

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTU SENSU* EM NEUROCIÊNCIAS

MARINA ISONI MARTINS

**COGNIÇÃO SOCIAL NA DOENÇA DE PARKINSON E NA PARALISIA SUPRANUCLEAR
PROGRESSIVA:
UMA INVESTIGAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**

BELO HORIZONTE – 2021

MARINA ISONI MARTINS

**COGNIÇÃO SOCIAL NA DOENÇA DE PARKINSON E NA PARALISIA SUPRANUCLEAR
PROGRESSIVA: UMA INVESTIGAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA**

Versão Final

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em “Neurociências” da
Universidade Federal de Minas Gerais, como
requisito parcial à obtenção do título de Mestre em
Neurociências

Área de concentração: Neurociências

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza

Coorientadora: Profa. Dra. Sarah Teixeira

Camargos

Belo Horizonte

2021

043 Martins, Marina Isoni.
 Cognição social na doença de Parkinson e na paralisia supranuclear
 progressiva: uma investigação neuropsicológica [manuscrito] / Marina Isoni
 Martins. - 2021.
 106 f. : il. ; 29,5 cm.

 Orientador: Prof. Dr. Leonardo Cruz de Souza. Coorientadora: Profa. Dra.
 Sarah Teixeira Camargos.

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

 1. Neurociências. 2. Doença de Parkinson. 3. Paralisia Supranuclear
 Progressiva. 4. Cognição. 5. Teoria da Mente. 6. Reconhecimento Facial. I. Souza,
 Leonardo Cruz de. II. Camargos, Sarah Teixeira. 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

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO DA ALUNA

MARINA ISONI MARTINS

Realizou-se, no dia 18 de junho de 2021, às 09:00 horas, Sala Virtual, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 212ª defesa de dissertação, intitulada *COGNIÇÃO SOCIAL NA DOENÇA DE PARKINSON E NA PARALISIA SUPRANUCLEAR PROGRESSIVA: UMA INVESTIGAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA*, apresentada por MARINA ISONI MARTINS, número de registro 2019670300, graduada no curso de PSICOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Leonardo Cruz de Souza - Orientador (UFMG), Prof(a). Sarah Teixeira Camargos (UFMG), Prof(a). Paulo Caramelli (UFMG), Prof(a). Pricila Cristina Correa Ribeiro (UFMG).

A Comissão considerou a dissertação: **Aprovada**

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 18 de junho de 2021.

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

Prof(a). Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Prof(a). Sarah Teixeira Camargos (Doutora)

Prof(a). Paulo Caramelli (Doutor)

Prof(a). Pricila Cristina Correa Rbeiro (Doutor)



Documento assinado eletronicamente por Paulo Caramelli, Membro de comitê, em 18/06/2021, às 11:49, 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 25/06/2021, às 07:32, 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 Sarah Teixeira Camargos, Membro de comissão, em 25/06/2021, às 08:32, 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 Pricila Cristina Correa Ribeiro, Professora do Magistério Superior, em 25/06/2021, às 13:42, 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_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador 0744054 e o código CRC E9877B79.

AGRADECIMENTOS

A realização desta dissertação de mestrado contou com o apoio e incentivo de pessoas importantes, sem as quais este trabalho não teria se tornado uma realidade.

Primeiramente, exprimo minha gratidão ao meu marido, que me apoiou incondicionalmente, dedicou-se a nós dois, demonstrou companheirismo, compreensão e me incentivou diariamente. Ademais, ele compreende o quanto eu amo e me dedico à neuropsicologia.

Ao Professor, Doutor e meu orientador, Leonardo Cruz de Souza, pela imensurável colaboração e demonstrações ímpares de sabedoria e humildade. Não poderia deixar de registrar enorme agradecimento, também, por suas diferenciadas dedicação e paciência, ao me ensinar e me guiar em todo o Mestrado.

Aos meus pais, por terem me apoiado em minha educação, criando oportunidades para que eu crescesse profissionalmente e buscasse contínua especialização. Ao meu irmão Daniel, Médico Neurologista de competência admirável, por me guiar e, sempre, me apoiar profissionalmente.

Agradeço à professora e Doutora Sarah Teixeira Camargos, coorientadora deste trabalho, e ao professor e Doutor Francisco Costa Cardoso por permitirem e propiciarem o acesso aos seus pacientes, e por todo o apoio na produção deste trabalho.

Aos colegas Ana Luiza, Leandro e João Luiz, os quais, em inúmeras ocasiões, prestaram apoio, incentivando-me e, igualmente, por terem sido exemplos de esforço, dedicação e expertise.

A todos os queridos pacientes que disponibilizaram seu tempo, demonstrando interesse e colaboração nesta pesquisa.

A todos vocês, o meu muito obrigada.

RESUMO

O diagnóstico diferencial entre a Doença de Parkinson (DP) e Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) é um desafio. Há evidências de que pacientes com DP e PSP têm déficits de teoria da mente (TdM) e de reconhecimento de emoções faciais, duas habilidades de cognição social (CS). Apesar de muitos trabalhos já terem investigado aspectos cognitivo-comportamentais tanto na DP quanto na PSP, a literatura é escassa quanto à comparação direta entre pacientes com DP e PSP em medidas de CS. Por isso, estudamos dezoito pacientes com DP, vinte pacientes com PSP e vinte e três indivíduos controles saudáveis. Os três grupos foram pareados em relação à idade, sexo e escolaridade, e nenhum deles tinha história de outros transtornos neurológicos ou psiquiátricos. Cada participante foi submetido a uma avaliação neurológica e a um exame neuropsicológico, incluindo a bateria de CS “Mini-SEA”, a qual avalia reconhecimento de emoções faciais e TdM (teste de *faux-pas*). Pacientes com PSP tiveram desempenho pior do que os controles nos testes de TdM e de reconhecimento de emoções. Os pacientes com DP diferiram dos controles apenas no teste de TdM. Não houve diferença no teste de Reconhecimento de Emoções Faciais entre os grupos DP e PSP. Os pacientes com PSP tiveram pior desempenho do que os pacientes com DP no teste *faux-pas*. Essas diferenças se mantiveram mesmo controlando-se para o grau de disfunção executiva. Os presentes resultados corroboram a possibilidade de que a avaliação de CS contribui no diagnóstico diferencial entre DP e PSP.

