copa, ele estava conversando com seu novo amigo, André: “O que a sua esposa faz?” perguntou André. “Ela é advogada” respondeu Roger.

Alguns minutos depois, Clara entrou na copa muito irritada: “ Eu acabei de receber o pior telefonema” disse. “Advogados são tão arrogantes e gananciosos! Não os suporto!” completou. “Clara, vamos lá olhar uns relatórios?” perguntou André. “Agora não, preciso do meu café” ela respondeu.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Clara sabia que a esposa de Roger era Advogada? 6- Como você acha que Roger se sentiu?

Perguntas controle:

7- Na história, em que a esposa de Roger trabalha?

8- Onde Roger e André estavam conversando?

História 19. Ricardo comprou um carro novo, um Peugeot vermelho. Algumas semanas depois, ele bateu no carro no do seu vizinho, um Volvo antigo e mal conservado. O seu carro não sofreu nada e o carro do seu vizinho quase nada – só um pequeno arranhão perto da roda. Mesmo assim, ele foi até a casa do vizinho e bateu na porta. Quando Fabio abriu a porta, ele disse: "Oi; Sinto muito, arranhei seu carro" Fabio saiu, olhou o carro e disse: " Não se preocupe, foi só um pequeno acidente".

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Ricardo sabia qual seria a reação de seu vizinho Fabio? 6- Como você acha que Fabio se sentiu?

Perguntas controle:

7- Na História, o que Ricardo fez no carro de Fabio?

8- Como Fabio reagiu?

História 20. Luiza foi até o açougue comprar carne; estava bastante cheio e barulhento. Ela perguntou para o açougueiro: "Você tem frango caipira?" Ele balançou a cabeça afirmativamente e começou a embrulhar frango assado pra ela.: "Com licença, acho que o senhor não entendeu. Gostaria de frango caipira!" "Ah me desculpe, acabou o frango caipira" disse o açougueiro.

1- Alguém disse algo que não deveria ter dito ou algo estranho?

Se sim, pergunte:

2- Quem disse algo que não deveria dizer, ou algo estranho?

3- Por que ele/ela não deveria ter dito isso ou por que foi uma situação estranha?

4- Por que você acha que ele/ela disse isso?

5- Quando ele começou a embrulhar um frango para Luiza, o açougueiro sabia que ela queria frango caipira?

6- Como você acha que Luiza se sentiu?

Perguntas controle:

7- Na História, onde Luiza foi?

8- Por que o açougueiro começou a embrulhar frango assado para Luiza?

## ANEXO G – TOM-15 (TRADUÇÃO LIVRE)

### Pranchas de teste

#### Primeira ordem



Maxime guarda seu chocolate no armário verde antes de ir brincar lá fora.



Quando Maxime saiu, sua mãe moveu o chocolate para o armário azul.



Maxime chega em casa para comer.

Onde Maxime vai procurar seu chocolate?

-

No armário verde  
No armário azul



Sebastian e Linda iriam se encontrar às 19h para ir jantar. Sebastian, que conhece bem a Linda, pede que ela não se atrase, pelo menos dessa vez.



Linda tem um acidente, indo para o encontro.



Sebastian chega na hora certa. Ele fica impaciente porque Linda ainda não está lá.

No que Sebastian Acredita?

- Que Linda sofreu um acidente.  
- Que Linda está atrasada como de costume.



Marie liga para uma amiga para dizer que vai ao cabeleireiro cortar o cabelo muito curto. Ela então a convida para encontrá-la no café.



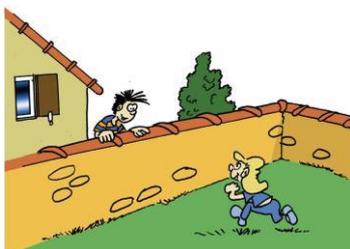
Por conselho do cabeleireiro, Marie decide não cortar o cabelo, só enrolá-lo.



A amiga de Marie chega ao café e vê Marie sentada no bar.

Para qual dessas duas mulheres, a amiga de Marie está indo?

