

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

NATÁLIA ARAÚJO SUNDFELD DA GAMA

**MEMÓRIA EMOCIONAL NA ESCLEROSE LATERAL
AMIOTRÓFICA**

Belo Horizonte

2020

NATÁLIA ARAÚJO SUNDFELD DA GAMA

MEMÓRIA EMOCIONAL NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Strictu Sensu* em *Neurociências* do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Antônio Jaeger

Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Belo Horizonte

2020

043 Gama, Natália Araújo Sundfeld da.
Memória emocional na esclerose lateral amiotrófica [manuscrito] / Natália Araújo
Sundfeld da Gama. – 2020.

59 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Antônio Jaeger. Coorientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de
Souza.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências
Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Esclerose Amiotrófica Lateral. 3. Memória. 4. Emoções. I.
Jaeger, Antônio. II. Souza, Leonardo Cruz de. III. Universidade Federal de Minas
Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

FOLHA DE APROVAÇÃO

Memória Emocional na Esclerose Lateral Amiotrófica

NATÁLIA ARAÚJO SUNDFELD DA GAMA

Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós- Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 10 de junho de 2020, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Antônio Jaeger - Orientador
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof(a). Dr. Leonardo Cruz de Souza
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof(a). Paulo Caramelli
Universidade Federal de Minas Gerais

Prof(a). Laiss Bertola de Moura Ricardo
Universidade de São Paulo

Belo Horizonte, 10 de junho de 2020.



Documento assinado eletronicamente por **Laiss Bertola de Moura Ricardo, Usuário Externo**, em 11/02/2021, às 12:03, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Antonio Jaeger, Professor do Magistério Superior**, em 11/02/2021, às 13:57, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Caramelli, Membro de comitê**, em 15/02/2021, às 09:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leonardo Cruz de Souza, Membro**, em 15/02/2021, às 09:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_org_ao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0565762** e o código CRC **A784AD5D**.

Moinhos

*“Nas noites em que não durmo
com a cabeça quase em paranoia
atiro-me nas águas da memória
para emergir do inferno noturno*

*Reviajo a lugares marcantes
refalo com grandes amigos
ressinto amores antigos
regozo a vida como antes*

*E, nesse mergulho profundo
no curso das horas bem gozadas
constato que as águas passadas
movem os moinhos do meu mundo”*

Alessandro Uccello (*in memoriam*), poeta e portador de ELA

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Simone e Marco Antônio, pelo amor incondicional e por todos os esforços que me permitiram chegar até aqui.

Aos meus queridos e amados avós, Cristina e Marco Aurélio, por toda dedicação, cuidado e suporte e aos meus irmãos, Caroline, Jennifer e Arthur, por compreenderem todos os fins de semana, feriados e datas comemorativas em que eu não pude estar presente.

Ao meu parceiro da vida Bruno por segurar a minha mão há mais de uma década e por sempre acreditar em mim, até mesmo quando eu não acredito.

Às minhas queridas amigas de infância, do ensino médio, da república e do curso de psicologia pela escuta cuidadosa, lealdade e incentivo.

Ao meu orientador Prof. Dr. Antônio Jaeger por ter me acolhido tão bem e por todo conhecimento compartilhado e ao meu coorientador Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza, por ter se tornado meu maior exemplo de sabedoria, gentileza e humildade.

Aos colegas do Laboratório de Memória e Cognição, principalmente ao Me. Wesley Santos, pela infinita paciência em me ajudar e aos meus queridos alunos de iniciação científica, Rodrigo Caetano e Fernanda Vasconcellos, por terem sido tão dedicados a este trabalho. A toda equipe do Ambulatório de Doenças Neuromusculares e do Grupo de Neurologia Cognitiva e do Comportamento da UFMG e da USP por toda cordialidade e abertura. Ao Prof. Dr. Marcelo Maroco Cruzeiro pela contribuição essencial a condução deste trabalho e à Capes pela bolsa de estudos concedida.

Aos professores que me inspiraram na graduação e na pós graduação, em especial ao Prof. Dr. João Vinícius Salgado e à Profa. Dra. Laiss Bertola, por toda contribuição e generosidade no início da minha trajetória acadêmica.

Por último, mas não menos importante, meu profundo agradecimento a todos os pacientes e seus familiares, por terem tornado essa pesquisa possível e por tantos ensinamentos sobre resiliência e fé. Aos participantes do grupo controle também reitero meus agradecimentos.

Resumo

Objetivo: A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa classificada em esporádica (ELAe) ou familiar (ELAf). A ELA familiar tipo 8 é uma desordem autossômica dominante ligada à mutação p.P56S do gene da *VAPB*. O objetivo deste trabalho foi avaliar a memória de reconhecimento para imagens de valência positiva e negativa em pacientes com ELAe e ELA8, bem como comparar a cognição global e o reconhecimento de faces emocionais entre esses grupos. **Método:** A amostra foi composta por pacientes com ELA8 (n=20, 13 homens, idade média de $51,4 \pm 8,48$ anos e tempo médio de diagnóstico de $42,6 \pm 49$ meses), ELAe (n=20, 8 homens, idade média de $55,4 \pm 9,7$ anos e tempo médio de diagnóstico de $31,9 \pm 46,7$ meses) e grupo controle (n=20; 9 homens, e idade média de $56,9 \pm 9$ anos). Os grupos clínicos e os controles foram pareados por idade e anos de escolaridade. Os participantes foram submetidos a uma avaliação psiquiátrica (Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão) e neuropsicológica, composta por uma tarefa experimental de memória emocional e pelos instrumentos Mini Exame do Estado Mental, versão brasileira e revisada da Addenbrooke's Cognitive Examination e o Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais. **Resultados:** Os grupos ELA8 e ELAe tiveram desempenho significativamente inferior aos controles nas medidas de cognição geral, mas não diferiram entre si. O grupo ELAe apresentou fluência fonêmica (letra P) e semântica (animais) inferior aos controles e reconheceu menos faces de surpresa do que os demais grupos. Os grupos com ELA apresentaram um déficit significativo na capacidade de reconhecer estímulos de valência positiva em comparação com estímulos de valência negativa, padrão que não foi observado em sujeitos saudáveis. Esses déficits foram correlacionados positivamente à fluência. Somente o grupo ELA8 apresentou ansiedade média clinicamente relevante. **Conclusões:** As alterações cognitivas e emocionais parecem ser mais proeminentes na ELAe do que na ELA8 e o comprometimento no reconhecimento de imagens positivas apresentado pelos dois grupos clínicos é consistente com o fato de que o processamento de estímulos positivos depende de circuitos pré-frontais, os quais podem estar comprometidos nessa doença.

Palavras-chaves: *Esclerose Lateral Amiotrófica, Memória, Emoção, VAPB*

Abstract

Objective: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease classified as sporadic (ALSs) or familial (ALSf). Familial ALS type 8 is an autosomal dominant disorder linked to the p.P56S mutation of the VAPB gene. The aim of this work was to evaluate the recognition memory for positive and negative valence images in patients with ALSs (sporadic) and ALS8, as well as to compare the global cognition and the recognition of emotional faces between these groups. **Method:** The sample was composed of ALS8 patients (n=20, 13 men, mean age=51.4 ± 8.48 years and mean time of diagnosis=42.6 ± 49 months), ALSs patients (n=20, 8 men, mean age of 55.4 ± 9.7 years and mean time of diagnosis of 31.9 ± 46.7 months) and control group (n=20, 9 men, mean age of 56.9 ± 9 years). Patients and control were matched for age and years of schooling. Participants underwent a psychiatric (Hospital Anxiety and Depression Scale) and neuropsychological assessments, consisting of an experimental task of emotional memory and the instruments Mini Mental State Examination, Brazilian version and revised of Addenbrooke's Cognitive Examination and a Recognition Test of Facial Emotions. **Results:** ALS8 and ALSs groups had significantly lower performance than controls in the measures of general cognition, but did not differ between them. ALSs group was impaired in phonemic fluency (letter P) and semantics (animals) compared to controls and recognized fewer faces of surprise than the other groups. ALS patients showed a significant deficit in the ability to recognize positive valence stimuli compared to negative valence stimuli, a pattern that was not observed in healthy subjects. These deficits were positively correlated with fluency. There was clinically relevant anxiety only in ALS8 group. **Conclusions:** Cognitive and emotional changes seem to be more prominent in ALSs than in ALS8 and the impairment in the recognition of positive images is consistent with the fact that the processing of this valence depends on the prefrontal circuits, which may be involved in this disease.

Keywords: *Amyotrophic Lateral Sclerosis, Memory, Emotion, VAPB*

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACE-R: Versão brasileira e revisada da Addenbrooke's Cognitive Examination

ALSbi: Esclerose lateral amiotrófica com comprometimento comportamental

ALScbi: Esclerose lateral amiotrófica com comprometimento cognitivo e comportamental

ALSci: Esclerose lateral amiotrófica com comprometimento cognitivo

ALSn: Esclerose lateral amiotrófica sem comprometimento cognitivo e comportamental

ALS-FTD: Esclerose lateral amiotrófica com Demência frontotemporal

C: critério

CTR: Grupo Controle

d': medida de desempenho

DFT: Demência frontotemporal

DFTvc: Demência frontotemporal variante comportamental

ELA: Esclerose lateral amiotrófica

ELAE; Esclerose lateral amiotrófica esporádica

ELAf: Esclerose lateral amiotrófica familiar

ELA8: Esclerose lateral amiotrófica tipo 8

FERT: Teste de Reconhecimento de Faces Emocionais

FUS: proteína de ligação ao RNA FUS

HADS: Escala hospitalar de ansiedade e depressão

IAPS: Banco internacional de imagens emocionais

NMI: Neurônio motor inferior

NMS: Neurônio motor superior

SOD1: Superóxido dismutase do tipo 1

TARDBP: proteína de ligação ao DNA TAR 43

TDP: Teoria do processamento duplo

TDS: Teoria da detecção de sinal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Esclerose Lateral Amiotrófica: Breve Histórico	12
1.1.1 Epidemiologia.....	13
1.1.2 Fisiopatologia e Fatores Genéticos.....	13
1.1.3 Manifestações Clínicas e Critérios Diagnósticos	14
1.1.4 Cognição na ELA	15
1.2 Memória e Emoção... ..	19
1.2.1 O Estudo da Memória Episódica	19
1.2.2 A Influência da Emoção na Memória	20
1.3 Memória Emocional na Esclerose Lateral Amiotrófica	24
2. OBJETIVOS	
2.1 Objetivo Geral	27
2.1.2 Objetivos Específicos	27
2.2 Hipóteses	27
3.MÉTODO	
3.1 Populações do Estudo	28
3.2 Avaliação Neuropsicológica	29
3.2.1 Tarefa Experimental de Memória Emocional	30
3.2.2 Procedimentos.	31
3.3 Análise Estatística	33
4.RESULTADOS	
4.1 Caracterização dos Grupos Amostrais.	34
4.2 Resultados da Avaliação Neuropsicológica	35
4.3 Resultados da Tarefa Experimental de Memória Emocional	38
4.4 Resultados da Tarefa Experimental e Funções Executivas	40
5. DISCUSSÃO	42
6 CONCLUSÕES.....	47
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	48

ANEXO 1: DADOS DE NORMALIDADE PARA CADA VARIÁVEL58

1. INTRODUÇÃO

1.1 Esclerose Lateral Amiotrófica: Breve Histórico

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa grave, progressiva e incapacitante, caracterizada pela perda progressiva dos neurônios motores superiores e/ou inferiores (van Es et al., 2017). A primeira descrição da doença foi realizada em 1874 por Jean-Martin Charcot (1825-1893), renomado médico e cientista francês (Rowland & Shneider, 2001). Na França, a ELA é conhecida como “maladie de Charcot” e, nos Estados Unidos, como doença de Lou Gehrig, em homenagem ao jogador de beisebol que foi diagnosticado com a doença em 1939 (Zarei et al., 2015). Pierre Marie (1853-1940), neurologista discípulo de Charcot, foi o pioneiro a questionar se, além das funções motoras, haveria o comprometimento de funções “psíquicas” na ELA (Katz, Dimachkie, & Barohn, 2015). Contudo, a presença de déficits cognitivos só começou a ser reconhecida pela literatura europeia no início do século XX (Al-Chalabi & Hardiman, 2013). Em 1999, foi publicado um dos primeiros estudos da caracterização prospectiva do perfil cognitivo na ELA (Strong et al., 1999). As evidências neuropsicológicas, genéticas e de neuroimagem atuais têm apoiado uma sobreposição entre a ELA e a demência frontotemporal (Al-Chalabi & Hardiman, 2013).

1.1.1 Epidemiologia

A ELA pode ser classificada como esporádica (ELAe), que corresponde a aproximadamente a 90% dos casos, ou familiar (ELAf), que corresponde aos demais casos (Kiernan et al., 2011). A incidência global anual da doença é de cerca de 1 a 2,6 casos por 100.000 indivíduos, e a prevalência é de aproximadamente 6 casos por 100.000 (Mitchell & Borasio, 2007; Talbott, Malek, & Lacomis, 2016). A maioria dos estudos demonstrou que há discreta maior incidência no sexo masculino do que no feminino (homem: 1:350; mulher: 1:400) na ELAe (Al-Chalabi & Hardiman, 2013; Kiernan et al., 2011; Logroscino et al., 2010), enquanto que na ELAf a incidência parece não diferir entre os sexos (Kiernan et al., 2011). O início dos sintomas na ELAe ocorre geralmente na meia-idade, por volta dos 50-60 anos, e cerca de uma década anterior na ELAf. Além disso, há relatos de formas juvenis de ELA, com sintomas abaixo dos 25 anos (Cooper-Knock et al., 2012).

Estudos populacionais fora da Europa são limitados, mas a literatura sugere uma incidência menor da doença em populações de ancestralidade miscigenada quando comparadas com a população caucasiana (Chio et al., 2013). No Brasil, há um estudo nacional clínico-epidemiológico (Dietrich-Neto et al., 2000) e alguns regionais (Prado Lde et al., 2016). No estudo nacional, dados sobre 443 pacientes diagnosticados com ELA provável ou definida de acordo com os critérios de *El Escorial* foram analisados e 5,9% tinham história familiar. A idade média do início dos sintomas foi de 52 anos para ELAe e de 47 anos para ELAf. Não foram realizadas outras análises comparativas entre os grupos de ELAe e ELAf (Dietrich-Neto et al., 2000).

Em Minas Gerais, Prado e colaboradores (2016) realizaram um estudo transversal descritivo em dois centros públicos de referência em Belo Horizonte. O estudo indicou maior frequência da doença em homens do que mulheres (1:0,75) e idade média de início da doença de 54,9 anos. Dos 68 pacientes avaliados, 7 apresentaram a forma familiar da doença. Pacientes com ELAf eram mais jovens e tiveram os primeiros sintomas anteriormente aos pacientes com ELAe, semelhantemente ao que fora reportado por Dietrich-Neto et al (2000). Nenhum paciente analisado nesse estudo recebeu diagnóstico clínico de demência.