Palavras-chave: Doença de Parkinson; Paralisia Supranuclear Progressiva; Cognição Social; Teoria da Mente; Reconhecimento de Emoções faciais.

ABSTRACT

The differential diagnosis between Parkinson's Disease (PD) and Progressive Supranuclear Palsy (PSP) is a clinical challenge. There is evidence that patients with PD and PSP have deficits in theory of mind (ToM) and facial emotion recognition, two social cognition (SC) skills. Although many studies have already investigated cognitive-behavioral aspects in both PD and PSP, the literature is scarce regarding the direct comparison between patients with PD and PSP in measures of SC. Therefore, we studied eighteen patients with PD, twenty patients with PSP and twenty-three healthy controls. The three groups were matched for age, sex and education, and none of them had a history of other neurological or psychiatric disorders. Each participant was submitted to a neurological assessment and to a neuropsychological examination, including the "Mini-SEA" battery for SC, which assesses recognition of facial emotions and TdM (*faux-pas* test). PSP patients performed worse than controls in the ToM and emotion recognition tests. PD patients differed from controls only in the TdM test. There was no difference in the Facial Emotion Recognition test between the DP and PSP groups. Patients with PSP performed worse than patients with PD in the *faux-pas* test. These differences were maintained even after controlling for the degree of executive dysfunction. The present results suggests that the assessment of SC contributes to the differential diagnosis between PD and PSP.

Keywords: Parkinson's disease; Progressive Supranuclear Palsy; Social Cognition; Theory of Mind; Recognition of facial emotions.

LISTA DE GRÁFICOS E FIGURAS

Gráfico 1. Escore global de FERT comparados por grupos	77
Gráfico 2. Escore global de Faux-Pas comparados por grupos.....	78
Gráfico 3. Escore global do Mini-SEA comparados por grupos.....	79
Figura 1. Curva ROC.....	84
Figura 2. Diagrama de Venn	84

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estudos de Teoria da Mente (TdM) em DP.....	30
Tabela 2: Estudos de reconhecimento de emoções faciais em DP.....	35
Tabela 3: Estudos de CS em PSP	57
Tabela 4: Sexo, idade, anos de escolaridade e anos de duração da doença: Média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e frequência	72
Tabela 5: Dados neuropsicológicos: cognição Global e desempenho executivo (Média, desvio padrão, mínimo e máximo).....	73
Tabela 6: Testes de Cognição Social (média \pm desvio padrão (min-máx.).....	74
Tabela 7: Correlação de Spearman em DP.....	79
Tabela 8: Correlação de Spearman em PSP	79
Tabela 9: Resumo dos modelos.....	80
Tabela 10: Coeficientes.....	81
Tabela 11: Curva ROC.....	83

LISTA DE ABREVIATURAS

AVLT: Teste de aprendizagem Verbal CS: Cognição Social

CRO: Cópia da figura de Rey-Osterrieth

CS: Cognição Social

DP: Doença de Parkinson

DRS: Escala de avaliação Sócio-Emocional

FE: Funções executivas

FER: Reconhecimento de Emoção Facial

FERT: Teste Reconhecimento de Emoção Facial

GC: Grupo Controle

KDEF: Teste de emoções faciais Karolinska

LPS: Bateria de teste de indigência (Alemão)

MMSE: Mini-Exame do Estado Mental (Mini Mental State Examination)

PANDA: Parkinson neuropsychometric dementia assessment

PQI: Pontuação Qualitativa do Teste de Hayling – Parte B

PQt: Pontuação Quantitativa do Teste de Hayling – Parte B

PSP: Paralisia Supranuclear Progressiva

RAVLT: Teste de aprendizagem verbal de Rey

RMET: Teste de leitura da mente pelos olhos

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TMT: Teste de Trilhas

TOL: Torre de Londres teste

TdM: Teoria da Mente

VOSP: Bateria de percepção visual objeto e espaço

Sumário

1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Cognição Social.....	15
1.1.1 Teoria da Mente.....	16
1.1.2. Bases neurobiológicas da Teoria da Mente	18
1.1.3. Teoria da Mente e as Funções Executivas.....	19
1.1.2 Reconhecimento de Emoções	22
1.2 Doença de Parkinson: aspectos históricos	24
1.2.1 Aspectos atuais da DP	25
1.2.2 Aspectos fisiológicos e neuroanatômicos da DP	26
1.2.3 Aspectos cognitivos da DP.....	28
1.3 Doença de Parkinson e Cognição social	30
1.3.1 Teoria da mente em DP.....	30
1.3.2 Reconhecimento de emoções faciais em DP.....	36
1.4.1 Aspectos fisiopatológicos e neuroanatômicos da PSP	53
1.5 Cognição Social na PSP	54
2.JUSTIFICATIVA	62
3.HIPÓTESE.....	62
4.OBJETIVOS.....	63
4.1 Objetivo Geral	63
4.2 Objetivos específicos.....	63
5.MÉTODOS.....	64
5.1.1 Critérios de inclusão e de não inclusão	65
5.2.1. Instrumentos	67
5.3Análises Estatísticas	71
5.3.3 Análises de correlação:	72
5.3.4 Curva ROC	72
6.RESULTADOS	73
6.1 Análises descritivas (dados demográficos e clínicos)	73
6.2 Cognição global e funções executivas.....	74
6.3 Cognição Social.....	75
6.4. Análise de Correlações	79
6.5 Análise multivariada.....	82
6.6. Curva ROC	84
6.7 Diagrama de Venn.....	85
7. DISCUSSÃO	87

7.1 Limitações do estudo	92
8. CONSIDERAÇÕES FINAIS (CONCLUSÃO)	94
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	95
10. ANEXOS	102
10.1 ANEXO A	102
10.2 ANEXO B	105
10.3 ANEXO C	107
10.4 ANEXO D	108

1. INTRODUÇÃO

Como seria o nosso dia a dia se não fôssemos capazes de interpretar intenções, prever nosso comportamento e das pessoas ao nosso redor? Poderíamos nos relacionar socialmente sem esta habilidade?

A capacidade de interpretar adequadamente os estímulos sociais e de responder a eles de maneira assertiva é chamada de Cognição Social (CS) (Brothers,1990; Mecca et al.,2016). A habilidade de modular nosso comportamento a fim de favorecer a adaptação social em diferentes conceitos depende deste construto. A CS é o elemento chave do posicionamento adaptativo frente às intenções e aos comportamentos dos outros, como também à tomada de decisões responsáveis e coletivas, tornando-se essencial para nos relacionarmos uns com os outros.