- A mulher da esquerda
- A mulher da direita



O menino chama sua nova vizinha que acabou de se mudar para se conhecerem.



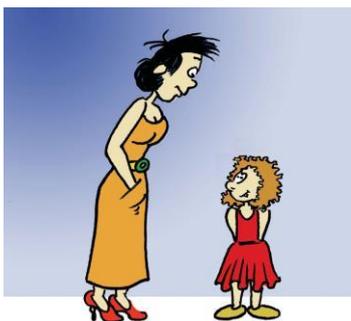
O menino teve que subir em uma caixa para poder falar com sua vizinha.



Um pouco mais tarde, a vizinha pensou ter reconhecido seu vizinho na rua.

Com qual dos dois meninos a vizinha acha que conversou?

- Com o menino da esquerda
- Com o menino da direita



A mãe disse à filha: "Que lindo vestido que você tem! Eu vou buscar uma fita da mesma cor do seu vestido para colocar no seu cabelo"



Durante a ausência de sua mãe a garotinha troca de vestido.



A mãe traz a fita para sua filha.

De que cor é a fita que a mãe traz de volta para a filha?

- Vermelha
- Azul



Um jovem quer surpreender sua amiga, deixando flores à sua porta. Sua amiga assiste à cena da sua janela.



Enquanto o jovem se esconde, depois de tocar a campainha, o carteiro traz um pacote para a jovem.



Transbordando de alegria, a jovem abre a porta com um grande sorriso.

Quem ela espera encontrar atrás da porta?

- O carteiro
- O jovem



O garotinho pergunta à professora se ele pode sair da aula porque ele precisa muito ir ao banheiro.



No momento em que ele sai do banheiro, o regador automático do gramado começa a funcionar.



O menino volta para a aula com a calça molhada.

O que vão pensar a professora e as outras crianças?

- Que ele não chegou ao banheiro a tempo
- Que ele foi molhado pelo regador automático



Em uma festa a fantasia, um rapaz vestido de Zorro derrama seu copo cheio sobre um dos convidados. Ele desaparece muito rapidamente, mas uma mulher consegue ver a tempo a capa preta por trás.



Com medo de brigarem com ele, o rapaz pede a um amigo, disfarçado de Super-Homem, que troque sua fantasia com ele, sem explicar o incidente.



Mais tarde, durante a noite, a jovem encontra o Zorro e o Super-Homem.

Com qual dos rapazes a mulher vai discutir?

- O rapaz vestido de Zorro
- O rapaz disfarçado de Super-Homem

## Segunda ordem



Uma menina guarda sua bola no cesto e sai da sala.



Quando ela vai embora, um menino tira a bola do cesto e o guarda na caixa. Mas a menina assiste a cena escondida.



A menina volta para procurar sua bola.

Onde é que o rapaz pensa que a menina vai buscar a sua bola?

- No cesto
- Na caixa



Um funcionário não quer ir trabalhar porque quer assistir a uma partida de futebol. Ele liga para seu chefe para dizer que está doente.



No estádio, o chefe reconhece o funcionário, mas finge que não o vê.



No dia seguinte, o chefe vai até o funcionário e pergunta se ele está melhor. O funcionário responde que ficar em casa ontem lhe fez muito bem.

Se perguntarmos ao funcionário se seu chefe acreditou no que ele disse, o que ele responderá?

- Sim
- Não



O pescador sente que físgou algo no fim da sua linha.



O mergulhador vê que uma bota ficou presa na linha do pescador.



O pescador recolhe a linha enquanto o mergulhador assiste.

Se perguntarmos ao mergulhador o que o pescador acha que pegou, o que ele responderá?

- Uma bota
- Um peixe



A mãe diz ao seu filho que vai trabalhar e que ele não deve pegar doces enquanto ela estiver fora.



Depois de sair, a mãe vê o seu filho pela janela.



Quando a mãe volta, o filho esconde os doces no seu bolso.

Se perguntarmos ao filho se sua mãe sabe que ele pegou doces, o que ele responderá?

- Sim
- Não



Para surpreender sua esposa no aniversário de casamento, o marido reserva uma mesa no melhor restaurante da cidade.