1.1.2 Fisiopatologia e Fatores Genéticos

A etiologia da ELA não é bem definida, mas a literatura sugere que seja multifatorial. Alguns mecanismos patogênicos têm sido reportados tais como o estresse oxidativo, excitotoxicidade, neuroinflamação, disfunção mitocondrial, desregulação do transporte axonal, entre outros (Kaur, McKeown, & Rashid, 2016). As formas familiares de ELA apresentam padrão autossômico dominante em sua maioria. Atualmente, existem mais de 20 genes identificados relacionados à ELAf. As mutações mais frequentemente relatadas entre casos familiares são nos genes *SOD1* (superóxido dismutase), *TARDBP* (proteína de ligação ao DNA TAR 43), *FUS* (proteína de ligação ao RNA FUS). A expansão hexanucleotídea *c9orf72* (expansão intrônica de hexanucleotídeos G4C2) também é causa genética de ELA (Alsultan, Waller, Heath, & Kirby, 2016)

A ELA familiar tipo 8 (ELA8) é uma desordem autossômica dominante ligada à mutação p.P56S do gene da *VAPB* mapeado no locus 20q13.3 (Nishimura et al., 2004). A mutação *VAPB* foi identificada pela equipe da Profa Mayana Zatz, da Universidade de São Paulo, em 2004, mas o quadro clínico já era conhecido décadas antes. O fenótipo associado à mutação *VAPB* foi descrito pela primeira vez em 1962, pelo neurologista Nunjo Finkel (1926-

1992), que estudou famílias da Zona da Mata de Minas Gerais. A progressão dos sintomas da ELA8 é mais lenta e a degeneração dos neurônios motores inferiores é mais evidente quando comparadas com formas típicas da ELA (Nishimura et al., 2004). Até o presente momento, não foi descrita associação da ELA8 à Demência Frontotemporal (DFT).

Em 2011, a descoberta da expansão *C9orf72* trouxe novas perspectivas para o campo. A expansão repetida do *C9orf72* explica 25% dos casos de demência frontotemporal familiar (DFT), 37% das ELAe e até 88% dos pacientes familiares no espectro ELA - DFT (Renton et al., 2011; Van Mossevelde, van der Zee, Cruets, & Van Broeckhoven, 2017). Um recente estudo multicêntrico conduzido no Brasil (Cintra et al., 2018) identificou a expansão em 3,6% dos casos de ELAe e em 11,8% dos casos de ELAf. No mesmo estudo, a expansão *c9orf72* foi identificada em 17,6% dos casos de ELA-DFT esporádicos e em 50% dos casos de ELA-DFT com antecedente familiar de doença do neurônio motor.

1.1.3 Manifestações Clínicas e Critérios Diagnósticos

A ELA é caracterizada pela perda progressiva de neurônios motores no encéfalo e na medula espinal (van Es et al., 2017). Os neurônios motores são responsáveis por inervar a musculatura esquelética, e podem ser divididos em neurônios motores superiores (NMS) e neurônios motores inferiores (NMI). Os NMS têm origem no córtex pré-motor, e os NMI se originam no corno anterior da medula e nos núcleos dos nervos cranianos (Kanning, Kaplan, & Henderson, 2010).

A diversidade de sinais e sintomas de NMI e NMS contribui para a heterogeneidade da manifestação clínica da ELA. Sinais de acometimento de NMS incluem fraqueza, parestesia, espasticidade e hiperreflexia, podendo haver sinais patológicos, como sinal de Babinski. Sinais relacionados aos NMI incluem fraqueza, atrofia muscular, hiporreflexia, fasciculações e outros (van Es et al., 2017).

O início dos sintomas ocorre geralmente de forma focal e assimétrica (Kiernan et al., 2011), e pode ser apendicular (66% dos casos) ou bulbar (33% dos casos) (van Es et al., 2017). No início apendicular, o acometimento dos NMS e NMI começa nos membros e, no início bulbar, em territórios de inervação bulbar, como a língua (Kiernan et al., 2011; Van Es et al., 2017). Os sintomas bulbares incluem disartria, disfagia, dificuldade na mastigação e hipersalivação. O afeto pseudobulbar também pode ocorrer, sendo caracterizado como uma manifestação inapropriada e incontrolável do riso e do choro (Talbot et al., 2016). A ELA de início bulbar afeta mais as mulheres e é preditora de rápida progressão por envolver músculos

respiratórios (Salameh, Brown, & Berry, 2015). Os sintomas de envolvimento ventilatório incluem ortopneia, baixa qualidade de sono, e dispneia, além de esforço respiratório (Talbot et al., 2016). O diagnóstico clínico da ELA é atualmente realizado a partir dos Critérios de Awaji (quadro 1).

Quadro 1: Critérios de Awaji (de Carvalho et al., 2008)

ELA definida	Evidência clínica ou eletrofisiológica de sinais de degeneração de NMI e NMS na região bulbar e em pelo menos duas regiões da medula espinhal (cervical, torácica ou lombossacra), ou a presença de sinais de NMI e NMS em três regiões da medula espinhal.
ELA provável	Evidência clínica ou eletrofisiológica de degeneração de NMI e NMS em pelo menos duas regiões com algum sinal de NMS rostral (acima) aos sinais de NMI.
ELA possível	Evidência clínica ou eletrofisiológica de degeneração de NMI e NMS em apenas uma região, ou sinais de NMS isolados em duas ou mais regiões, ou sinal de NMI rostral (acima) aos sinais de NMS.

Alguns estudos sugerem uma média de 12 meses entre o surgimento dos primeiros sintomas e o diagnóstico da doença e que, em cerca de 30 a 50% dos casos, o paciente receberá pelo menos um diagnóstico incorreto (Salameh et al., 2015). Esses dados indicam que o diagnóstico da ELA é desafiador e ainda não existem testes que, de modo isolado, sejam capazes de diagnosticar definitivamente a doença (van Es et al., 2017).

1.1.4 Cognição na ELA

As informações científicas sobre as alterações cognitivas e comportamentais nos pacientes com ELA têm crescido substancialmente nos últimos anos (Al-Chalabi & Hardiman, 2013; Phukan et al., 2012; van Es et al., 2017). Estima-se que mais de 30% dos pacientes com

ELAe apresentam comprometimento cognitivo leve a moderado, e cerca de 15% preenchem critério diagnóstico para a demência frontotemporal variante comportamental (DFTvc) (Goldstein & Abrahams, 2013; Phukan et al., 2012). A apatia é a alteração comportamental mais comum, afetando mais de 30% dos pacientes (Lillo, Mioshi, Zoing, Kiernan, & Hodges, 2011; Radakovic et al., 2016).

O primeiro consenso a respeito das alterações cognitivas e comportamentais na ELA foi publicado em 2009 (Strong et al., 2009) e revisado em 2017 (Strong et al., 2017). Esse consenso consiste na seguinte categorização:

1) *ALS-cognitive impairment* (ALSci): evidência de disfunção executiva (incluindo cognição social), de linguagem, ou uma combinação dos dois. Disfunção executiva é definida como fluência verbal prejudicada (em teste adaptado) ou prejuízo em duas outras medidas não sobrepostas das funções executivas (que podem incluir cognição social).

2) *ALS-behavioural impairment* (ALSbi): O comprometimento comportamental é definido por meio da identificação da apatia com ou sem outra mudança de comportamento ou presença de dois ou mais dos seguintes sintomas comportamentais: a) desinibição, b) perda de simpatia e empatia, c) comportamento perseverante, estereotipado ou compulsivo, d) hiperoralidade/mudança de padrão alimentar, e) perda de *insight*, e f) sintomas psicóticos.

3) *ALS- cognitive and behavioural impairment* (ALSbci): combinação das características da ALSci e ALSbi.

4) *ALS-FTD (ELA-DFT)*: Diagnóstico de DFT, mais especificamente da sua variante comportamental, afasia progressiva primária ou demência semântica, concomitante ao diagnóstico de ELA, preenchendo os critérios recomendados para diagnóstico das duas enfermidades.

As alterações cognitivas, assim como as manifestações motoras, são heterogêneas (Goldstein & Abrahams, 2013; Strong et al., 2017) e, assim como o comprometimento motor, o desempenho cognitivo piora com o avançar da doença (Crockford et al., 2018). Sexo feminino, maior idade de início da doença e baixa escolaridade parecem aumentar o risco de comprometimento cognitivo (Flaherty et al., 2017; Montuschi et al., 2015). A presença de sintomas depressivos parece intensificar os déficits e alguns estudos (Carelli et al., 2018) mostraram correlação negativa entre as pontuações nas escalas de depressão e a dos testes cognitivos.

A alteração no teste de fluência verbal é considerada um marcador sensível de déficit cognitivo (Abrahams et al., 2000; Goldstein & Abrahams, 2013) e os domínios cognitivos mais frequentemente afetados são funções executivas, linguagem e cognição social (van der Hulst,

Bak, & Abrahams, 2015). O prejuízo na cognição social inclui processamento emocional alterado e capacidade reduzida de reconhecer emoções faciais, e ocorre principalmente em pacientes com diagnóstico concomitante de ELA e DFT (Girardi, MacPherson, & Abrahams, 2011; Savage et al., 2014), mas também em pacientes sem diagnóstico formal da associação ELA-DFT (Beeldman et al., 2018; Martins et al., 2019). Ainda não é um consenso se os déficits da cognição social são independentes da disfunção executiva (Girardi et al., 2011; van der Hulst et al., 2015).

O comprometimento da memória também é ocasionalmente detectado, mas raramente ocorre isoladamente (Strong et al., 2017; van Es et al., 2017). Os resultados dos estudos que avaliaram o desempenho em testes de memória episódica nesses pacientes são amplos e identificaram prejuízos na codificação (Mantovan et al., 2003), recordação imediata (Barulli et al., 2019), tardia (Phukan et al., 2012) e reconhecimento (Machts et al., 2014). Alguns estudos, contudo, mostraram memória de reconhecimento intacta (Hanagasi et al., 2002; Phukan et al., 2012).

Embora vários estudos tenham sugerido que o comprometimento da memória episódica é uma disfunção primária (Elamin et al., 2013; Raaphorst et al., 2015), outros consideram esse comprometimento secundário à disfunção executiva (Consonni et al., 2017; Machts et al., 2014; Mantovan et al., 2003). O comprometimento da memória na ELA pode envolver atrofia no hipocampo, conforme relatado em estudos neuropatológicos e de neuroimagem (Bede et al., 2013; Brettschneider et al., 2013) e também na conectividade funcional entre as regiões que compõem o circuito de Papez (Bueno et al., 2018). Embora o comprometimento isolado da memória não seja suficiente para caracterizar a *ALSci*, os déficits na memória podem ser problemáticos para os pacientes, particularmente para os mais idosos (Strong et al., 2017).

Beeldman et al. (2018) realizaram uma revisão sistemática e metanálise com o objetivo de demonstrar possíveis semelhanças do perfil cognitivo dos pacientes com ELA e DFTvc. Nas duas doenças, cognição social, memória verbal e fluência foram os domínios cognitivos mais afetados, sendo que os pacientes com DFT exibem prejuízos mais intensos do que os pacientes com ELA. Esses achados corroboram a hipótese de um contínuo cognitivo-comportamental abrangendo essas doenças.

Raríssimos estudos investigaram o comprometimento cognitivo na ELAf (de Alcantara, Cruzeiro, Franca, Camargos, & de Souza, 2019; Wicks et al., 2009). Até o momento, apenas um estudo (de Alcantara, Cruzeiro, França, Camargos, & de Souza, 2019) investigou as alterações cognitivas e comportamentais na ELA8. Comparados aos controles, os pacientes com ELA8 apresentaram déficits significativos nas medidas de flexibilidade e controle inibitório e

não diferiram dos controles nos escores de reconhecimento de emoções faciais. Transtornos comportamentais, como comportamentos estereotipados e motores, estavam presentes em mais de 30% dos pacientes. Estudos longitudinais a respeito do declínio cognitivo e comportamental na ELA8 ainda são escassos. Esse tipo de estudo é dificultado pela perda de acompanhamento devido à progressão dos sintomas motores dos pacientes (Beeldman et al., 2018).

1.2 Memória e Emoção

1.2.1 O Estudo da Memória Episódica

O termo memória no âmbito das ciências cognitivas refere-se aos processos pelos quais codificamos, armazenamos e evocamos informações. O filósofo alemão Hermann Ebbinghaus (1850-1909) foi o primeiro a demonstrar que era possível estudar experimentalmente os processos mnemônicos no século XIX. Durante as décadas de 1950 e 1960, os estudos em psicologia cognitiva propuseram três tipos gerais de memória: memória sensorial, memória de curta duração e memória de longa duração (Baddeley, Anderson & Eysenck, 2011, p.18). A memória episódica é uma memória de longa duração que diz respeito à capacidade de adquirir e evocar quando e onde um evento específico ocorreu. Segundo Tulving, a memória episódica está associada a situações em que revivemos algum aspecto do episódio original, tal como uma viagem mental no tempo. Essa capacidade de “viajar no tempo” envolve a consciência de que o evento recordado foi vivenciado em primeira pessoa (consciência auto-nóética) (Tulving, 2002).

Desde Ebbinghaus, a avaliação experimental da memória episódica tem sido realizada em duas fases distintas: a de estudo e a de teste. Na fase de estudo, também conhecida como fase de codificação, os estímulos (ex. lista de palavras, figuras ou vídeos) são apresentados ao participante em um contexto específico, geralmente no laboratório. Na fase de teste, o material codificado pode ser evocado a partir de medidas de recordação livre, recordação com pistas e reconhecimento. Nas tarefas de reconhecimento, largamente utilizadas, o participante é solicitado a discriminar estímulos vistos anteriormente na fase de estudo, chamados de “velhos”, dos estímulos apresentados na fase de teste, chamados de “novos” ou “distratores” (McKee & Squire, 1993). De acordo com a teoria da detecção de sinal (TDS) (Van Der Kellen et al., 2008), é possível identificar quatro possibilidades de resultados (acerto, omissão, rejeição correta e alarme falso) a partir do tipo de estímulo (velho/novo) e da resposta fornecida pelo participante:

- 1) Acerto: O estímulo “velho” é reconhecido na fase de teste;
- 2) Omissão: O estímulo “velho” não é reconhecido na fase de teste;
- 3) Rejeição correta: O estímulo “novo” não é reconhecido na fase de teste;
- 4) Alarme falso: O estímulo “novo” é reconhecido na fase de teste.