A Teoria da Mente (TdM) é um dos principais componentes da CS, com maior fundamentação científica e de relevância prática para diferentes contextos de atuação. O estudo clínico da TdM iniciou-se com crianças, na tentativa de compreender os déficits no processo de emoções, no reconhecimento de faces, na capacidade de imitar e do uso de gestos, do uso de linguagem pragmática e do reconhecimento de sentimentos de si mesmo e de outras pessoas (Frith & Happé, 1999) em determinados transtornos do neurodesenvolvimento. Porém, nos últimos anos, frente à constatação de que adultos também mostram alterações dessas funções, a TdM tem sido bastante investigada nas doenças neurodegenerativas (Abouafia-Brakha et al.,2011), como Doença de Alzheimer, Demência Frontotemporal, Doença de Huntington, Esclerose Lateral Amiotrófica, Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) e Doença de Parkinson (DP) (Bodden et al., 2010; Mecca et al., 2016).

O presente trabalho pretende contribuir para o diagnóstico diferencial entre DP e a PSP, através da descrição e da análise do perfil dos pacientes em tarefas CS (incluindo TdM) e da comparação do desempenho de CS nessas condições neurológicas.

Cabe salientar que este trabalho foi realizado entre abril de 2019 e maio de 2021, sendo que a coleta de dados coincidiu, em sua grande maioria, com o período no qual o mundo enfrentava a maior pandemia da era moderna. Inegavelmente, durante o período de coleta de dados, verificou-se considerável dificuldade na obtenção de voluntários para análise clínica presencial, vez que, no início da pandemia de Covid-19, deparava-se com a carência de conhecimento técnico seguro sobre a doença e suas respectivas formas de transmissão. Este cenário diferenciado não apenas prejudicou a obtenção de uma maior quantidade de indivíduos, como também impactou o dia a dia da população em geral, incluindo-se dos pacientes. Diante de tal, quando das avaliações, sempre foram os pacientes questionados se já haviam sido contaminados pelo vírus Covid-19 e as mudanças mais impactantes que estavam sofrendo em suas rotinas.

A introdução desta dissertação é composta de duas partes. A primeira abordará conceitos acerca de CS, em especial duas habilidades relacionadas, a saber, TdM e Reconhecimento de Emoções Faciais (FERT). A segunda parte desta introdução descreverá brevemente a DP e a PSP com enfoque nas alterações cognitivas a elas relacionadas.

1.1 Cognição Social

Nas últimas décadas, surgiu grande interesse nas bases cognitivas e neurais do processamento social, motivado, muitas vezes, pelo desejo de compreender e melhorar as condições clínicas caracterizadas por problemas de interação social. O conjunto de habilidades relacionadas ao processamento de informações emocionais e sociais é denominado Cognição Social (CS).

O termo CS foi proposto após as décadas de 50 e 60 do século XX, que foram marcadas pela revolução cognitiva, especificamente na psicologia, emergindo da confluência das teorias cognitiva e do desenvolvimento e da psicologia social do adulto. A psicologia social incorporou

a abordagem sobre o processamento da informação para o contexto social, buscando compreender os aspectos cognitivos envolvidos nas interações sociais (Mecca et al,2016).

A CS refere-se à nossa capacidade de interpretar adequadamente os estímulos sociais e de responder a eles de maneira assertiva, modulando nosso próprio comportamento a fim de favorecer nossa adaptação social em diferentes contextos. É um construto multidimensional que envolve domínios como processamento emocional, TdM, reconhecimento de emoções, percepção social (processo de interpretação dos comportamentos de outras pessoas) e viés de atribuição (viés cognitivo que afeta a maneira como determinamos quem ou o que é responsável por um evento ou ação) (Bora et al, 2015; Mecca et al,2016).

O desenvolvimento adequado da CS capacita os indivíduos a construir representações das relações com os outros, bem como a utilizar essas representações de forma flexível (Adolphs,1999; Mecca et al, 2016).

Neste trabalho, abordaremos especialmente a TdM e o Reconhecimento de Emoções Faciais, no contexto do diagnóstico diferencial entre DP e PSP.

1.1.1 Teoria da Mente

No final da década de setenta, diversas pesquisas foram realizadas sobre cognição animal e, a partir de uma delas, de Premack & Woodruff (1978), foi proposto o termo “Teoria da Mente” (do Inglês *Theory of Mind*). Para tais autores, dizer que um indivíduo apresenta TdM significa que ele é capaz de atribuir um estado mental tanto a si mesmo como aos outros. Desde então, a psicologia cognitiva tem se dedicado a desenvolver vários modelos explicativos para a TdM (Mecca et al,2016).

O enfoque investigativo (tanto empírico quanto teórico) da psicologia do desenvolvimento sobre a TdM recai primordialmente sobre aspectos da origem desta habilidade nas crianças e de seu desenvolvimento nelas. Apenas mais recentemente, tem-se utilizado do

construto da TdM para tentar compreender determinadas manifestações psicopatológicas de doenças psiquiátricas como a Esquizofrenia, os Transtornos Delirantes, Psicose (BaronCohen, 1989; Caixeta et al, 2002; Mecca et al, 2016) e determinadas condições neurológicas, sendo um importante tema de interesse na pesquisa neurocientífica (Poletti, et al. 2012)

A TdM é considerada um pré-requisito essencial para a interação social humana bem-sucedida (Poletti, et al. 2012); refere-se às habilidades para atribuir estados mentais a si mesmo e a outros; também, é a capacidade de prever, descrever e explicar o comportamento com base em tais estados mentais (Bodden, et al., 2010; Mecca et al., 2016), incluindo suas crenças, desejos e intenções (Poletti, et al. 2012).

A TdM é considerada como um sistema de inferências cognitivas, podendo ser compreendida como uma ferramenta a qual utilizamos para preceder relações entre os estados externos e internos das pessoas com quem nos relacionamos, para ler sua linguagem corporal e prever seus comportamentos (Baron-Cohen et al, 2009).