Por sua vez, a mulher tem a mesma ideia e, coincidentemente, liga para o mesmo restaurante. O chefe do restaurante diz a ela que o marido dela já reservou uma mesa.



O marido, que quer manter o convite em segredo, diz à esposa que eles são convidados para jantar na casa dos pais. Para não estragar a surpresa, sua esposa não lhe diz que ela sabe sobre o restaurante.

Se perguntarmos ao marido onde a sua mulher pensa que vai jantar, o que ele vai responder?

- Na casa dos seus pais
- No restaurante



Os alunos têm uma prova escrita. O professor avisa que quem for pego colando irá tirar zero.



A garotinha cola do garotinho e não percebe que o professor a viu fazer isso. O professor não diz nada para a ela.



No dia seguinte, o professor devolve as provas e parabeniza o garotinho porque ele tirou 20/20.

O que responderá o professor, se lhe perguntarem que nota a menina pensa que tem?

- 0 de 20
- 20 de 20



O menino pega fatias de queijo na geladeira para o lanche.



Enquanto o menino lava as mãos, sua irmã entra mastigando chiclete. Ela vê o gato roubando o queijo que seu irmão colocou na mesa.



Quando ele se vira, o menino vê que o queijo desapareceu e sua irmã que está com a boca cheia.

Se perguntarmos à irmã o que pensa o seu irmão, o que é que ela vai responder?

- Que ele acha que ela comeu a fatia de queijo
- Que ele acha que o gato comeu a fatia de queijo

### Exemplo de prancha de compreensão



Maxime guarda seu chocolate no armário verde antes de ir brincar lá fora.



Quando Maxime saiu, sua mãe moveu o chocolate para o armário azul.



Maxime chega em casa para comer.

Em que armário está o chocolate de Maxime?

- No armário verde
- No armário azul

**Teste de falsa crença de primeira ordem**

*1º Ordem: "Neste teste, vou mostrar-lhe várias folhas de papel. Em cada folha há 3 desenhos, cada um com um pequeno texto, que contam uma história sob a forma de desenhos em quadrinhos. Peço que olhem para os desenhos e leiam o seu texto. Pedirei então que responda à pergunta escrita a vermelho no fim da página, escolhendo, de entre as duas alternativas apresentadas aquela que pareça correta".*

*2º Ordem: Antes de apresentar o 9º cartão, diga ao participante: "Vamos fazer um teste baseado semelhante ao anterior, mas agora a tarefa é um pouco mais complexa e a questão um pouco mais difícil".*

*Compreensão: "Vamos agora revisar todas as histórias uma a uma. Olhem novamente para a história e, como antes, pedirei que respondam a uma nova pergunta escrita a vermelho no fim da página, escolhendo a resposta que achar correta dentre as duas possíveis".*

História	Resposta Correta (Falsas Crenças)	Score	Resposta Correta (Compreensão)	Score
1. O chocolate	Armário verde		Armário azul	
2. Linda	Linda está atrasada		Linda sofre um acidente	
3. O cabelereiro	Mulher à direita		Mulher à esquerda	
4. O menino grande	Rapaz à esquerda		Rapaz à direita	
5. As fitas	Cor vermelha		Cor azul	
6. As flores	O jovem		O carteiro	
7. Calças molhadas	Não conseguiu ir ao banheiro		Rega automática	
8. O baile de máscaras	Zorro		Super-homem	
<b>Score Falsas Crenças de Primeira Ordem (a)</b>		<b>/8</b>		
9. A bola	No cesto		Na caixa	
10. O jogo de futebol	Sim		No jogo de futebol	
11. O pescador	Um peixe		Uma bota	
12. Os doces	Não		Não	
13. O jantar	Na casa dos seus pais		Num restaurante	
14. A fraude	20 de 20		0 em 20	
15. O Queijo	A irmã comeu		O gato	
<b>Score Falsas Crenças de Segunda Ordem (b)</b>		<b>/7</b>		
<b>Pontuação de Falsas Crenças (a+b)</b>		<b>/15</b>	<b>Pontuação de compreensão</b>	<b>/15</b>