Segundo a Teoria do Processamento Duplo (TDS), amplamente apoiada por estudos comportamentais, neuropsicológicos e de neuroimagem, existem dois processos cognitivos subjacentes ao reconhecimento: a familiaridade e a recordação (Yonelinas, 1994). O processo de familiaridade refere-se a um sinal contínuo e relativamente rápido de memória induzido por um estímulo durante a fase de teste de forma que, quanto mais familiar for o estímulo, maior a probabilidade de ser reconhecido. O processo de recordação, por sua vez, diz respeito a uma recuperação vívida e consciente do estímulo e dos aspectos contextuais relacionados a ele. Por exemplo: ao ver uma pessoa em um restaurante, você poderá ter a impressão de já tê-la visto antes (familiaridade), mas também poderá reconhecê-la como sendo um primo distante ou um ex-colega da escola (recordação).

Estudos com eletroencefalografia que empregaram análises de potenciais relacionados ao evento sugerem que recordação e familiaridade podem ser dissociadas em termos de atividade neural, apoiando a TPD (Eichenbaum, Yonelinas, & Ranganath, 2007; Rugg & Curran, 2007). Esses estudos sugerem que o processo de familiaridade está associado ao maior recrutamento da região pré-frontal, enquanto o processo de recordação estaria associado a uma maior ativação das regiões centro-parietais.

A análise de desempenho em tarefas de reconhecimento realizada a partir da TDS abrange dois componentes: o componente mnésico, definido como a sensação de familiaridade que o estímulo armazenado produz na memória dos participantes, e o componente decisório, definido como um critério de reconhecimento abaixo do qual os estímulos serão rejeitados e acima do qual serão reconhecidos. O componente mnésico é calculado através da medida de sensibilidade d' e o componente decisório é calculado através da medida de especificidade C (Van Der Kellen et al., 2008).

1.2.2 A influência da Emoção na Memória

Squire & Kandel (2002) sugeriram que diversos fatores podem influenciar a quantidade e a qualidade da codificação das memórias episódicas, determinando a probabilidade de um estímulo percebido ser evocado. Nesse sentido, vários estudos têm demonstrado que eventos emocionais são melhor codificados e retidos do que eventos neutros (Kensinger & Corkin, 2003; LaBar & Cabeza, 2006; Talarico, LaBar, & Rubin, 2004).

Historicamente, muitas teorias foram elaboradas, tais como a de William James e Walter Cannon, para explicar o que são as emoções e de que maneira elas são geradas no nosso

organismo. Do ponto de vista biológico, as emoções podem ser definidas como um conjunto de reações químicas e neurais subjacentes à organização de certas respostas comportamentais básicas e necessárias à interação e sobrevivência dos animais (Lent, 2008, p. 254). Nas últimas décadas, a literatura sobre a emoção e seus efeitos na memória tem crescido consideravelmente (Kensinger & Corkin, 2003; Kensinger & Ford, 2020; LaBar & Cabeza, 2006).

As interações entre emoção e memória podem ocorrer em vários estágios do processamento da informação, desde a codificação inicial até a consolidação dos traços de memória para sua recuperação a longo prazo (LaBar & Cabeza, 2006). Os efeitos da emoção sobre a memória episódica têm sido demonstrados em uma série de estudos de memória autobiográfica (Ford, Addis, & Giovanello, 2012; Holland & Kensinger, 2010) e de tarefas de reconhecimento de palavras e figuras apresentadas em laboratório (Adelman & Estes, 2013; Balconi & Cobelli, 2015).

As pesquisas sobre emoção geralmente assumem que o espaço afetivo é analisado de acordo com duas dimensões ortogonais: valência e alerta (Lang, Greenwald, Bradley, & Hamm, 1993). O alerta é compreendido como a intensidade da ativação fisiológica e subjetiva da emoção, que pode variar de calmo a excitado, e a valência como uma dimensão que qualifica os estímulos emocionais em desprazerosos/negativos, neutros e prazerosos/positivos. Por exemplo, experiências sexuais podem ser consideradas positivas e muito alertantes, ao passo que assistir ao pôr do sol pode ser um evento positivo, mas pouco alertante. Em contrapartida, assistir a uma cena de mutilação é um evento negativo altamente alertante, enquanto visualizar um lugar sujo e malcuidado pode ser considerado um evento negativo pouco alertante. Embora os eventos emocionais que vivenciamos na vida cotidiana possam gerar alternâncias na valência e no alerta, em condições laboratoriais as influências destas dimensões podem ser distinguidas e sistematizadas.

O *International Affective Picture System* – IAPS (Ribeiro et al, 2004) é um banco de fotografias coloridas e de alta resolução bastante utilizado em tarefas de memória emocional por conseguir distinguir a influência da valência e do alerta, que são classificados em uma escala de 1 a 9. No geral, os estímulos que geram níveis baixos de valência são descritos como desprazerosos/negativos (1 a 4 pontos), níveis médios como neutros (4 a 6 pontos) e níveis altos como prazerosos/positivos (6 a 9). Já na dimensão alerta, os estímulos são descritos como pouco alertantes (1 a 4), médio alertantes (4 a 6) ou muito alertantes (6 a 9).

A maior parte das pesquisas nessa área investigou os efeitos do alerta sobre a memória episódica (Mather & Sutherland, 2011; Yonelinas & Ritchey, 2015). Durante os processos de codificação, estados muito alertantes (avaliados, por exemplo, pela condutância da pele e

frequência cardíaca) foram correlacionados com benefícios na memória de longo prazo (Abercrombie, Chambers, Greischar, & Monticelli, 2008; Gavazzeni, Andersson, Backman, Wiens, & Fischer, 2012), contrastando com uma curva mais acentuada de deterioração da recuperação de itens pouco alertantes em intervalos semelhantes (Sharot & Phelps, 2004; Yonelinas & Ritchey, 2015). Uma explicação proposta para essa observação é que estímulos altamente alertantes geralmente atraem mais recursos atencionais e são processados mais automaticamente (Schmidt, Belopolsky, & Theeuwes, 2015). Um estudo publicado por Kensinger and Corkin (2003) mostrou que, em tarefas de codificação que envolviam atenção dividida, estímulos mais alertantes eram mais facilmente recordados quando comparados com estímulos pouco alertantes de valência positiva ou negativa. Nessa mesma linha, alguns estudos de processamento de palavras emocionais sugeriram que os efeitos da excitação podem servir como um “sistema de alerta” que precede a avaliação de valência (Jhean-Larose, Leveau, & Denhiere, 2014).

Pesquisas de neuroimagem sugerem que a recordação bem-sucedida de eventos altamente alertantes é associada a um maior engajamento da amígdala e suas correlações com o hipocampo durante a fase de codificação (Fastenrath et al., 2014; Kensinger & Corkin, 2004). Esses estudos também demonstraram que a atividade da amígdala é maior durante o processamento de estímulos alertantes que são posteriormente lembrados do que durante o processamento daqueles que serão esquecidos (LaBar & Cabeza, 2006).

No que tange à valência, muitos estudos demonstram que não é apenas a magnitude da mudança que importa, mas também a direção da mudança. Isso significa que os efeitos mnemônicos da valência dependem de a mudança ser na direção da agradabilidade ou da desagradabilidade (Kensinger & Kark, 2018). Nesse sentido, eventos negativos são lembrados frequentemente com uma maior vivacidade subjetiva do que eventos positivos, enquanto eventos positivos são frequentemente associados com uma sensação de familiaridade (Ochsner, 2000). Uma explicação possível para essa diferença é que lembrar-se de uma experiência negativa pode ser relevante para a sobrevivência e manutenção do bem-estar, uma vez que “reviver” um evento negativo pode ajudar a pessoa a evitar que o mesmo evento ocorra novamente (LeDoux, 1996).

A valência negativa demonstrou melhorar a codificação, armazenamento e evocação dos eventos e dos detalhes sensoriais associados a eles (Kensinger & Schacter, 2007). A literatura sugere que a valência negativa pode melhorar tanto a maneira como os córtices sensoriais são incorporados nas redes de memória emocional no momento da codificação como

também o grau em que as regiões sensoriais são reativadas no momento da recuperação da informação (Keightley, Chiew, Anderson, & Grady, 2011; Kensinger & Schacter, 2007).

O aumento do envolvimento de processos sensoriais para estímulos negativos é geralmente consistente com as evidências de que a valência negativa leva a efeitos de captura atencional mais fortes do que a valência positiva, mesmo quando estímulos negativos e positivos são comparados em termos de alerta e complexidade visual (Simola, Torniainen, Moisala, Kivikangas, & Krause, 2013).

Essas diferenças nos perfis neurais de estímulos de valência positiva e negativa, assim como os estímulos que variam em alerta, incluem diferenças na conectividade da amígdala (Beyeler et al., 2016). A conectividade entre a amígdala e regiões de processamento sensorial aumenta durante a codificação bem-sucedida de estímulos negativos altamente alertantes, mas diminui durante a codificação bem sucedida de estímulos positivos igualmente alertantes (Mickley Steinmetz, Addis, & Kensinger, 2010). Por outro lado, a codificação bem-sucedida de itens positivos está frequentemente associada a um maior recrutamento das regiões medial e lateral do córtex pré-frontal e de regiões parietais do que itens negativos (Balconi & Cobelli, 2015; Kensinger, 2009).

É importante mencionar que, embora estímulos emocionais resultem em aumento no desempenho em testes de memória episódica, existem evidências de que estímulos emocionais, particularmente os negativos, têm maior probabilidade de serem falsamente reconhecidos do que estímulos neutros (Windmann & Kruger, 1998; Windmann & Kutas, 2001). Alguns estudos sugerem que o julgamento de confiança na memória, compreendido como um recurso metacognitivo utilizado para determinar a capacidade do indivíduo de refletir sobre a precisão do seu próprio julgamento (Mole, Jersakova, Kountouriotis, Moulin, & Wilkie, 2018), é significativamente mais alto para as memórias emocionais, e diminui com o tempo para memórias cotidianas neutras (Talarico et al., 2004). Em outras palavras, as pessoas tendem a ter excesso de confiança na precisão de suas memórias emocionais.

Em síntese, esses achados evidenciam o papel da amígdala na recordação de estímulos mais alertantes, especialmente os de valência negativa, enquanto os circuitos frontais e parietais estariam mais associados à recordação de estímulos de valência positiva.

1.3 Memória Emocional na Esclerose Lateral Amiotrófica

A literatura sobre a memória emocional na ELA é limitada e os resultados são divergentes. O primeiro estudo (Papps, Abrahams, Wicks, Leigh, & Goldstein, 2005) que avaliou o processamento emocional e memória para palavras emocionais em pacientes com ELA mostrou que os pacientes com ELA não apresentaram prejuízo em relação ao reconhecimento de emoções faciais, avaliado pela Tarefa de Reconhecimento de Emoções Faciais, quando comparados aos controles, mas apresentaram falha seletiva em demonstrar o padrão esperado de aumento do desempenho da memória de reconhecimento para palavras emocionais em comparação com palavras neutras. Este estudo corrobora os achados de Brierley, Medford, Shaw, and David (2004) de que diferentes sistemas de processamento podem apoiar a percepção de expressões emocionais e a memória emocional.

No estudo de Palmieri et al. (2010), foram utilizadas medidas comportamentais e de ressonância magnética durante uma tarefa de reconhecimento de palavras neutras e emocionais. Os pacientes com ELA não apresentaram uma vantagem mnemônica para estímulos de conteúdo emocional, semelhante ao que foi reportado por Papps et al. (2005). Os resultados da ressonância magnética funcional mostraram que os controles tiveram maior ativação no giro frontal médio direito durante a seleção de palavras desagradáveis do que neutras, e uma maior ativação principalmente nas áreas cerebrais do lado direito durante a tarefa de reconhecimento emocional. Por outro lado, os pacientes com ELA mostraram um aumento geral na ativação do hemisfério esquerdo e redução da ativação no hemisfério direito em ambas as tarefas emocionais. Essa lateralização pode indicar alterações cognitivas ou neuroplásticas compensatórias.

O estudo publicado por Cuddy, Papps, Thambisetty, Leigh, and Goldstein (2012) avaliou o reconhecimento de material emocional e neutro em duas tarefas. Na primeira, denominada Sentenças de Brierley-Medford (Brierley et al., 2004), os participantes tinham que ler em voz alta 42 frases nas quais o tom emocional era manipulado pela inclusão de uma palavra-alvo emocional ou neutra. A memória de reconhecimento para as palavras-alvo era testada após um intervalo de 30 minutos. Na segunda tarefa, o teste Palavras de Phelps (Phelps, LaBar, & Spencer, 1997), os participantes eram apresentados a 27 palavras de valência positiva, negativa e neutra e eram solicitados a classificar a valência emocional das palavras em uma escala de 5 pontos, variando de "muito negativo" para "muito positivo". A classificação era seguida por um teste de recordar livre após 5 minutos. No que diz respeito ao processamento emocional, pacientes com ELA produziram classificações significativamente mais fortes de

valência para palavras positivas do que para palavras negativas. A atribuição mais alta de valência às palavras foi associada a uma melhor recordação no grupo controle, mas não em pacientes com ELA. Contudo, ambos os grupos demonstraram o efeito esperado de aumento de desempenho de memória para itens emocionais.

O estudo de Lule et al. (2005) avaliou pacientes com ELA em estágio inicial em uma tarefa de atribuição de valência e alerta a estímulos do IAPS. Em relação ao alerta, os resultados foram contraintuitivos: imagens neutras foram classificados como mais alertantes ao passo que imagens muito alertantes, particularmente as com um componente erótico, foram avaliadas como menos alertantes pelos pacientes quando comparados aos controles, sugerindo uma falha no processamento do alerta na ELA. Essa falha pode estar associada ao comprometimento na amígdala em pacientes com ELA (Pinkhardt, van Elst, Ludolph, & Kassubek, 2006), região importante para o processamento do alerta. Vale ressaltar que essas mudanças no processamento emocional não estavam relacionadas à depressão ou disfunção do lobo frontal.

As descobertas recentes de Crespi et al. (2016) em um estudo com pacientes com ELA sem comprometimento cognitivo sugerem uma explicação estrutural para a diversidade dos resultados. Este estudo é a primeira análise de conectividade da substância branca na ELA em relação ao processamento emocional. Os achados indicam comprometimento dos tratos de fibras comissurais frontais e das vias associativas fronto-límbicas. A diminuição da integridade microestrutural ao longo das conexões comissurais anteriores pode interferir na cooperação inter-hemisférica mediada por conexões do sistema límbico, que é fundamental para o processamento da valência afetiva de estímulos sociais. Além disso, esses resultados sugerem que o comprometimento no processamento emocional pode ocorrer mesmo na ausência de déficits em outros domínios cognitivos, contrastando a hipótese de que déficits de cognição social em pacientes com ELA cognitivamente saudáveis são decorrentes da disfunção executiva (Watermeyer et al., 2015).

A relação entre cognição social e funções executivas na ELA também foi discutida em uma meta-análise (Aho-Ozhan et al., 2016), e os resultados mostraram que os pacientes com ELA tiveram um desempenho significativamente inferior aos controles saudáveis em tarefas de reconhecimento de emoções faciais. Embora a disfunção executiva tenha sido significativamente associada a déficits de cognição social, houve um subgrupo de pacientes com ELA caracterizado por comprometimento na cognição social sem disfunção executiva. Nesse sentido, é importante observar que a disfunção executiva e déficits de cognição social podem se sobrepor apenas parcialmente na ELA.