Segundo Tager-Flusberg e Sullivan (2000), a TdM é composta por dois subsistemas: (a) o socioperceptivo, que possibilita a inferência de estados mentais a partir de informações como expressão facial, tom de voz e movimento das pessoas; (b) o reflexivo que, por sua vez, permite o raciocínio sobre os estados mentais e o comportamento das pessoas. Outros autores, como Shamay-Tsoory (2007), propuseram um modelo no qual dois sistemas separados estão envolvidos no processamento de inferências sobre as crenças e intenções dos outros (TdM cognitiva) e inferências sobre as emoções e sentimentos de outras pessoas (TdM afetiva). Esses construtos teóricos reforçam o caráter multidimensional da TdM.

Diversos testes são empregados para avaliar a TdM. Uma das principais medidas tem sido o teste de falsas crenças. Também são utilizados o teste de detecção de sarcasmos, o teste “*Reading the Mind in the eyes*” e o teste de “*faux-pas*” (detecção de gafes), este desenvolvido

pela Profa Valerie Stone, em Cambridge (Reino Unido) e foi objeto de estudo no presente trabalho.

A versão resumida da Avaliação Social e Emocional (Mini-Sea) tem sido utilizada para avaliar a CS em pacientes neurológicos e psiquiátricos (Bertoux et al.,2012). Essa bateria consiste em uma tarefa de TdM (versão modificada do teste *faux-pas*) e um teste de Reconhecimento de Emoção Facial (FERT), os quais serão detalhados mais adiante.

1.1.2. Bases neurobiológicas da Teoria da Mente

A capacidade de reconhecer, manipular e se comportar em relação à informação socialmente relevante requer sistemas neurais que processem a percepção de sinais sociais e conectem essa percepção à motivação, às emoções e ao comportamento adaptativo (Bora et al, 2015).

Um primeiro modelo proposto por Brothers (1990) sugere a interação de três áreas responsáveis pelo processamento de informações socioemocionais: a amígdala, as regiões orbitofrontais e mediais do córtex pré-frontal e estruturas occipitotemporais, tais como o sulco temporal Superior, o giro temporal superior, o giro occipital inferior e o giro fusiforme.

Alguns anos depois, Adolphs (1999) acrescenta a este circuito o córtex somatossensorial direito e córtex cingulado e ainda sugere que cada estrutura é responsável por um determinado processo. Assim, o córtex pré-frontal ventromedial estaria comprometido com o raciocínio social e com a tomada de decisões; a amígdala com o julgamento social de faces; o córtex somatossensorial direito, com a empatia e com a simulação (Mecca et al, 2016).

Os estudos de neuroimagem estrutural e funcional têm demonstrado a relevância de algumas regiões para habilidades específicas da CS como a TdM, especialmente o córtex cingulado, sulco temporal superior, pré-cúneus, córtex pré-frontal medial e junção temporoparietal (Bora et al., 2005; Mecca et al., 2016; Poletti, et al., 2012).

Há indícios de que haja dissociação neuroanatômica nas habilidades de TdM: os componentes afetivos dependeriam essencialmente da porção ventromedial do córtex pré-frontal, com a ativação do córtex pré-frontal, giro cingulado posterior e núcleos da Base, enquanto os componentes cognitivos exigiriam mais a porção dorsolateral do córtex pré-frontal (Poletti et al, 2012) com a ativação do pré-cúneus e dos lobos temporais. Essa dissociação seria a base neuroanatômica para o modelo de “TdM afetiva” vs “TdM cognitiva”, proposto por Shamay-Tsoory e anteriormente mencionado.

1.1.3. Teoria da Mente e as Funções Executivas

A relação entre a TdM e as Funções Executivas (FE) tem sido estudada em diferentes populações, como crianças e adultos saudáveis, bem como em pacientes com diferentes doenças psiquiátricas e neurológicas.

As FE são definidas como competências que permitem ao indivíduo, de maneira autônoma, realizar comportamentos direcionados a objetivos e é considerada essencial para a funcionalidade no dia a dia e para estabelecer relações adaptativas sociais (Lezak et al, 2004).

Estudos mostram que a relação entre FE e CS se dá, principalmente, a partir do componente da TdM (Batista et al,2016; Mecca et al,2016), podendo estar relacionada a outros domínios cognitivos específicos.

O desempenho da TdM tem sido vinculado ao funcionamento executivo, especialmente sobre a capacidade geral de controle cognitivo e de inibição de respostas automáticas, atualizando a memória de trabalho, mudando a atenção e ajustando o planejamento (Batista et al,2016; Mecca et al,2016). Para inferir sobre estados mentais alheios, é essencial que haja tanto um nível atencional adequado: se o indivíduo não está prestando atenção ao estímulo, provavelmente não conseguirá decifrá-lo (Happé et al, 2016). O controle inibitório, outra

função normalmente atribuída às FE, também é essencial para habilidades de TdM; afinal, é preciso inibir a sua própria perspectiva para entender a perspectiva da outra pessoa.

Tarefas como as de falsas crenças frequentemente são usadas para avaliar a TdM e estão relacionadas com o controle inibitório (capacidade de suprimir uma resposta preponderante em detrimento de outra) e com a memória de trabalho (capacidade de manipular e sustentar várias informações) (Duh et al,2016).

Ademais, para ocorrer o processo de interação social, é também necessária a capacidade de interpretar, associar de informações, de formular hipóteses, entre outras a habilidades relacionadas a metarepresentação (Mecca et al, 2016).

Vários modelos surgiram na tentativa de explicar a relação da FE e TdM, dentre eles o de Shahaecian et al (2014), que propõe três principais construtos: o modelo de independência, o modelo de expressão e o modelo de desenvolvimento (ou emergência) (Batista et al,2016; Mecca et al,2016).

O modelo de independência considera FE e TdM independentes, correlacionando-se apenas devido ao fato de imporem demandas de processamento sobre os mesmos substratos neurais ou habilidades cognitivas comuns. Com cursos de desenvolvimento paralelo, no entanto, FE e TdM teriam trajetórias coincidentes e uma relação aparente entre as variáveis (Shahaecian et al,2014).

O modelo de expressão considera que, se houver o desenvolvimento adequado das FE, o indivíduo pode expressar TdM. Isso porque as habilidades necessárias à expressão da compreensão do estado mental do outro, por exemplo, estariam associadas à habilidade de, antes, ser capaz de inibir informação sobre si mesmo. Nesse modelo, o desenvolvimento da TdM seria influenciado pelo desenvolvimento das FE de forma independente de influências sociais, culturais e educacionais (Shahaecian et al,2014). Assim, de acordo com esse modelo, os

déficits de TdM se inscreveriam dentro da síndrome disexecutiva, conforme recentemente proposto em artigo de consenso (Godefroy et al, 2018).

Por último, o modelo de emergência ou de desenvolvimento entende a relação entre FE e TdM de modo mais funcional. Ou seja, o surgimento de TdM dependeria da pré-existência de um nível básico de controle executivo. Por exemplo, inibir a própria perspectiva seria um pré-requisito para mudar ou flexibilizar o foco atencional e para considerar a perspectiva do outro. Portanto, o desenvolvimento da TdM estaria entrelaçado ao das FE (Shahaeian et al,2014), mas distingue-se das FE.

Shahaeian et al (2014) sugere que, em detrimento dos demais modelos, o modelo de desenvolvimento é o que melhor parece explicar a natureza da relação entre FE e TdM (Batista et al,2016; Mecca et al,2016).

Em consonância com o modelo de desenvolvimento citado acima, Perner e Lang (1999) apontam a teoria da dependência funcional, que postula que as FE é um pré-requisito para o desenvolvimento da TdM, ou, que TdM poderia ser um precursor das FE (Abouafia-Brakha et al 2011).

Estudos em grupos de crianças autistas (Pellicano et al, 2007; Abouafia-Brakh et al, 2011;) e em adultos, no campo da psiquiatria (Harrington et al.,2005; Pickup et al, 2008;) e com lesão cerebral adquirida (Apperly et al., 2009; Abouafia-Brakh et al, 2011), apresentaram correlações significativas quanto ao desempenho em tarefas da TdM e de FE e verificaram que a presença de comprometimento da TdM está associada ao comprometimento da FE. Reportaram, também, que o comprometimento da TdM foi associado a déficits da FE e, não constataram prejuízos da TdM quando as FE eram preservadas, que vai ao encontro com a hipótese de que as FE são necessárias para o desenvolvimento da TdM (Abouafia-Brakh et al., 2011).

Contudo, as relações entre FE e TdM são influenciadas pela presença de doenças neurodegenerativas. Enquanto na doença de Alzheimer o déficit de TdM acompanha o declínio cognitivo global, na demência frontotemporal o desempenho de TdM parece independe de medidas cognitivas globais (Bertoux et al, 2016), como foi demonstrado em estudo colaborativo envolvendo centros de pesquisa na França, na Inglaterra e no Brasil (Belo Horizonte) (Ramanan et al, 2017). Mais recentemente, estudo do grupo da UFMG demonstrou que medidas de CS (TdM e reconhecimento de emoções) podem estar correlacionadas ao desempenho de CS em pacientes com doença de Alzheimer, mas não na demência frontotemporal (Moura et al, 2020).

1.1.2 Reconhecimento de Emoções

A capacidade de reconhecer corretamente as emoções é uma importante competência social para o indivíduo responder de forma adequada ao meio (Keltner & Ekman, 2002). Na comunicação entre os indivíduos, é utilizada uma linguagem verbal (através do discurso e da palavra) e uma linguagem não verbal, através da postura do corpo e da expressão facial.

Na interação social, a face desempenha um papel fundamental, constituindo um importante dispositivo de comunicação no relacionamento com o mundo e com os outros (Ekman, 1993) e o reconhecimento de emoções é um subcomponente necessário da empatia (Happé et al, 2016).

Consideram-se como emoções básicas e as expressões faciais a elas relacionadas, as seguintes emoções: alegria, tristeza, raiva, medo, surpresa e nojo (Ekman, 1999). As emoções básicas são respostas afetivas, consideradas expressões faciais emocionais universais, pré-programadas evolutivamente, expressas e reconhecidas de modo semelhante por toda uma espécie, constituídas de respostas fisiológicas distintas para situações de sobrevivência e fundamentais para a vida (Tracy & Randles, 2011). Estas respostas, universalmente compartilhadas, são encontradas em primatas e outros mamíferos (Ekman & Cordaro, 2011).

Segundo Bucks & Radford (2004) déficits no processamento emocional são identificados como um mecanismo central para dificuldades comportamentais e de interação social, já que os indivíduos acometidos por tais déficits (incluindo dificuldades no reconhecimento de expressões faciais e prosódia) tendem a interpretar equivocadamente as “pistas emocionais”, que normalmente ajudam a guiar seus comportamentos (Costa-Viera et al, 2014).

Como citado anteriormente, os estudos de neuroimagem têm demonstrado a relevância de algumas regiões para habilidades específicas da CS. Estudos recentes, como a revisão de Vuilleumier et al (2017) sobre a percepção de emoções faciais, sustentam a hipótese de uma rede integrada e complexa. Regiões occipitais inferiores e o giro fusiforme são ativados frente a expressões emocionais, como também áreas límbicas anteriores, incluindo a amígdala e outras regiões como a ínsula, o córtex somatossensorial e regiões frontais, incluindo o cíngulo e orbitofrontal.

O giro fusiforme é recrutado no processamento de faces possibilitando que o estímulo visualizado seja primariamente traduzido como face, o que promoverá posterior especificidade no processamento. O estudo de Eimer et al. (2011) aponta a ocorrência de ativação neuronal em regiões occipitais que ocorrem em milissegundos após a visualização de faces, o que demonstra a forma como o cérebro está preparado para responder rapidamente a essa categoria de estímulos. Contudo, essa via de processamento está vinculada a aspectos de identidade da face, como suas características estáticas. (Rego et al, 2016; Mecca et al, 2016)

O reconhecimento de expressões faciais de emoção está associado à decodificação da emoção, processo cujo circuito está ligado a estruturas como amígdala e ínsula. O sulco temporal superior é também uma estrutura primordial no processamento do conteúdo emocional em faces, estando diretamente relacionada a processos de integração multissensorial (Allison et al.,2000; Mecca et al, 2016). Este processo também envolve regiões do Sistema Límbico e

do córtex pré-frontal, já que as informações faciais são integradas a processos cognitivos complexos da CS como a TdM (Rego et al, 2016; Mecca et al, 2016).