As descobertas atuais, embora em direções nem sempre convergentes, levantam uma série de questões relacionadas ao funcionamento da memória emocional na ELA. Os estudos demonstraram que a falha no processamento da valência e alerta pode influenciar a evocação de estímulos emocionais. Como descrito acima, o processamento da valência positiva e negativa está relacionado à ativação de circuitos neurais diferentes. Contudo, nenhum estudo até o momento comparou a memória para imagens emocionais que diferissem apenas em valência na ELA, tampouco comparou o desempenho nesse domínio entre pacientes com ELAe e ELA8. Nesse sentido, este estudo pode ajudar a desenvolver testes de detecção de disfunção da memória emocional nesses pacientes, contribuindo para o auxílio nas orientações assistenciais e para uma melhor compreensão da heterogeneidade clínica da doença.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral:

- Investigar o reconhecimento de memórias de conteúdo emocional em indivíduos com ELAe e ELA8.

2.1.2 Objetivos Específicos:

- Investigar se a memória de reconhecimento é afetada pela valência emocional dos estímulos nos grupos ELAe e ELA8;
- Avaliar e comparar o desempenho em testes de cognição geral, funções executivas e reconhecimento de faces emocionais entre os grupos ELAe e ELA8
- Avaliar a relação entre déficits executivos e a memória de reconhecimento para imagens emocionais de valência positiva e negativa entre os grupos ELAe e ELA8;

2.2 Hipóteses:

- A memória de reconhecimento será mais afetada pela valência positiva do que pela valência negativa dos estímulos nos grupos ELAe e ELA8, visto que a recordação de estímulos de valência positiva depende da ativação do córtex pré-frontal, região que pode estar comprometida nessas doenças.
- O grupo ELAe terá mais déficits executivos e de cognição geral do que o grupo ELA8.
- O grupo ELAe terá pior desempenho no reconhecimento de faces emocionais do que o grupo ELA8.
- O comprometimento no reconhecimento de imagens emocionais terá uma correlação positiva e significativa com déficits executivos em ambos grupos clínicos ELAe e ELA8.

3.MÉTODO

3.1 Populações do Estudo

O presente estudo foi realizado no Ambulatório de Doenças Neuromusculares, integrante do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e no Hospital Universitário da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora. Os grupos clínicos foram constituídos por pacientes diagnosticados com ELAe e ELA8 e o grupo Controle (CTR) foi formado por adultos saudáveis.

A coleta de dados foi realizada entre setembro de 2018 a janeiro de 2020. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (CAAE: 17850513.2.00005149).

Os pacientes com ELAe receberam diagnóstico de ELA definida, provável ou possível pelos critérios de *Awaji* (De Carvalho et al., 2008). Os pacientes com ELA8 tinham história e quadro clínicos compatíveis com o fenótipo típico da doença. É importante mencionar que alguns pacientes com ELA8 não tiveram diagnóstico molecular da mutação *VAPB* até o momento do estudo, mas o fenótipo e histórico familiar corroboraram o diagnóstico. Os critérios de exclusão para os grupos clínicos foram: a) História atual ou pregressa de outra doença neurológica ou psiquiátrica, b) Analfabetismo, c) Distúrbios visuais não corrigidos, d) Disartria grave e e) Insuficiência respiratória requerendo ventilação assistida.

Os participantes do grupo controle foram selecionados por uma amostra não probabilística por conveniência. Os critérios de exclusão para esse grupo foram: a) Pontuar igual ou acima de 8 na Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão b) Pontuar abaixo do esperado para a escolaridade no Mini Exame do Estado Mental, c) História atual ou pregressa de transtorno neuropsiquiátrico, d) Distúrbios visuais não corrigidos.

3.2 Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi composta por uma tarefa experimental de reconhecimento de imagens emocionais, a qual será melhor explorada na próxima seção, e pelos seguintes instrumentos: a) Mini Exame do Estado Mental (MEEM), b) Versão brasileira e revisada da Addenbrooke's Cognitive Examination (ACE-R), c) Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS), d) Escala de Avaliação Funcional e e) Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais (FERT).

a) O MEEM (Brucki, Nitrini, Caramelli, Bertolucci, & Okamoto, 2003) é um instrumento de rastreio de comprometimento cognitivo que está inserido na ACE-R. Esse teste avalia orientação temporal, orientação espacial, atenção, memória, linguagem, habilidades visuais e construtivas. A pontuação pode variar de 0 a 30 pontos e quanto maior a pontuação, melhor o estado cognitivo do participante.

b) A ACE-R é uma bateria altamente sensível e específica para o rastreio de demência leve. Os domínios avaliados são: Atenção e orientação, memória, fluência, linguagem e habilidades visuoespaciais. No domínio atenção e orientação, avalia-se a orientação espacial e temporal, o registro de três palavras e a subtração de setes seriadamente. No domínio memória, avalia-se a recordação das palavras do registro, a memória anterógrada de um nome e endereço, a memória retrógrada para conhecimentos de mundo, recordação e reconhecimento para o nome e endereço. No domínio fluência, avalia-se a quantidade de palavras evocadas em um minuto começando com a letra P (fluência fonêmica) e o maior número de animais começando com qualquer letra (fluência semântica). O escore de fluência será utilizado como uma medida de desempenho de funções executivas entre grupos. No domínio linguagem, avalia-se compreensão, escrita, repetição, nomeação, compreensão e leitura. No domínio habilidades visuoespaciais, avalia-se o desenho de um pentágono, de um cubo e de um relógio, bem como a contagem de pontos sem apontá-los e a identificação de quatro letras. A pontuação da ACE varia de 0 a 100 (Carvalho & Caramelli, 2007).

c) A HADS é um instrumento para avaliar sintomas de ansiedade e depressão validado para a população brasileira (Botega, Bio, Zomignani, Garcia, & Pereira, 1995). O instrumento é composto por 14 itens, sendo 7 itens para depressão e 7 itens para ansiedade. As opções de respostas estão no formato múltipla escolha e variam de 0 a 3 numa escala de intensidade, com pontuação total de 21 pontos por sintoma e 42 pontos totais. O ponto de corte de >8 é proposto como indicativo de humor alterado.

d) A escala de Avaliação Funcional (Guedes, Pereira, Pavan, & Valerio, 2010) versão traduzida e validada para o português da ALS Functional Rating Scale Revised, é composta por 12 itens: fala, salivação, deglutição, escrita, manipulação de alimentos, vestuário e higiene, virar na cama e ajustar a roupa de cama, andar, subir escadas, dispneia, ortopneia e insuficiência respiratória. Cada item tem 5 opções de resposta numeradas de 0 a 4. Os escores variam de 0 (incapacidade completa) a 48 (normal).

e) A FERT foi desenvolvida para avaliar o julgamento da expressão emocional em faces humanas. O teste contém 35 faces que expressam emoções de alegria, surpresa, nojo, medo, raiva, tristeza e neutro. O participante tem acesso a uma folha com as sete emoções descritas e tempo livre para responder verbalmente qual delas determinada face está expressando (de Souza et al., 2018).

3.2.1 Tarefa Experimental de Memória Emocional

A tarefa experimental teve um delineamento fatorial misto 3 x 2 x 2, no qual as variáveis independentes foram: grupos (ELAe, ELA8 e Controles) x valência (positiva e negativa). As variáveis dependentes foram o desempenho de cada grupo na tarefa de reconhecimento de acordo com a valência das imagens, assim como o nível de confiança em suas respostas.

Para o presente estudo, 70 fotografias do IAPS (Ribeiro et al, 2004) foram selecionadas e agrupadas em cinco categorias emocionais distintas, contendo 14 figuras em cada. A categoria 1 foi composta por imagens de valência negativa/alerta alto, a categoria 2 com imagens de valência negativa/alerta médio, a categoria 3 com imagens de valência neutra/alerta médio, a categoria 4 com imagens de valência positiva/alerta alto e a categoria 5 com imagens valência positiva/alerta médio. Contudo, para alcançar maior poder estatístico, optou-se por colapsar as categorias 1 e 2 (transformando-as em uma categoria com 28 imagens com valência negativa/alerta de médio a alto) e as categorias 4 e 5 (transformando-as em uma categoria com 28 imagens com valência positiva/alerta de médio a alto). A valência neutra/alerta médio foi retirada da análise por diferir estatisticamente tanto em alerta quanto em valência quando comparada às demais categorias. Tais diferenças seriam um fator de confusão na interpretação dos resultados, uma vez que não seria possível inferir se o alerta ou a valência foram as causadoras das possíveis diferenças entre as variáveis. Os índices médios e valores mínimos e máximos de valência e alerta das duas categorias emocionais podem ser visualizados na Tabela 1.

Tabela 1

Média, desvio padrão e mínimo e máximo da valência e alerta nas categorias de imagens emocionais

Categorias emocionais	Valência		Alerta	
	Média(dp)	Mín/Max	Média(dp)	Mín/Max
Valência negativa/alerta médio a alto (N=28)	2,50 (0,60)	1,51/3,81	6,43 (0,57)	5,64/8,7
Valência positiva/alerta médio a alto (N=28)	7,32 (0,86)	5,43/8,20	6,20 (0,59)	5,16/7,15

Para verificar possíveis diferenças no desempenho produzidas pela valência e alerta das imagens, os valores de valência e alerta das novas categorias emocionais 1 e 2 foram comparados através do Teste de Mann-Whitney. Essa análise demonstrou que as categorias diferem estatisticamente em valência ($p < 0,005$), mas não diferem em alerta ($p = 0,685$).

3.2.2. Procedimentos

Todos os participantes foram submetidos à avaliação neuropsicológica individual com avaliadores devidamente treinados. A avaliação ocorreu em uma sala com luminosidade adequada e sem ruídos. O tempo médio de duração da aplicação dos instrumentos padronizados e da tarefa experimental foi 1h e 20 minutos.

A tarefa experimental de memória de reconhecimento emocional foi realizada em duas etapas, logo após a aplicação dos instrumentos padronizados descritos anteriormente. Na primeira etapa, denominada de etapa de codificação, 35 imagens pertencentes às cinco categorias emocionais foram apresentadas no centro da tela do computador, sobre um fundo preto, e em ordem aleatória de apresentação. Cada imagem era apresentada individualmente por 1 segundo, sendo que após a apresentação de cada imagem, havia um intervalo de 500 ms durante o qual a tela do computador ficava em branco. Este intervalo era imediatamente seguido pela apresentação da próxima imagem. A tarefa dos participantes nesta fase era simplesmente prestar atenção nas fotografias apresentadas.

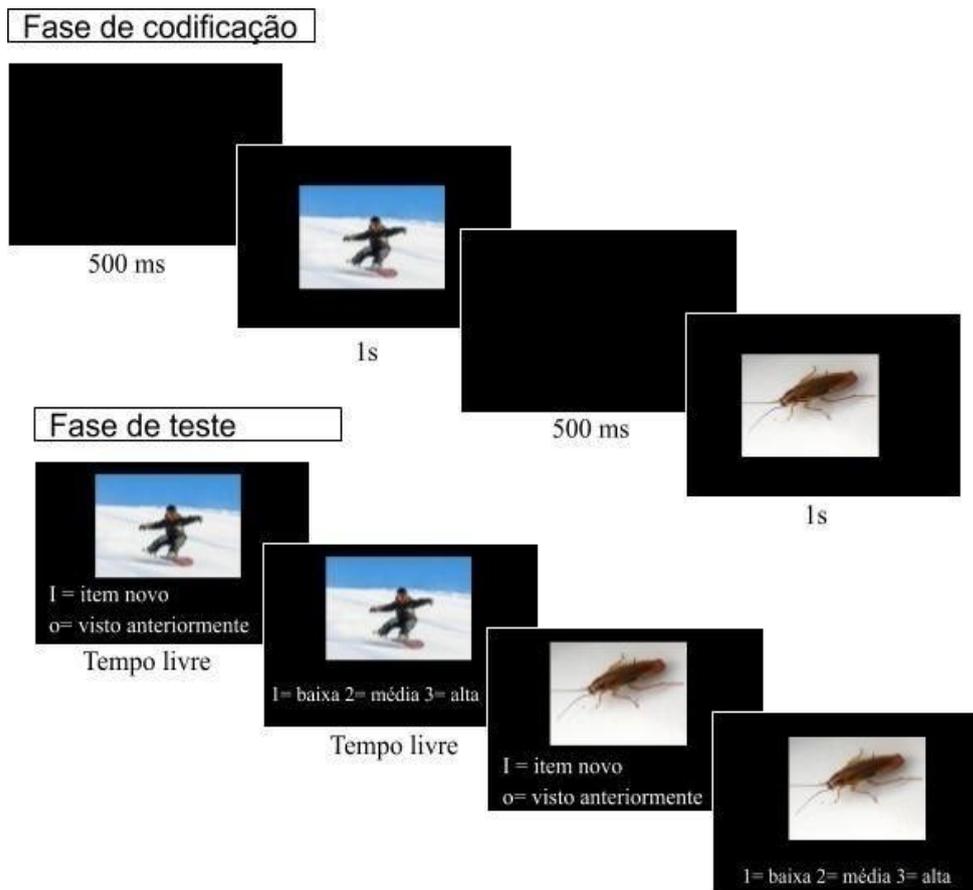


Figura 1. Na etapa de codificação, cada imagem era apresentada individualmente no centro da tela do computador por 1 segundo, período durante o qual os participantes deveriam prestar atenção em cada uma delas. Após a apresentação de cada imagem, a tela do computador ficava em branco por 500 ms, tempo após o qual a próxima figura era apresentada. Na fase de teste, as imagens que haviam sido apresentadas na etapa de codificação eram reapresentadas em meio a imagens novas, não apresentadas na etapa de codificação. Os participantes reportavam se a imagem havia sido vista na etapa anterior ou se era nova, e em seguida reportava o grau de confiança em suas respostas verbalmente, em uma escala de 1 a 3, sendo 3 = confiança alta, 2 = confiança moderada e 1 = confiança baixa.

A segunda etapa, denominada de etapa de teste, era iniciada imediatamente após a etapa de codificação. Nesta etapa, as 35 imagens apresentadas na etapa anterior eram reapresentadas em meio a 35 novas imagens, em ordem aleatória de apresentação. A tarefa do participante neste momento era julgar se a imagem havia sido vista na etapa anterior (“sim”) ou se estava sendo vista pela primeira vez (“não”) e o experimentador utilizava as teclas numéricas “o” e “i”

do computador para registrar essas respostas, respectivamente. Imediatamente após cada julgamento, realizado em tempo livre, o indivíduo aferia seu nível de confiança em cada resposta, utilizando para isso uma escala de 1 a 3 pontos. Utilizou-se o programa Psychopy para programar a tarefa.