Cumprido observar que há uma especialização neuroanatômica no que concerne ao processamento dos diferentes tipos de emoções faciais. Assim, alegria, tristeza e raiva levam a ativação amigdaliana, ao passo que nojo e raiva causam ativação insular (Fusar-Poli et al, 2009).

1.2 Doença de Parkinson: aspectos históricos

A doença de Parkinson (DP) é uma enfermidade neurodegenerativa com prevalência na população idosa. Foi descrita pela primeira vez em 1817 por James Parkinson (1755-1824) como Paralisia Agitante, sendo denominada como DP após cinquenta anos, por Jean-Martin Charcot (1825-1893).

Charcot foi particularmente influente em refinar esta descrição inicial: ele rejeitou a designação anterior de “Paralisia Agitante”, porque reconheceu que os pacientes com a doença não eram marcados pela fraqueza e não necessariamente apresentavam tremor (Goetz et al, 2014).

A sua primeira contribuição foi separar a DP da Esclerose Múltipla e, posteriormente, de outros distúrbios caracterizados por tremor, diferenciando os sintomas. Charcot registra que os pacientes que apresentavam tremor de ação tinham características de fraqueza, espasticidade e distúrbio visual. Os pacientes que apresentavam tremor de repouso diferiam evidenciando rigidez, movimentos lentos e postura típica encurvada (Goetz et al, 2014). Esta descrição contribuiu significativamente para um diagnóstico mais seguro da enfermidade que hoje conhecemos como DP.

Charcot e seus alunos apresentaram casos nos quais ficaram evidentes características variáveis, definindo subgrupos (Parkinson sem tremor, Parkinson com postura ereta e Parkinson com hemiplegia). Posteriormente, tais subgrupos foram agrupados sob o termo de “Parkinsonismo-Plus” incluindo a Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), a Síndrome

Córtico-Basal (DCB) e atrofia de múltiplos sistemas (MSA) (Goetz et al, 2014). Os diagnósticos destes, no presente, são conhecidos por apresentarem características atípicas incluindo má resposta a terapias dopaminérgicas.

Mais descrições clínicas e estudos das alterações relacionadas à DP foram relatados pelos franceses Richer e Meige (1895), que forneceram detalhes da progressão do parkinsonismo, sendo que o primeiro fez desenhos e estátuas sobre os sintomas, que permanecem entre os valiosos documentos históricos relacionados à DP (Goetz et al, 2014).

1.2.1 Aspectos atuais da DP

A DP é uma enfermidade neurológica, de caráter degenerativo, crônico e progressivo, envolvendo o sistema nervoso central. A doença é incomum entre indivíduos com menos de 50 anos e aumenta sua prevalência com a idade, atingindo o pico entre as idades de 85 e 89 anos, e é mais comum em homens (Dorsey et al, 2018).

A maioria dos casos de DP é idiopática, mas existem contribuições genéticas e ambientais conhecidas (Kouli et al, 2018). As exposições a pesticidas, herbicidas e metais pesados estão associadas a um risco aumentado de DP.

Foi estimado que 6,1 milhões de indivíduos em todo o mundo tiveram um diagnóstico de DP em 2016, 2,4 vezes mais que em 1990 (Dorsey et al, 2018). Essa prevalência crescente foi atribuída ao aprimoramento de métodos diagnóstico, ao envelhecimento da população com o aumento da expectativa de vida e, possivelmente, à maior exposição ambiental (por exemplo: pesticidas, solventes, metais) (Marras et al, 2018).

As manifestações clínicas características da DP são os sintomas motores, sendo a bradicinesia um elemento central, ao qual se associam, de modo variável, outros sintomas como tremor de repouso, instabilidade postural e rigidez. Por outro lado, há também manifestações não-motoras na DP, incluindo transtorno de sono REM (*“rapid eye movement”*), transtornos psiquiátricos (depressão, por exemplo), dor, fadiga, déficits cognitivos (Bora et al, 2015; Kallia

et al, 2015), psicose, constipação intestinal, disfunção autonômica e anosmia (Jankovic et al, 2020; Armstrong et al, 2020).

A disfunção cognitiva decorre do comprometimento de circuitos não motores corticais e subcorticais. De fato, os núcleos da base interagem com diversas porções do córtex frontal e do sistema límbico, desempenhando um papel na regulação de funções cognitivas e afetivas (Jankovic e Tolosa, 2007). Por exemplo, o circuito estriatal interage com o córtex pré-frontal dorsolateral, sendo importante para FE. As disfunções desse circuito podem levar ao aparecimento de perseverações, déficit de flexibilidade comportamental, e déficits de memória operacional (Robbins et al., 2014; O' Callaghan et al, 2017). A conexão estriatal com a porção orbital do córtex pré-frontal orbital está envolvida no controle e adaptação comportamental. Imagens funcionais do cérebro em indivíduos saudáveis destacam o papel do *striatum* em funções cognitivas complexas (Cools et al, 2011) e confirmam que a porção ventro-estriatal tem sido associada com várias formas de disfunção comportamental, como por exemplo a impulsividade (Basar et al, 2010), a apatia, a depressão e a ansiedade (Aarsland et al, 2010; O' Callaghan et al, 2014).

1.2.2 Aspectos fisiológicos e neuroanatômicos da DP

Do ponto de vista fisiopatológico, a DP é caracterizada, inicialmente, pela morte precoce dos neurônios dopaminérgicos da substância negra (*pars reticulada*), gerando como consequência a redução drástica dos níveis de dopamina no corpo estriado (Jankovic e Tolosa, 2007). Há também o envolvimento de outros circuitos e regiões do sistema nervoso central afora os núcleos da base (Kallia et al, 2015). A marca patológica da DP são os corpos de Lewy, inclusões neuronais que consistem principalmente em acúmulo da proteína α -sinucleína (Armstrong et al, 2020).

Os neurônios dopaminérgicos envolvidos nos circuitos motores principais inervam primordialmente os núcleos da base (corpo estriado, os segmentos externo e interno do globo pálido e o núcleo subtalâmico), assim como os alvos das suas projeções (tálamo e córtex motor, por exemplo), servindo como moduladores dos circuitos córtico-estriatais (Jankovic e Tolosa, 2007).

Os núcleos da base têm proeminente função no sistema motor. A deficiência de dopamina gera hipoestimulação do córtex pré-frontal (Bora et al, 2015), conduzindo a distúrbio do movimento caracterizado por sintomas motores parkinsonianos clássicos (Kalia et al, 2015). O resultado da disfunção dopaminérgica no *striatum* é a base dos sintomas motores clássicos parkinsonianos: tremores, bradicinesia (lentidão e dificuldade em iniciar movimentos), rigidez articular e instabilidade postural (Jellinguer et al, 2001; O’Callaghan et al, 2014).

Embora a síndrome clínica da DP tenha sido inicialmente atribuída à disfunção dos núcleos da base, como descrito acima, estudos patológicos recentes (Gigere et al 2018; Jankovic et al 2020) em humanos e em modelos animais evidenciam que neurônios não dopaminérgicos em outras regiões (como o núcleo dorsal do vago, locus coeruleus e núcleos da rafe) também estão envolvidos. Foi proposto que estas regiões do tronco encefálico degeneram antes da substância negra (Jankovic et al 2020).

Assim, as manifestações clínicas mais características da DP são os sintomas motores – obrigatoriamente, deve-se apresentar bradicinesia, associada a, pelo menos, mais um dos seguintes: tremor em repouso, rigidez em roda denteada e instabilidade postural. A sintomatologia da DP é reconhecidamente variável, mas observações clínicas sugerem dois subtipos principais: DP com tremor dominante (com ausência relativa de outros sintomas motores) e DP rígido-acinética (Marras et al, 2012; Kallia et al, 2015).

1.2.3 Aspectos cognitivos da DP

Mesmo que a DP seja considerada primordialmente um distúrbio do movimento, tem sido cada vez mais reconhecido que os déficits cognitivos são comuns na doença.

Diversas funções cognitivas estão prejudicadas na DP, sendo o declínio cognitivo uma das características não motoras mais frequentes e incapacitantes da doença. No início da doença, muitos pacientes apresentam déficits sutis do tipo subcortical, atribuídos à grave deficiência dopaminérgica na porção dorsal estriatal (Jellinger et al, 2001; O'Callaghan et al, 2014). Considera-se que a perda de neurônios dopaminérgicos na substância negra e a consequente disfunção do córtex pré-frontal desempenham papel importante no déficit executivo na DP (Kallia et al, 2015). Os déficits cognitivos também decorrem da disfunção colinérgica, observável na doença (Colloby et al, 2016, O'Callaghan et al, 2017).

A incidência e a gravidade dos déficits cognitivos dependem da idade do paciente e do tempo de doença, sendo mais graves em pacientes mais idosos e naqueles com maior duração da enfermidade. A idade é um dos maiores fatores de risco para desenvolver DP. A prevalência e a incidência aumentam exponencialmente com a idade, podendo atingir o pico após os 80 anos (Kallia et al, 2015). Assim, os estudos trazem informações variáveis sobre a prevalência de demência em pacientes com DP (Gray et al, 2007). Cerca de 30% dos pacientes com DP apresentam comprometimento cognitivo leve (CCL-DP) (Delgado-Alvarado et al, 2016; McColgan et al, 2012). Estima-se que a demência afete até 50% dos pacientes com DP com 10 anos de doença (Weil et al, 2018). O declínio cognitivo e a demência associada à DP causam grande impacto na qualidade de vida (Schrag et al, 2016) destas pessoas.

O CCL-DP aumenta o risco de progressão de demência (Halliday et al, 2014), sendo que até 80% dos pacientes com CCL-DP desenvolverão demência (McColgan et al, 2012). No entanto, não se sabe atualmente que tipos de CCL-DP conferem maior risco de progressão para demência (Delgado-Alvarado 2016).

As alterações na DP ocorrem gradual e progressivamente ao longo dos anos (Halliday et al, 2014), e diversas funções cognitivas são prejudicadas. Os déficits são considerados essencialmente de natureza executiva (Aarsland et al, 2010; O'Callaghan et al, 2017), afetando a capacidade de planejamento, o controle cognitivo, a elaboração de conceitos, a iniciação, o controle inibitório (Pillon et al, 1993; Zgaljardic et al, 2003, O'Callaghan et al, 2017), a organização e a regulação do comportamento direcionado para objetivos (Gray et al, 2007), a memória de trabalho e de curto prazo (Woods et al, 2003; O'Callaghan et al, 2017) e a atenção (O'Callaghan et al, 2017). Também são observados déficits visuoespaciais, de memória episódica e de linguagem (Rodríguez-Ferreiro et al, 2010), associados à lentificação dos processos cognitivos (Noe et al, 2004). Alguns desses déficits são detectados nos estágios iniciais da doença, enquanto outros em estágios mais avançados (Rodríguez-Ferreiro et al, 2010).

O aparecimento de déficits das FE (como a flexibilidade cognitiva) e da atenção costumam ser precoces na DP, e se tornam mais graves em fases posteriores (O'Callaghan et al, 2014; Fallon et al, 2016). Entre os preditores neuropsicológicos mais significativos da transição para a demência estão a capacidade visuoespacial prejudicada, a redução da fluência semântica e as alterações graves na memória de trabalho (O'Callaghan et al, 2017).

Segundo o estudo de Rodríguez-Ferreiro (et al, 2010) os déficits de memória episódica têm sido atribuídos a déficits de recuperação secundários ao comprometimento executivo geral. De fato, classicamente considera-se que o prejuízo de memória episódica na DP decorra essencialmente de déficits de atenção, afetando as etapas de registro e evocação da memória episódica, mas sem afetar a consolidação (de Souza et al, 2011). Contudo, há evidências de que pacientes com DP sofrem também um déficit de consolidação e de reconhecimento (Rodríguez-Ferreiro et al, 2010; O'Callaghan et al, 2017).

Em resumo, a DP manifesta déficits cognitivos que evoluem para demência em número significativo de pacientes. Entende-se que haja um espectro de gravidade desses déficits, variando do CCL-DP à demência associada à DP. A idade de início da doença e o tempo de duração modulam o risco de demência. Os déficits são caracterizados, principalmente, por disfunção executiva (memória de trabalho, atenção, conceituação e flexibilidade cognitiva). Em segundo plano, há comprometimento de memória episódica e de funções visuoespaciais (de Souza et al, 2011). As manifestações psiquiátricas, como apatia e depressão, são comuns (Argaud et al, 2018). Mais recentemente, a CS tem sido objeto de estudo na DP.