3.3 Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com o software *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)*. A análise estatística descritiva foi utilizada para caracterizar a amostra quanto às variáveis sócio-demográficas (sexo, idade e escolaridade) e clínicas (tempo de diagnóstico e resultados da avaliação neuropsicológica). O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para determinar a normalidade dos dados em cada instrumento. Utilizou-se teste ANOVA, Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para a comparação intergrupos e o Teste de Wilcoxon para comparação intragrupos, de acordo com a natureza do dado. Os testes *post-hoc* foram Bonferroni (paramétrico) e Dunn's (não-paramétrico). As correlações foram analisadas pelo teste de Spearman, visto que se compararam variáveis de distribuições diferentes, requerendo análise correlacional não paramétrica. A força das correlações foi entendida nos seguintes parâmetros: Correlação fraca: ρ menor que 0,3; Correlação moderada: ρ entre 0,3 e 0,6; Correlação forte: ρ acima de 0,7 (Dancey & Reidy, 2005).

Em relação à tarefa experimental, foram utilizadas as medidas de desempenho (d') e critério (C) da teoria da detecção de sinal para avaliar o desempenho dos participantes no que tange ao reconhecimento das figuras emocionais.

4. RESULTADOS

Esta seção apresentará a caracterização dos grupos amostrais, os resultados da avaliação neuropsicológica e da tarefa experimental de memória emocional, respectivamente. A escolha dos testes estatísticos adequado seguiu a distribuição dos dados avaliada pelo teste de normalidade (Shapiro-Wilk) disponível no Anexo 1.

4.1 Caracterização dos Grupos Amostrais

A Tabela 2 apresenta a caracterização da amostra por sexo, idade, anos de escolaridade, tempo médio de diagnóstico em meses, capacidade funcional (avaliada pela escala funcional ALSFRS) e sintomas de ansiedade e depressão (avaliados pela escala HADS). Os grupos clínicos (ELA8 e ELAe) foram pareados por tempo médio de diagnóstico em meses e em capacidade funcional. Todos os grupos foram pareados por idade e escolaridade.

Tabela 2

Caracterização da amostra e comparação de grupos

Características da amostra	Médias (Desvios Padrão) por grupo			Comparação de grupos (valor de p)
	CTR	ELA8	ELAe	
N	20 (11 fem.)	20 (7 fem.)	20 (12 fem.)	N/A
Idade	56,85 (9,03)	51,45 (8,48)	55,45 (9,74)	0,130 ¹
Escolaridade	10,75 (3,93)	8,55 (4,29)	8,75 (4,52)	0,197 ¹
Tempo de diagnóstico (meses)	N/A	42,6 (49,09)	31,95 (46,7)	0,755 ²
Escala funcional (ALSFRS)	N/A	37,15 (7,56)	36,15 (6,79)	0,456 ²
Sintomas de ansiedade (HADS)	4 (1,77)	8,63 (3,75)	6,65 (3,88)	<0,001 ^{3*}
Sintomas de depressão (HADS)	1,85 (1,98)	5,68 (4,09)	5,65 (3,57)	<0,001 ^{1*}

* Significância < 0,05

¹: Kruskal-Wallis

²: Mann-Whitney

³: ANOVA

ELA8: ELA familiar tipo 8;

ELAe: ELA esporádica;

CTR: Grupo Controle;

Fem. = participantes do sexo feminino

Como pode ser observado na Tabela 2, os grupos ELA8, ELAe e CTR diferiram nos sintomas de ansiedade e depressão. As análises *post-hoc* (Bonferroni para sintomas de ansiedade e Dunn's para sintomas de depressão) demonstraram que os grupos ELA8 e ELAe tiveram mais sintomas de ansiedade ($p < 0,001$ e $p = 0,04$, respectivamente) e de depressão ($p < 0,001$) do que os controles, mas aparentemente não diferiram entre si ($p = 0,455$ para sintomas de ansiedade e $p = 1$ para sintomas de depressão). É importante observar que apenas o grupo ELA8 apresentou uma pontuação média de ansiedade clinicamente relevante, enquanto os grupos ELAe e CTR tiveram pontuação abaixo do ponto de corte para ansiedade e depressão proposto pelos autores da escala (Botega et al., 1995).

4.2 Resultados da Avaliação Neuropsicológica

Os resultados da avaliação neuropsicológica por grupo e a comparação de grupos estão dispostos na Tabela 3.

Tabela 3

Resultados dos testes MMSE Total, fluência (ACE-R) e ACE-R Total

Testes	Médias (Desvios Padrão) por grupo			Comparação de grupos (valor de p)
	CTR	ELA8	ELAe	
MMSE Total	28,4 (0,68)	24,85 (2,39)	25,65 (2,79)	< 0,001 ^{1*}
Fluência ACE	11,45 (1,73)	10,3 (1,83)	7,8 (3,72)	< 0,03 ^{2*}
ACE-R Total	88,35 (6,23)	78,45 (8,69)	73,95 (14,33)	< 0,001 ^{2*}

* Significância < 0,05

¹: Kruskal-Wallis

²: ANOVA

ELA8: ELA familiar tipo 8;

ELAe: ELA esporádica;

CTR: Grupo Controle

As comparações de grupos apresentadas na tabela 3 sinalizam diferenças de desempenho em todos os testes neuropsicológicos. As análises *post hoc* (Bonferroni para MMSE Total e Dunn's para fluência e ACE-R Total) foram realizadas para explicar essas diferenças e estão disponíveis na tabela 4.

Tabela 4

Comparação dos testes MMSE Total, fluência (ACE-R) e ACE-R Total por grupo (testes post-hoc).

Comparação de grupos			
Testes	ELAe x ELA8	ELAe x CTR	ELA8 x CTR
MMSE Total	0,739	0,001*	<0,001*
Fluência ACE	0,239	0,002*	0,284
ACE-R Total	1	0,001*	0,008*

* Significância: <0,05

ELA8: ELA familiar tipo 8;

ELAe: ELA esporádica;

CTR: Grupo Controle

As análises descritas na Tabela 4 demonstraram que os grupos ELA8 e ELAe tiveram desempenho médio significativamente inferior aos controles no MMSE Total e na ACE-R Total. Contudo, no domínio fluência, apenas o grupo de ELAe teve desempenho significativamente pior do que os controles. O desempenho médio dos grupos clínicos aparentemente não diferiu entre si nesses testes.

Para avaliar possíveis diferenças entre os grupos no que tange a percepção de expressões faciais emocionais, os resultados médios e estatístico para cada expressão emocional do teste

Reconhecimento de Faces Emocionais (FERT) foram comparados entre os grupos e estão expostos na tabela 5.

Tabela 5

Resultados do teste de Reconhecimento de Faces Emocionais (FERT)

Emoções	Médias (Desvios-Padrão) por grupo			Comparação de grupos (valor de p)
	CTR	ELA8	ELAE	
Alegria	4,95 (0,22)	4,89 (0,31)	5 (0)	0,333 ¹
Surpresa	4,75 (0,55)	4,42 (0,69)	3,8 (1,57)	0,045 ^{1*}
Nojo	4,05 (0,82)	3,36 (1,49)	4,35 (0,74)	0,057 ¹
Medo	2,10 (1,37)	1,78 (1,39)	1,70 (1,21)	0,681 ¹
Raiva	3,75 (0,71)	3,52 (0,90)	3,25 (1,51)	0,680 ¹
Tristeza	3,75 (0,96)	3,31 (0,82)	3,35 (1,38)	0,393 ¹
Neutro	4,75 (0,55)	4,36 (0,95)	4 (1,41)	0,146 ¹
FERT Total	28,10 (2,29)	25,68 (3,68)	25,45 (5,27)	0,073 ²

* Significância: <0,05

¹: Kruskal-Wallis

²: ANOVA

ELA8: ELA familiar tipo 8;

ELAE: ELA esporádica;

CTR: Grupo Controle

Como pode ser observado na Tabela 5, somente a expressão emocional surpresa produziu diferença no desempenho médio dos grupos. A análise *post-hoc* demonstrou que este resultado estatístico significativo foi causado por diferenças entre o desempenho do grupo ELAE e CTR ($p = 0,042$). O grupo ELAE apresentou desempenho numericamente mais baixo do que os outros dois grupos, diferença que atingiu significância estatística quando comparado ao grupo CTR. As outras comparações *post-hoc* de dados pareados não indicaram significância estatística (ELAE vs. ELA8, $p = 1$; ELA8 vs. CTR, $p=0,357$).

4.3 Resultados da Tarefa Experimental de Memória Emocional

Com o intuito de responder a questão inerente ao objetivo principal do presente trabalho, foi conduzida uma análise contemplando o conjunto de dados produzidos pela tarefa de memória emocional referente ao desempenho (d'), ao critério ou viés de resposta adotado pelos participantes (avaliados pelo índice C) e dados referentes a confiança nas respostas ao teste de memória (confiança nos acertos e rejeições corretas).

A Tabela 6 apresenta as médias e desvios-padrão para esse conjunto de dados produzidos pela tarefa de memória emocional e a Tabela 7 mostra as comparações de grupos para esse conjunto. Vale ressaltar que dois participantes (1 do grupo ELA8 e 1 do grupo controle) foram retirados das análises por terem apresentado efeito de chão na tarefa. A escolha do teste estatístico adequado seguiu a distribuição dos dados avaliada pelo teste de normalidade (Shapiro-Wilk) disponível no Anexo 1.

Tabela 6

Médias e Desvio Padrão das medidas de desempenho (d' e C) e confiança para as categorias emocionais de valência positiva e negativa

Conjunto de dados	Valência Positiva			Valência Negativa		
	CTR	ELA8	ELAE	CTR	ELA8	ELAE
d'	2,91 (0,93)	1,99 (0,99)	1,98 (0,83)	3,07 (0,81)	2,41 (1,83)	2,68 (1,11)
Critério	0,004 (0,51)	-0,05 (0,47)	0,13 (0,52)	-0,02 (0,45)	0,06 (0,49)	0,21 (0,34)
Confiança (Acertos)	2,91 (0,12)	2,82 (0,24)	2,89 (0,11)	2,94 (0,09)	2,85 (0,22)	2,90 (0,13)
Confiança (Rejeições Corretas)	2,66 (0,30)	2,47 (0,57)	2,52 (0,43)	2,71 (0,34)	2,48(0,62)	2,58 (0,45)

ELA8: ELA familiar tipo 8;

ELAE: ELA esporádica;

CTR: Grupo Controle

Tabela 7

Comparação dos grupos CTRxELA8xELAE para os dados da tarefa de memória emocional

Conjunto de dados	Comparação dos grupos CTRxELA8xELAE	
	Valência positiva	Valência Negativa
d'	0,005 ^{1*}	0,259 ¹
Critério	0,507 ²	0,238 ²
Confiança (Acertos)	0,471 ¹	0,217 ¹
Confiança (Rejeições Corretas)	0,741 ¹	0,778 ¹

* Significância: <0,05

¹: Kruskal-Wallis

²: ANOVA

ELA8: ELA familiar tipo 8;

ELAE: ELA esporádica;

CTR: Grupo Controle

O desempenho (d') no reconhecimento de itens de valência positiva divergiu significativamente entre os grupos, como pode ser observado na Tabela 7. As análises *post-hoc* demonstraram que esta diferença significativa foi causada por diferenças entre o desempenho do grupo ELAE e CTR ($p = 0,023$) e do grupo ELA8 e CTR ($p=0,010$). Não houve diferenças significativas entre os grupos ELAE e ELA8 ($p=0,694$). As diferenças encontradas indicam que os grupos ELAE e ELA8 apresentaram um desempenho de memória prejudicado para itens positivos em comparação com o grupo controle (ver tabela 6).

No que se refere ao desempenho no reconhecimento de itens de valência negativa, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos, sugerindo a ausência de prejuízos no reconhecimento de imagens emocionalmente negativas pelos grupos ELAE e ELA8 em relação ao grupo controle (ver tabelas 6 e 7). Como pode também ser observado nestas tabelas, não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos para os parâmetros referentes a viés de resposta e confiança, tanto para os itens de valência positiva como para os itens de valência negativa.

As diferenças entre os grupos quanto ao desempenho no reconhecimento de imagens positivas, apresentadas acima, são corroboradas por análises intragrupos. Para esta análise, utilizou-se o teste não paramétrico de Wilcoxon, e os resultados demonstraram que os grupos ELA8 e ELAe apresentaram um desempenho significativamente pior no reconhecimento de imagens positivas em comparação com imagens negativas ($p=0,022$, $p= 0,001$, respectivamente). Esse efeito não foi observado no grupo controle ($p=0,328$), o qual apresentou desempenho equivalente nestas duas condições. Esses resultados sugerem que os grupos com ELA apresentaram prejuízo na capacidade de reconhecer estímulos de valência positiva em comparação com estímulos de valência negativa. Este padrão não foi apresentado pelos sujeitos saudáveis, que apresentaram desempenho equivalente para estímulos de valência positiva e negativa.

Para investigar se o desempenho na tarefa experimental de memória emocional poderia ser utilizado como um indicativo de gravidade clínica dos grupos clínicos, correlações de Spearman foram realizadas entre o índice d' e o resultado da escala funcional e da ACE-R (cognição global). Correlações positivas e moderadas foram encontradas entre o resultado da ACE-R e d' na categoria de imagens negativas ($\rho= 0,476$, $p= 0,002$) e d' na categoria de imagens positivas ($\rho= 0,367$, $p < 0,002$), mas não foram encontradas correlações significativas ($p>0,05$) entre a escala funcional e o desempenho na tarefa de memória emocional.

4.4 Resultados da Tarefa Experimental e Funções Executivas

A análise do desempenho em funções executivas foi realizada a partir de uma análise descritiva quantitativa da frequência de déficits na tarefa de fluência utilizando o escore Z (escore do paciente – média do grupo controle/desvio-padrão do grupo controle), sendo o escore Z sugestivo de déficit ≤ -1 . Em seguida, análises correlacionais bivariadas (Spearman) foram conduzidas para identificar possíveis relações entre o desempenho em fluência verbal e na tarefa experimental. Correlações positivas e moderadas foram encontradas entre fluência e d' na categoria de imagens negativas ($\rho= 0,456$, $p= 0,004$) e d' na categoria de imagens positivas ($\rho= 0,375$, $p =0,019$).

Dentre os pacientes com ELA8, 6 apresentaram déficits na fluência e 13 apresentaram desempenho dentro da normalidade. Por outro lado, 13 pacientes com ELAe tiveram comprometimento na fluência e 7 não tiveram. No total, 19 pacientes apresentaram

comprometimento na fluência e 20 não apresentaram. A Tabela 8 mostra as diferenças de desempenho no reconhecimento de imagens emocionais positivas (d' positivo) e negativas (d' negativo) entre o grupo com e sem comprometimento na fluência.

Tabela 8

Comparação dos grupos ELA com e sem déficits na fluência no reconhecimento de imagens de valência negativa e positiva

	ELA com déficits na fluência ($Z \leq -1$) N=19	ELA com fluência normal ($z \geq -1$) N=20	Comparação entre grupos (valor de p)
d' valência positiva	1,62 (0,77)	2,23 (0,99)	0,04 ^{2*}
d' valência negativa	2,26 (1,03)	3,10 (0,79)	0,005 ^{1*}

* Significância: $<0,05$

¹: Mann-Whitney Test

²: T-Test

Os resultados sugerem que o grupo de pacientes com fluência dentro da normalidade tiveram desempenho significativamente superior no reconhecimento de ambas categorias emocionais. Nesse sentido, a disfunção executiva em pacientes com ELA parece influenciar o desempenho na tarefa de memória emocional.

5. DISCUSSÃO

No presente estudo, investigamos a memória de reconhecimento para conteúdo emocional, o processamento emocional e cognição geral dos pacientes com ELA8 e ELAe. Até onde sabemos, este foi o primeiro estudo neuropsicológico comparativo entre esses grupos clínicos.

Os resultados da tarefa de memória emocional sugerem que os grupos com ELA apresentam um déficit significativo na capacidade de reconhecer estímulos de valência positiva em comparação com estímulos de valência negativa. Este padrão não foi observado em sujeitos saudáveis, que apresentaram desempenho equivalente para estímulos de valência positiva e negativa. O prejuízo no reconhecimento da valência positiva nos grupos de pacientes com ELA foi observado em análises entre e intra grupos. Esses achados revelaram que os grupos clínicos apresentam um padrão de memória emocional diferente do grupo controle, semelhantemente aos achados de Papps et al. (2005) e Palmieri et al. (2010), mas divergente ao que foi reportado por Cuddy et al. (2012).

As divergências apontadas a respeito da memória emocional na ELA podem ser esclarecidas a partir das diferenças no método utilizado nesses estudos. O trabalho de Papps et al. (2005) considerou palavras de valência negativa e positiva como pertencentes a uma categoria emocional única. Nesse sentido, embora esse estudo tenha demonstrado que pacientes com ELA não reconheceram mais estímulos emocionais do que neutros quando comparados aos controles, não é possível identificar a influência da valência positiva e negativa sob o reconhecimento das palavras estudadas.

Por outro lado, o estudo de Palmieri et al. (2010) descreve como categoria emocional apenas palavras de valência negativa e as compara com o reconhecimento para palavras de valência neutra. Os resultados desse estudo sugerem que os pacientes com ELA não apresentaram desempenho diferente dos controles no reconhecimento de estímulos de valência negativa, tal como demonstrado em nosso estudo. Contudo, a ausência de uma categoria de palavras de valência positiva limita outras comparações. O estudo de Cuddy et al. (2012) foi o único que comparou palavras de valência positiva e negativa, mas não foram encontradas diferenças no reconhecimento produzidas pela valência das palavras. Vale mencionar que esse estudo não especifica se as palavras emocionais foram igualadas em termos de alerta, o que poderia interferir na interpretação dos resultados.

Outra questão relevante é que esses estudos utilizaram palavras como estímulos emocionais, ao passo que o nosso utilizou imagens. Um estudo recente (Sutton & Lutz, 2019)

com adultos saudáveis comparou efeitos de captura atencional entre imagens e palavras emocionais e os resultados demonstraram que as imagens emocionais atraíram mais a atenção dos participantes do que as palavras emocionais. Esses achados sugerem que o tipo de estímulo emocional influencia a atenção de maneiras distintas e que resultados de um estudo utilizando apenas um tipo de estímulo (ex. palavras) podem não ser generalizados para outros estímulos (ex. imagens e faces).

Além das divergências metodológicas descritas acima, outras variáveis podem contribuir para as diferenças mencionadas, tais como a presença de sintomas depressivos, duração e gravidade da doença (Sedda, 2014). Nesse sentido, nosso estudo foi capaz de controlar algumas variáveis importantes, tais como tempo médio de diagnóstico e gravidade da doença.

As diferenças nos perfis neurais de processamento de estímulos de valência positiva e negativa são fundamentais para discutir nossos achados. O comprometimento do córtex pré-frontal e das vias fronto-límbicas foi reportado em vários estudos na ELA (Canosa et al., 2016; Crespi et al., 2016; Osborne, Sekhon, Johnston, & Kalra, 2014) e corrobora nossos resultados uma vez que o reconhecimento de estímulos de valência positiva tem sido associado a ativação desses circuitos em inúmeros estudos envolvendo ressonância magnética funcional e eletroencefalografia (Balconi & Cobelli, 2015; Kensinger, 2009).

Por outro lado, o reconhecimento de estímulos negativos alertantes depende principalmente da conectividade entre a amígdala e regiões de processamento sensorial (Mickley Steinmetz et al., 2010). Embora alguns estudos tenham identificado o comprometimento da amígdala nesses pacientes (Menke, Proudfoot, Talbot, & Turner, 2018; Pinkhardt et al., 2006), esse comprometimento parece estar associado a estágios mais avançados da doença. Um estudo neuropatológico (Braak et al., 2013) propôs que a trajetória de envolvimento neural progride, baseada na distribuição de agregados proteicos TDP-43, em uma sequência semelhante nos pacientes com ELA. A primeira etapa envolveria principalmente lesões no córtex motor, a segunda etapa envolveria lesões no córtex frontal e pré-frontal e apenas a última etapa envolveria estruturas dos lobos temporais, tais como a amígdala e o hipocampo. Essa hipótese é consistente com os nossos resultados uma vez que os pacientes do nosso estudo não foram avaliados em estágios avançados, e sugere que o reconhecimento de imagens negativas poderia estar comprometido se os pacientes fossem mais graves. Contudo, vale ressaltar que não foram encontradas correlações positivas entre a tarefa experimental de memória emocional e a escala funcional, sugerindo que esses são fenômenos independentes e que a tarefa não poderia ser considerada um marcador de gravidade clínica.

O reconhecimento preservado de imagens de valência negativa é também consistente com as evidências de que eventos negativos são lembrados com uma maior vivacidade subjetiva (Ochsner, 2000), e levam a uma captura atencional mais forte (Simola et al., 2013) do que eventos positivos. Além disso, lembrar-se de um evento negativo pode ser bastante relevante do ponto de vista evolutivo (LeDoux, 1996).

A cognição social, incluindo o reconhecimento de faces emocionais, pode estar prejudicada em pacientes com ELA e é a principal semelhança no perfil cognitivo no contínuo ELA-DFT (Beeldman et al., 2018; Martins et al., 2019). Déficits em reconhecimento de emoções de surpresa foram encontrados em pacientes com ELAe, mas não houve déficits na percepção de faces emocionais em pacientes com ELA8, assim como reportado por de Alcantara et al. (2019). O prejuízo no reconhecimento de emoções de surpresa em pacientes com ELAe foi demonstrado em uma metanálise recente (Bora, 2017) e parece estar associado ao comprometimento do córtex pré-frontal ventromedial (Kim, Somerville, Johnstone, Alexander, & Whalen, 2003). O reconhecimento preservado de emoções faciais e o déficit em memória emocional apresentado por pacientes com ELA8 corrobora as observações de Brierley et al. (2004) de que diferentes sistemas de processamento podem apoiar a percepção de expressões emocionais e a memória emocional.

A cognição global estava comprometida nos pacientes com ELA8 e ELAe, mas não houve diferenças estatísticas de desempenho entre os grupos clínicos. Contudo, apenas os pacientes com ELAe apresentaram desempenho inferior significativo comparados aos controles no domínio fluência fonêmica (letra P) e semântica (animais), sugerindo que a forma esporádica da doença apresenta mais disfunção executiva do que a forma familiar. A divisão dos grupos clínicos em *ALSci* e *ALSn*, seguindo os critérios de Strong et al (2017), corrobora essa hipótese uma vez que a maioria dos pacientes com ELAe tiveram déficits na fluência, padrão que não foi encontrado no grupo ELA8. As diferenças encontradas no desempenho da fluência pode ter uma relevância clínica visto que a alteração no teste de fluência verbal é considerada um marcador sensível de déficit cognitivo (Abrahams et al., 2000; Goldstein & Abrahams, 2013).

A disfunção executiva na ELA tem sido reportada em vários estudos (Beeldman et al., 2018; de Alcantara et al., 2019; Goldstein & Abrahams, 2013) e foi associada a déficits de memória (Consonni et al., 2017; Machts et al., 2014) e de cognição social (Girardi et al., 2011; van der Hulst et al., 2015). Contudo, a relação entre esses déficits ainda não é clara e levanta uma discussão importante a respeito dos critérios de Strong et al. (2017) para *ALSci*, nos quais déficits de cognição social são considerados como déficits executivos. Embora descritos como pertencentes ao mesmo domínio, há evidências descritas por modelos cognitivos e por estudos

em doenças como a DFT, de que funções executivas e cognição social são domínios diferentes com funções amplas e variadas (Bertoux, O'Callaghan, Dubois, & Hornberger, 2016).

Os resultados deste estudo aprofundam essa discussão porque, embora tenhamos encontrado correlações positivas entre o desempenho na tarefa de memória emocional e a fluência dos pacientes, o grupo ELA8 não apresentou déficits executivos proeminentes como o grupo ELAe, mas ambos grupos clínicos tiveram prejuízo no reconhecimento de imagens emocionais quando comparados aos controles. Esse dado corrobora os achados anteriores de que déficits de memória e de cognição social são disfunções primárias e se sobrepõem apenas parcialmente aos déficits executivos na ELA (Aho-Ozhan et al., 2016; Raaphorst et al., 2015).

Notavelmente, os déficits executivos parecem não estar relacionados aos transtornos do humor no nosso estudo, visto que os pacientes com ELAe não apresentaram sintomas de ansiedade e depressão clinicamente relevantes. O humor eufímico é consistente com achados anteriores de que, considerando a gravidade da doença, as taxas de depressão permanecem baixas (Rabkin et al., 2015) e a qualidade de vida dos pacientes não é tão prejudicada como esperado (Jakobsson Larsson, Ozanne, Nordin, & Nygren, 2017).

Finalmente, nossos resultados também podem ser discutidos à luz do contínuo cognitivo ELA-DFT. Como foi reportado por Beeldman et al. (2018), cognição social e fluência são os domínios cognitivos mais afetados em ambas doenças. As diferenças encontradas no perfil cognitivo da ELAe e ELA8 são marcadas principalmente por diferenças relevantes no desempenho em fluência, mas sutis no desempenho em cognição social. Esses achados são convergentes aos estudos anteriores de que há associação entre ELAe e DFT, mas não há, até o presente momento, entre ELA8 e DFT. Nesse sentido, algumas reflexões se tornam necessárias: é possível que a ELA8 e outras formas familiares de ELA possam ser incluídas no espectro ELA-DFTvc? Estudos futuros com investigação cognitiva, comportamental e de neuroimagem entre pacientes com ELAe, ELA8 e DFT podem ser relevantes para aprofundar essa discussão.

Nosso estudo possui limitações que devem ser apontadas. Primeiramente, optamos por retirar a categoria neutra por essa diferir tanto em valência como em alerta das demais categorias de imagens emocionais. Essa dificuldade não é incomum, visto que estímulos neutros raramente se igualam a estímulos emocionais em relação ao alerta. De qualquer forma, a inclusão da categoria neutra, desde que controlada para o alerta, poderia contribuir para uma compreensão mais aprofundada do funcionamento da memória emocional na ELA. Além disso, a ausência da avaliação da neuroimagem dos pacientes impediu a análise dos correlatos cerebrais dos déficits neuropsicológicos encontrados. Essa investigação poderia esclarecer a base neural dos

déficits cognitivos na ELA8 e revelar possíveis diferenças em relação ao perfil cognitivo da ELAe.

Apesar dessas limitações, este estudo traz resultados relevantes. Nosso estudo mostrou que pacientes com ELA apresentam um padrão de memória emocional diferente dos controles, apoiando os achados de que há disfunção emocional nessa doença. Além disso, nossos resultados são convergentes a uma vasta literatura que tem demonstrado a presença de déficits cognitivos na ELAe e aos achados do único estudo que tinha avaliado cognição na ELA8 (de Alcantara et al., 2019).

Esses resultados podem contribuir para a assistência dos pacientes e seus familiares, uma vez que alterações cognitivas, comportamentais e emocionais são fatores especialmente emblemáticos em doenças fisicamente debilitantes como a ELA e têm sido relacionados a maior sobrecarga dos cuidadores (Caga, Hsieh, Lillo, Dudley, & Mioshi, 2019). De acordo com essa perspectiva, os clínicos que tratam os pacientes com ELA devem estar cientes destes aspectos da doença e informar aos pacientes e familiares quais dificuldades podem ocorrer (Andrews, Staios, Howe, Reardon, & Fisher, 2017). A qualidade do atendimento multidisciplinar, do apoio social e o uso de estratégias adaptativas apropriadas permitem que os pacientes lidem com sua condição e mantenham o funcionamento psicossocial conforme a doença progride (Benbrika, Desgranges, Eustache, & Viader, 2019).

6. CONCLUSÕES

Em conclusão, os pacientes com ELA apresentaram prejuízo na cognição global e déficit significativo na capacidade de reconhecer estímulos de valência positiva em comparação com estímulos de valência negativa. O comprometimento no reconhecimento de imagens positivas é consistente com o fato de que o processamento de estímulos com esta valência depende de circuitos pré-frontais, os quais podem estar comprometidos nessa doença. As alterações cognitivas e emocionais foram mais proeminentes na ELAe do que na ELA8. Estudos com maior número de pacientes, uma avaliação neuropsicológica mais detalhada e investigação de neuroimagem são importantes para entender melhor as diferenças no perfil cognitivo, emocional e comportamental entre a forma esporádica e familiar da ELA.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abercrombie, H. C., Chambers, A. S., Greischar, L., & Monticelli, R. M. (2008). Orienting, emotion, and memory: phasic and tonic variation in heart rate predicts memory for emotional pictures in men. *Neurobiol Learn Mem*, *90*(4), 644-650. doi:10.1016/j.nlm.2008.08.001
- Abrahams, S., Leigh, P. N., Harvey, A., Vythelingum, G. N., Grise, D., & Goldstein, L. H. (2000). Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, *38*(6), 734-747. doi:10.1016/s0028-3932(99)00146-3
- Adelman, J. S., & Estes, Z. (2013). Emotion and memory: a recognition advantage for positive and negative words independent of arousal. *Cognition*, *129*(3), 530-535. doi:10.1016/j.cognition.2013.08.014
- Aho-Ozhan, H. E., Keller, J., Heimrath, J., Uttner, I., Kassubek, J., Birbaumer, N., . . . Lule, D. (2016). Perception of Emotional Facial Expressions in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) at Behavioural and Brain Metabolic Level. *PLoS One*, *11*(10), e0164655. doi:10.1371/journal.pone.0164655
- Al-Chalabi, A., & Hardiman, O. (2013). The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. *Nat Rev Neurol*, *9*(11), 617-628. doi:10.1038/nrneurol.2013.203
- Alsultan, A. A., Waller, R., Heath, P. R., & Kirby, J. (2016). The genetics of amyotrophic lateral sclerosis: current insights. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*, *6*, 49-64. doi:10.2147/DNND.S84956
- Andrews, S. C., Staios, M., Howe, J., Reardon, K., & Fisher, F. (2017). Multimodal emotion processing deficits are present in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*, *31*(3), 304-310. doi:10.1037/neu0000323
- Baddeley, A., Anderson, C. M., & Eysenck, W. M. (2011). *Memória*. Porto Alegre: Artmed.
- Balconi, M., & Cobelli, C. (2015). rTMS on left prefrontal cortex contributes to memories for positive emotional cues: a comparison between pictures and words. *Neuroscience*, *287*, 93-103. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.12.015
- Barulli, M. R., Piccininni, M., Di Dio, C., Musaro, C., Grasso, A., Tursi, M., . . . Logroscino, G. (2019). Episodic memory and learning rates in amyotrophic lateral sclerosis without dementia. *Cortex*, *117*, 257-265. doi:10.1016/j.cortex.2019.03.003
- Bede, P., Elamin, M., Byrne, S., McLaughlin, R. L., Kenna, K., Vajda, A., . . . Hardiman, O. (2013). Basal ganglia involvement in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*, *81*(24), 2107-2115. doi:10.1212/01.wnl.0000437313.80913.2c
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Klein Twennaar, M., Govaarts, R., Pijnenburg, Y. A. L., de Haan, R. J., . . . Schmand, B. A. (2018). The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *89*(9), 995-1002. doi:10.1136/jnnp-2017-317459

- Benbrika, S., Desgranges, B., Eustache, F., & Viader, F. (2019). Cognitive, Emotional and Psychological Manifestations in Amyotrophic Lateral Sclerosis at Baseline and Overtime: A Review. *Front Neurosci*, *13*, 951. doi:10.3389/fnins.2019.00951
- Bertoux M, O'Callaghan C, Dubois B, Hornberger M. (2016). In two minds: executive functioning versus theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* *87*: 231-4
- Beyeler, A., Namburi, P., Glover, G. F., Simonnet, C., Calhoun, G. G., Conyers, G. F., . . . Tye, K. M. (2016). Divergent Routing of Positive and Negative Information from the Amygdala during Memory Retrieval. *Neuron*, *90*(2), 348-361. doi:10.1016/j.neuron.2016.03.004
- Bora, E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, *88*, 1-7. doi:10.1016/j.cortex.2016.11.012
- Botega, N. J., Bio, M. R., Zomignani, M. A., Garcia, C., Jr., & Pereira, W. A. (1995). [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. *Rev Saude Publica*, *29*(5), 355-363. doi:10.1590/s0034-89101995000500004
- Braak, H., Brettschneider, J., Ludolph, A. C., Lee, V. M., Trojanowski, J. Q., & Del Tredici, K. (2013). Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*, *9*(12), 708-714. doi:10.1038/nrneurol.2013.221
- Brettschneider, J., Del Tredici, K., Toledo, J. B., Robinson, J. L., Irwin, D. J., Grossman, M., . . . Trojanowski, J. Q. (2013). Stages of pTDP-43 pathology in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol*, *74*(1), 20-38. doi:10.1002/ana.23937
- Brierley, B., Medford, N., Shaw, P., & David, A. S. (2004). Emotional memory and perception in temporal lobectomy patients with amygdala damage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75*(4), 593-599. doi:10.1136/jnnp.2002.006403
- Brucki, S. M., Nitrini, R., Caramelli, P., Bertolucci, P. H., & Okamoto, I. H. (2003). [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*, *61*(3B), 777-781. doi:10.1590/s0004-282x2003000500014
- Bueno, A. P. A., Pinaya, W. H. L., Moura, L. M., Bertoux, M., Radakovic, R., Kiernan, M. C., . . . Sato, J. R. (2018). Structural and functional papez circuit integrity in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain Imaging Behav*, *12*(6), 1622-1630. doi:10.1007/s11682-018-9825-0
- Caga, J., Hsieh, S., Lillo, P., Dudley, K., & Mioshi, E. (2019). The Impact of Cognitive and Behavioral Symptoms on ALS Patients and Their Caregivers. *Front Neurol*, *10*, 192. doi:10.3389/fneur.2019.00192
- Canosa, A., Pagani, M., Cistaro, A., Montuschi, A., Iazzolino, B., Fania, P., . . . Chio, A. (2016). 18F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, *86*(1), 44-49. doi:10.1212/WNL.0000000000002242
- Carelli, L., Solca, F., Faini, A., Madotto, F., Lafronza, A., Monti, A., . . . Poletti, B. (2018). The Complex Interplay Between Depression/Anxiety and Executive Functioning: Insights From the ECAS in a Large ALS Population. *Front Psychol*, *9*, 450. doi:10.3389/fpsyg.2018.00450

- Carvalho, V. A., & Caramelli, P. (2007). Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). *Dement Neuropsychol*, *1*(2), 212-216. doi:10.1590/s1980-57642008dn10200015
- Chio, A., Logroscino, G., Traynor, B. J., Collins, J., Simeone, J. C., Goldstein, L. A., & White, L. A. (2013). Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review of the published literature. *Neuroepidemiology*, *41*(2), 118-130. doi:10.1159/000351153
- Cintra, V. P., Bonadia, L. C., Andrade, H. M. T., de Albuquerque, M., Eusebio, M. F., de Oliveira, D. S., . . . Marques, W., Jr. (2018). The frequency of the C9orf72 expansion in a Brazilian population. *Neurobiol Aging*, *66*, 179 e171-179 e174. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.007
- Consonni, M., Rossi, S., Cerami, C., Marcone, A., Iannaccone, S., Francesco Cappa, S., & Perani, D. (2017). Executive dysfunction affects word list recall performance: Evidence from amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. *J Neuropsychol*, *11*(1), 74-90. doi:10.1111/jnp.12072
- Cooper-Knock, J., Hewitt, C., Highley, J. R., Brockington, A., Milano, A., Man, S., . . . Shaw, P. J. (2012). Clinico-pathological features in amyotrophic lateral sclerosis with expansions in C9ORF72. *Brain*, *135*(Pt 3), 751-764. doi:10.1093/brain/awr365
- Crespi, C., Cerami, C., Dodich, A., Canessa, N., Iannaccone, S., Corbo, M., . . . Cappa, S. F. (2016). Microstructural Correlates of Emotional Attribution Impairment in Non-Demented Patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *PLoS One*, *11*(8), e0161034. doi:10.1371/journal.pone.0161034
- Crockford, C., Newton, J., Lonergan, K., Chiwera, T., Booth, T., Chandran, S., . . . Abrahams, S. (2018). ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. *Neurology*, *91*(15), e1370-e1380. doi:10.1212/WNL.0000000000006317
- Cuddy, M., Papps, B. J., Thambisetty, M., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2012). Processing and memory for emotional and neutral material in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, *13*(6), 592-598. doi:10.3109/17482968.2012.708936
- Dancey, C., & Reidy, J. (2006), *Estatística Sem Matemática para Psicologia: Usando SPSS para Windows*. Porto Alegre, Artmed.
- de Alcantara, C., Cruzeiro, M. M., Franca, M. C., Jr., Camargos, S. T., & de Souza, L. C. (2019). Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study. *J Neurol*, *266*(8), 1980-1987. doi:10.1007/s00415-019-09369-y
- de Carvalho, M., Dengler, R., Eisen, A., England, J. D., Kaji, R., Kimura, J., . . . Swash, M. (2008). Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol*, *119*(3), 497-503. doi:10.1016/j.clinph.2007.09.143
- de Souza, L. C., Bertoux, M., de Faria, A. R. V., Corgosinho, L. T. S., Prado, A. C. A., Barbosa, I. G., . . . Teixeira, A. L. (2018). The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: a transcultural study. *Int Psychogeriatr*, *30*(12), 1861-1870. doi:10.1017/S1041610218000443

- Dietrich-Neto, F., Callegaro, D., Dias-Tosta, E., Silva, H. A., Ferraz, M. E., Lima, J. M., & Oliveira, A. S. (2000). Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. *Arq Neuropsiquiatr*, *58*(3A), 607-615. doi:10.1590/s0004-282x2000000400002
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annu Rev Neurosci*, *30*, 123-152. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328
- Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., Hardiman, O. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*, *80*(17), 1590-1597. doi:10.1212/WNL.0b013e31828f18ac
- Fastenrath, M., Coynel, D., Spalek, K., Milnik, A., Gschwind, L., Roozendaal, B., de Quervain, D. J. (2014). Dynamic modulation of amygdala-hippocampal connectivity by emotional arousal. *J Neurosci*, *34*(42), 13935-13947. doi:10.1523/JNEUROSCI.0786-14.2014
- Flaherty, C., Kraft, J., Brothers, A., Harrison, M., Legro, R. S., Manni, A., Consortium, V. (2017). The relationship between oestrogen and executive functioning in ALS females with emerging Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD) supports a neuroendocrine model of FTLD attenuation. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, *18*(1-2), 74-85. doi:10.1080/21678421.2016.1249487
- Ford, J. H., Addis, D. R., & Giovanello, K. S. (2012). Differential effects of arousal in positive and negative autobiographical memories. *Memory*, *20*(7), 771-778. doi:10.1080/09658211.2012.704049
- Gavazzeni, J., Andersson, T., Backman, L., Wiens, S., & Fischer, H. (2012). Age, gender, and arousal in recognition of negative and neutral pictures 1 year later. *Psychol Aging*, *27*(4), 1039-1052. doi:10.1037/a0027946
- Girardi, A., MacPherson, S. E., & Abrahams, S. (2011). Deficits in emotional and social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuropsychology*, *25*(1), 53-65. doi:10.1037/a0020357
- Goldstein, L. H., & Abrahams, S. (2013). Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: nature of impairment and implications for assessment. *Lancet Neurol*, *12*(4), 368-380. doi:10.1016/S1474-4422(13)70026-7
- Guedes, K., Pereira, C., Pavan, K., & Valerio, B. C. (2010). Cross-cultural adaptation and validation of als Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. *Arq Neuropsiquiatr*, *68*(1), 44-47. doi:10.1590/s0004-282x2010000100010
- Hanagasi, H. A., Gurvit, I. H., Ermutlu, N., Kaptanoglu, G., Karamursel, S., Idrisoglu, H. A., . . . Demiralp, T. (2002). Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: evidence from neuropsychological investigation and event-related potentials. *Brain Res Cogn Brain Res*, *14*(2), 234-244. doi:10.1016/s0926-6410(02)00110-6
- Holland, A. C., & Kensinger, E. A. (2010). Emotion and autobiographical memory. *Phys Life Rev*, *7*(1), 88-131. doi:10.1016/j.plrev.2010.01.006

- Jakobsson Larsson, B., Ozanne, A. G., Nordin, K., & Nygren, I. (2017). A prospective study of quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Acta Neurol Scand*, *136*(6), 631-638. doi:10.1111/ane.12774
- Jhean-Larose, S., Leveau, N., & Denhiere, G. (2014). Influence of emotional valence and arousal on the spread of activation in memory. *Cogn Process*, *15*(4), 515-522. doi:10.1007/s10339-014-0613-5
- Kanning, K. C., Kaplan, A., & Henderson, C. E. (2010). Motor neuron diversity in development and disease. *Annu Rev Neurosci*, *33*, 409-440. doi:10.1146/annurev.neuro.051508.135722
- Katz, J. S., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2015). Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Historical Perspective. *Neurol Clin*, *33*(4), 727-734. doi:10.1016/j.ncl.2015.07.013
- Kaur, S. J., McKeown, S. R., & Rashid, S. (2016). Mutant SOD1 mediated pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Gene*, *577*(2), 109-118. doi:10.1016/j.gene.2015.11.049
- Keightley, M. L., Chiew, K. S., Anderson, J. A., & Grady, C. L. (2011). Neural correlates of recognition memory for emotional faces and scenes. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *6*(1), 24-37. doi:10.1093/scan/nsq003
- Kensinger, E. A. (2009). Remembering the Details: Effects of Emotion. *Emot Rev*, *1*(2), 99-113. doi:10.1177/1754073908100432
- Kensinger, E. A., & Corkin, S. (2003). Memory enhancement for emotional words: are emotional words more vividly remembered than neutral words? *Mem Cognit*, *31*(8), 1169-1180. doi:10.3758/bf03195800
- Kensinger, E. A., & Corkin, S. (2004). Two routes to emotional memory: distinct neural processes for valence and arousal. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *101*(9), 3310-3315. doi:10.1073/pnas.0306408101
- Kensinger, E. A., & Ford, J. H. (2020). Retrieval of Emotional Events from Memory. *Annu Rev Psychol*, *71*, 251-272. doi:10.1146/annurev-psych-010419-051123
- Kensinger, E. A., & Kark, S. M. (2018). *Emotion and Memory*. *Stevens' Handbook of Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience*, 1-26. doi:10.1002/9781119170174.epcn101
- Kensinger, E. A., & Schacter, D. L. (2007). Remembering the specific visual details of presented objects: neuroimaging evidence for effects of emotion. *Neuropsychologia*, *45*(13), 2951-2962. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.024
- Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., . . . Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, *377*(9769), 942-955. doi:10.1016/S0140-6736(10)61156-7
- Kim, H., Somerville, L. H., Johnstone, T., Alexander, A. L., & Whalen, P. J. (2003). Inverse amygdala and medial prefrontal cortex responses to surprised faces. *Neuroreport*, *14*(18), 2317-2322. doi:10.1097/00001756-200312190-00006

- LaBar, K. S., & Cabeza, R. (2006). Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci*, 7(1), 54-64. doi:10.1038/nrn1825
- Lang, P. J., Greenwald, M. K., Bradley, M. M., & Hamm, A. O. (1993). Looking at pictures: affective, facial, visceral, and behavioral reactions. *Psychophysiology*, 30(3), 261-273. doi:10.1111/j.1469-8986.1993.tb03352.x
- LeDoux, J. (1996). Emotional networks and motor control: a fearful view. *Prog Brain Res*, 107, 437-446. doi:10.1016/s0079-6123(08)61880-4
- Lent, R. (2008). Neurociência da mente e do comportamento. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan
- Lillo, P., Mioshi, E., Zoing, M. C., Kiernan, M. C., & Hodges, J. R. (2011). How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler*, 12(1), 45-51. doi:10.3109/17482968.2010.520718
- Logroscino, G., Traynor, B. J., Hardiman, O., Chio, A., Mitchell, D., Swingler, R. J., . . . Eural. (2010). Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 81(4), 385-390. doi:10.1136/jnnp.2009.183525
- Lule, D., Kurt, A., Jurgens, R., Kassubek, J., Diekmann, V., Kraft, E., . . . Anders, S. (2005). Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 252(12), 1517-1524. doi:10.1007/s00415-005-0907-8
- Machts, J., Bittner, V., Kasper, E., Schuster, C., Prudlo, J., Abdulla, S., . . . Bittner, D. M. (2014). Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: a comparative neuropsychological study of amnesic mild cognitive impairment. *BMC Neurosci*, 15, 83. doi:10.1186/1471-2202-15-83
- Mantovan, M. C., Baggio, L., Dalla Barba, G., Smith, P., Pegoraro, E., Soraru, G., . . . Angelini, C. (2003). Memory deficits and retrieval processes in ALS. *Eur J Neurol*, 10(3), 221-227. doi:10.1046/j.1468-1331.2003.00607.x
- Martins, A. P., Prado, L. G. R., Lillo, P., Mioshi, E., Teixeira, A. L., & de Souza, L. C. (2019). Deficits in Emotion Recognition as Markers of Frontal Behavioral Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 31(2), 165-169. doi:10.1176/appi.neuropsych.18040086
- Mather, M., & Sutherland, M. R. (2011). Arousal-Biased Competition in Perception and Memory. *Perspect Psychol Sci*, 6(2), 114-133. doi:10.1177/1745691611400234
- McKee, R. D., & Squire, L. R. (1993). On the development of declarative memory. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 19(2), 397-404. doi:10.1037//0278-7393.19.2.397
- Menke, R. A. L., Proudfoot, M., Talbot, K., & Turner, M. R. (2018). The two-year progression of structural and functional cerebral MRI in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin*, 17, 953-961. doi:10.1016/j.nicl.2017.12.025
- Mickley Steinmetz, K. R., Addis, D. R., & Kensinger, E. A. (2010). The effect of arousal on the emotional memory network depends on valence. *Neuroimage*, 53(1), 318-324. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.06.015

- Mitchell, J. D., & Borasio, G. D. (2007). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, 369(9578), 2031-2041. doi:10.1016/S0140-6736(07)60944-1
- Mole, C. D., Jersakova, R., Kountouriotis, G. K., Moulin, C. J., & Wilkie, R. M. (2018). Metacognitive judgements of perceptual-motor steering performance. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 71(10), 2223-2234. doi:10.1177/1747021817737496
- Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., . . . Chio, A. (2015). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 86(2), 168-173. doi:10.1136/jnnp-2013-307223
- Nishimura, A. L., Mitne-Neto, M., Silva, H. C., Richieri-Costa, A., Middleton, S., Cascio, D., . . . Zatz, M. (2004). A mutation in the vesicle-trafficking protein VAPB causes late-onset spinal muscular atrophy and amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Hum Genet*, 75(5), 822-831. doi:10.1086/425287
- Ochsner, K. N. (2000). Are affective events richly recollected or simply familiar? The experience and process of recognizing feelings past. *J Exp Psychol Gen*, 129(2), 242-261. doi:10.1037//0096-3445.129.2.242
- Osborne, R. A., Sekhon, R., Johnston, W., & Kalra, S. (2014). Screening for frontal lobe and general cognitive impairment in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 336(1-2), 191-196. doi:10.1016/j.jns.2013.10.038
- Palmieri, A., Naccarato, M., Abrahams, S., Bonato, M., D'Ascenzo, C., Balestreri, S., . . . Soraru, G. (2010). Right hemisphere dysfunction and emotional processing in ALS: an fMRI study. *J Neurol*, 257(12), 1970-1978. doi:10.1007/s00415-010-5640-2
- Papps, B., Abrahams, S., Wicks, P., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2005). Changes in memory for emotional material in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Neuropsychologia*, 43(8), 1107-1114. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.11.027
- Phelps, E. A., LaBar, K. S., & Spencer, D. D. (1997). Memory for emotional words following unilateral temporal lobectomy. *Brain Cogn*, 35(1), 85-109. doi:10.1006/brcg.1997.0929
- Phukan, J., Elamin, M., Bede, P., Jordan, N., Gallagher, L., Byrne, S., . . . Hardiman, O. (2012). The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 83(1), 102-108. doi:10.1136/jnnp-2011-300188
- Pinkhardt, E. H., van Elst, L. T., Ludolph, A. C., & Kassubek, J. (2006). Amygdala size in amyotrophic lateral sclerosis without dementia: an in vivo study using MRI volumetry. *BMC Neurol*, 6, 48. doi:10.1186/1471-2377-6-48
- Prado Lde, G., Bicalho, I. C., Vidigal-Lopes, M., Ferreira, C. J., Mageste Barbosa, L. S., Gomez, R. S., . . . Teixeira, A. L. (2016). Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, 17(3-4), 282-288. doi:10.3109/21678421.2016.1143011
- Raaphorst, J., van Tol, M. J., de Visser, M., van der Kooi, A. J., Majoie, C. B., van den Berg, L. H., . . . Veltman, D. J. (2015). Prose memory impairment in amyotrophic lateral sclerosis patients is related to hippocampus volume. *Eur J Neurol*, 22(3), 547-554. doi:10.1111/ene.12615

- Rabkin, J. G., Goetz, R., Factor-Litvak, P., Hupf, J., McElhiney, M., Singleton, J., . . . Als Cosmos Study, G. (2015). Depression and wish to die in a multicenter cohort of ALS patients. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, *16*(3-4), 265-273. doi:10.3109/21678421.2014.980428
- Radakovic, R., Stephenson, L., Colville, S., Swingler, R., Chandran, S., & Abrahams, S. (2016). Multidimensional apathy in ALS: validation of the Dimensional Apathy Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *87*(6), 663-669. doi:10.1136/jnnp-2015-310772
- Renton, A. E., Majounie, E., Waite, A., Simon-Sanchez, J., Rollinson, S., Gibbs, J. R., . . . Traynor, B. J. (2011). A hexanucleotide repeat expansion in C9ORF72 is the cause of chromosome 9p21-linked ALS-FTD. *Neuron*, *72*(2), 257-268. doi:10.1016/j.neuron.2011.09.010
- Ribeiro, R. L., Pompéia, S., & Bueno, O.F.A. (2004) Brazilian norms for the International Affective Picture System (IAPS): *brief report*. *Rev Psiquiatr RS.*; *26*(2):190-4.
- Rowland, L. P., & Shneider, N. A. (2001). Amyotrophic lateral sclerosis. *N Engl J Med*, *344*(22), 1688-1700. doi:10.1056/NEJM200105313442207
- Rugg, M. D., & Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends Cogn Sci*, *11*(6), 251-257. doi:10.1016/j.tics.2007.04.004
- Salameh, J. S., Brown, R. H., Jr., & Berry, J. D. (2015). Amyotrophic Lateral Sclerosis: Review. *Semin Neurol*, *35*(4), 469-476. doi:10.1055/s-0035-1558984
- Savage, S. A., Lillo, P., Kumfor, F., Kiernan, M. C., Piguet, O., & Hodges, J. R. (2014). Emotion processing deficits distinguish pure amyotrophic lateral sclerosis from frontotemporal dementia. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, *15*(1-2), 39-46. doi:10.3109/21678421.2013.809763
- Schmidt, L. J., Belopolsky, A. V., & Theeuwes, J. (2015). Potential threat attracts attention and interferes with voluntary saccades. *Emotion*, *15*(3), 329-338. doi:10.1037/emo0000041
- Sedda, A. (2014). Disorders of emotional processing in amyotrophic lateral sclerosis. *Curr Opin Neurol*, *27*(6), 659-665. doi:10.1097/WCO.0000000000000147
- Sharot, T., & Phelps, E. A. (2004). How arousal modulates memory: disentangling the effects of attention and retention. *Cogn Affect Behav Neurosci*, *4*(3), 294-306. doi:10.3758/cabn.4.3.294
- Simola, J., Torniaainen, J., Moisala, M., Kivikangas, M., & Krause, C. M. (2013). Eye movement related brain responses to emotional scenes during free viewing. *Front Syst Neurosci*, *7*, 41. doi:10.3389/fnsys.2013.00041
- Squire, L., & Kandel, E. (2002). *La mémoire: de l'esprit aux molécules*. Paris, Bruxelles: De Boeck Université.
- Strong, M. J., Abrahams, S., Goldstein, L. H., Woolley, S., McLaughlin, P., Snowden, J., . . . Turner, M. R. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*, *18*(3-4), 153-174. doi:10.1080/21678421.2016.1267768

- Strong, M. J., Grace, G. M., Freedman, M., Lomen-Hoerth, C., Woolley, S., Goldstein, L. H., . . . Figlewicz, D. (2009). Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler*, *10*(3), 131-146. doi:10.1080/17482960802654364
- Strong, M. J., Grace, G. M., Orange, J. B., Leeper, H. A., Menon, R. S., & Aere, C. (1999). A prospective study of cognitive impairment in ALS. *Neurology*, *53*(8), 1665-1670. doi:10.1212/wnl.53.8.1665
- Sutton, T. M., & Lutz, C. (2019). Attentional capture for emotional words and images: The importance of valence and arousal. *Can J Exp Psychol*, *73*(1), 47-54. doi:10.1037/cep0000154
- Talarico, J. M., LaBar, K. S., & Rubin, D. C. (2004). Emotional intensity predicts autobiographical memory experience. *Mem Cognit*, *32*(7), 1118-1132. doi:10.3758/bf03196886
- Talbott, E. O., Malek, A. M., & Lacomis, D. (2016). The epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Handb Clin Neurol*, *138*, 225-238. doi:10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol*, *53*, 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- van der Hulst, E. J., Bak, T. H., & Abrahams, S. (2015). Impaired affective and cognitive theory of mind and behavioural change in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *86*(11), 1208-1215. doi:10.1136/jnnp-2014-309290
- Van der Kellen, D., Nunes, L., Garcia-Marques, L. (2008). Sensibilidade e bom senso: Princípios fundamentais da teoria de detecção de sinal na investigação em Psicologia. *Laboratório de Psicologia*, *6*(1): 75-91
- van Es, M. A., Hardiman, O., Chio, A., Al-Chalabi, A., Pasterkamp, R. J., Veldink, J. H., & van den Berg, L. H. (2017). Amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet*, *390*(10107), 2084-2098. doi:10.1016/S0140-6736(17)31287-4
- Van Mossevelde, S., van der Zee, J., Cruts, M., & Van Broeckhoven, C. (2017). Relationship between C9orf72 repeat size and clinical phenotype. *Curr Opin Genet Dev*, *44*, 117-124. doi:10.1016/j.gde.2017.02.008
- Watermeyer, T. J., Brown, R. G., Sidle, K. C., Oliver, D. J., Allen, C., Karlsson, J., . . . Goldstein, L. H. (2015). Executive dysfunction predicts social cognition impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, *262*(7), 1681-1690. doi:10.1007/s00415-015-7761-0
- Wicks, P., Abrahams, S., Papps, B., Al-Chalabi, A., Shaw, C. E., Leigh, P. N., & Goldstein, L. H. (2009). SOD1 and cognitive dysfunction in familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, *256*(2), 234-241. doi:10.1007/s00415-009-0078-0
- Windmann, S., & Kruger, T. (1998). Subconscious detection of threat as reflected by an enhanced response bias. *Conscious Cogn*, *7*(4), 603-633. doi:10.1006/ccog.1998.0337

- Windmann, S., & Kutas, M. (2001). Electrophysiological correlates of emotion-induced recognition bias. *J Cogn Neurosci*, *13*(5), 577-592. doi:10.1162/089892901750363172
- Yonelinas, A. P. (1994). Receiver-operating characteristics in recognition memory: evidence for a dual-process model. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, *20*(6), 1341-1354. doi:10.1037//0278-7393.20.6.1341
- Yonelinas, A. P., & Ritchey, M. (2015). The slow forgetting of emotional episodic memories: an emotional binding account. *Trends Cogn Sci*, *19*(5), 259-267. doi:10.1016/j.tics.2015.02.009
- Zarei, S., Carr, K., Reiley, L., Diaz, K., Guerra, O., Altamirano, P. F., . . . China, A. (2015). A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surg Neurol Int*, *6*, 171. doi:10.4103/2152-7806.169561

ANEXO 1: DADOS DE NORMALIDADE PARA CADA VARIÁVEL

Itens	Teste de Normalidade: Shapiro-Wilk			Estatística adequada
	ELA8	ELAe	CTR	
Idade	0,415	0,019	0,845	Não paramétrica
Escolaridade	0,011	0,072	0,085	Não paramétrica
Tempo de diagnóstico	0,001	<0,001	Não se aplica	Não paramétrica
Ansiedade (HADS)	0,518	0,404	0,067	Paramétrica
Depressão (HADS)	0,049	0,023	0,003	Não paramétrica
Capacidade funcional	0,008	0,134	Não se aplica	Não paramétrica
MMSE	0,091	0,561	0,002	Não paramétrica
Fluência - ACE	0,373	0,195	0,115	Paramétrica
TOTAL - ACE	0,367	0,293	0,181	Paramétrica
Alegria - FERT	<0,001	<0,001	<0,001	Não paramétrica
Surpresa- FERT	<0,001	<0,001	<0,001	Não paramétrica
Nojo - FERT	0,006	<0,001	0,001	Não paramétrica
Medo - FERT	0,024	0,068	0,198	Não paramétrica
Raiva – FERT	0,024	0,002	0,002	Não paramétrica
Tristeza - FERT	0,017	0,025	0,019	Não paramétrica
Neutro - FERT	<0,001	<0,001	<0,001	Não paramétrica
TOTAL – FERT	0,196	0,076	0,694	Paramétrica

Acertos (Categoria Negativa - tarefa experimental)	0,12	0,092	0,002	Não paramétrica
Rejeição Correta (Categoria Negativa - tarefa experimental)	0,001	0,003	<0,001	Não paramétrica
d' (Categoria Negativa - tarefa experimental)	0,376	0,016	0,216	Não paramétrica
C (Categoria Negativa - tarefa experimental)	0,476	0,235	0,227	Paramétrica
Confiança - Acertos (Categoria Negativa - tarefa experimental)	<0,001	<0,001	<0,001	Não paramétrica
Confiança - Rejeição Correta (Categoria Negativa - tarefa experimental)	0,001	<0,001	<0,001	Não paramétrica
Acertos (Categoria Positiva- tarefa experimental)	0,014	0,005	0,004	Não paramétrica
Rejeição Correta (Categoria Positiva- tarefa experimental)	0,011	0,007	0,001	Não paramétrica
d' (Categoria Positiva- tarefa experimental)	0,016	0,534	0,393	Não paramétrica
C (Categoria Positiva- tarefa experimental)	0,605	0,529	0,899	Paramétrica
Confiança - (Categoria Positiva- tarefa experimental)	<0,001	0,012	<0,001	Não paramétrica
Confiança - Rejeições Corretas (Categoria Positiva- tarefa experimental)	<0,001	0,003	0,020	Não paramétrica