1.3 Doença de Parkinson e Cognição social

1.3.1 Teoria da mente em DP

Nos últimos anos, muitos pesquisadores avaliaram as habilidades da TdM em pacientes com DP. Os resultados desses estudos (tabela 1) foram analisados em meta-análise de Bora (2015), demonstrando haver déficits significativos de TdM em pacientes com DP (sem demência).

Nessa meta-análise, com o objetivo de investigar déficits da TdM e sua relação com importantes fatores de confusão em pacientes com DP, analisaram-se 18 estudos, incluindo 487 indivíduos com DP (sem demência), os quais foram comparados a 459 controles saudáveis. Foram realizadas análises para investigar a relação entre déficits da TdM e características demográficas e clínicas na DP, incluindo medicação, estágio da doença e desempenho cognitivo. As análises de subgrupos foram realizadas para a DP precoce e para estudos que declararam explicitamente que a avaliação foi realizada durante o estado 'on'.

Nos resultados, houve evidência consistente de comprometimento da TdM, que foi mais grave nos estágios avançados da doença. A DP foi associada a déficits mais graves em tarefas de TdM “cognitivas” em comparação com tarefas de TdM “afetivas”, mas não houve evidência de comprometimento mais grave nas tarefas visuais em relação a testes verbais. Os achados

sugerem que a TdM é significativamente prejudicada na DP, tanto para tarefas verbais (por exemplo, teste de “*faux-pas*”), como visuais (como o teste “*Reading the mind in the eyes*”). A magnitude do efeito principal do diagnóstico na TdM foi grande ($d = 0,83$) (Bora et al,2015; Poletti et al, 2011).

O déficit de TdM foi correlacionado com o funcionamento executivo, medido pela fluência verbal. A gravidade do déficit da TdM foi semelhante à gravidade reportada na disfunção executiva em pacientes com DP (não dementes). O comprometimento de TdM foi significativamente correlacionado com os déficits de fluência verbal na DP na meta-análise. No entanto, é importante afirmar que a TdM e outros déficits cognitivos não foram observados em todos os pacientes em estágios iniciais (Bora et al,2015; Narme et al, 2013; Yu et al, 2012).

A DP está associada a anormalidades visuoespaciais e estes déficits aparecem no início da doença. Muitas das tarefas da TdM dependem do processamento de informações visuais e existem evidências que sugerem que o déficit de TdM pode estar relacionado ao comprometimento de habilidades visuo-espaciais e a outros déficits cognitivos (Mckinley et al, 2013). No entanto, a magnitude do déficit da TdM “verbal” foi pelo menos tão grave quanto o do comprometimento da TdM “visual”, sugerindo que os erros de processamento de informações visuoespaciais provavelmente não seriam a principal causa do comprometimento da TdM na DP (Bora et al, 2015; Mckinley et al, 2013).

Assim, essa meta-análise mostrou que há o comprometimento da TdM na DP, e este deve ser considerado um sintoma não-motor de DP. Demonstrou-se, ainda, que os déficits da TdM podem contribuir significativamente para as alterações no funcionamento diário de um paciente com DP.

Tabela 1. Estudos de Teoria da Mente (TdM) em DP

Autor	Ano	Título	Ferramentas Cognitivas	Ferramentas CS (TdM e emoções)	Grupo e características	Resultados
Anderson et al	2013	Social problem solving, social cognition, and mild cognitive impairment in Parkinson's disease	FAB, ACE, rules shift 6 elements, Hayling, Rules shift test	Mentalistic interpretation task	46 DP (19 DP(MCL) 27 DP (N)) 16HD	Tdm prejudicada em DP (Comprometimento cognitivo leve somente)
Bodden et al	2010	Theory of mind in Parkinson's disease and related basal ganglia disorders: a systematic review	MMSE, PANDA, Memória Verbal, Dígitos Span, Fluência de letras e semântica, TMT B-A, Reasoning Test	RMET Yoni	21DP 21 GC	Pacientes com DP tiveram prejuízos de TdM nos testes RMET e Yoni FB2. TdM não foi correlacionado aos déficits cognitivos.
Costa et al	2013	Parkinsonian patients with deficits in the dysexecutive spectrum are impaired on theory of mind tasks	MMSE	Faux-pas	30 DP 30GC	Prejuízos em pacientes DP com disfunção executiva e no Faux-pas
Eddy et al	2013	Theory of mind deficits in Parkinson's disease: a product of executive dysfunction	Fluência Verbal	Faux-pas	15 DP 10 GC	Prejuízos em pacientes com disfunção executiva no Faux-pas

Euteneuer et al	2009	Dissociation of decision-making under ambiguity and decision-making under risk in patients with Parkinson's disease: a neuropsychological and psychophysiological study	MMSE, Fluência MCST, reasoning memória verbal, Dígitos Span, LPS	RMET	21DP 23GC	Não houve diferenças entre os grupo
Albicini et al	2013	The effect of cognitive status and visuospatial performance on affective theory of mind in Parkinson's disease	MMSE modificado	RMET	50 DP 49 GC	Prejuízos de TdM em pacientes DP relacionados a habilidades cognitiva e visuais prejudicadas
Mimura et al	2006	Impaired decision-making in Parkinson's disease	WCST, Stroop test, Maze learning	RMET	18DP 20GC	Prejuízos de TdM em pacientes DP relacionados a habilidades cognitiva e visuais prejudicadas
Monetta et al	2009	Irony comprehension and theory of mind deficits in patients with Parkinson's disease	DRS, ToL, Fluência, Dígitos Span, memória Warrington, WM, Trail Making	Benton Fonemas Benton Face	11 DP 11GC	Os pacientes com DP foram significativamente menos precisos do que os participantes do GC na atribuição de crenças.

Narme et al	2013	Emotional and cognitive social processes are impaired in Parkinson's disease and are related to behavioral disorders	DRS, MCST, STROOP, TMT,	Faux-pas Yoni	23 DP 46 GC	Prejuízos no grupo de DP
Peron et al	2009	Are dopaminergic pathways involved in theory of mind? a study in Parkinson's disease	MMSE, MDRS	Faux-pas Eyes	34 DP 26 GC	Prejuízos correlacionados a FE em pacientes DP com estágio avançado
Poletti et al	2013	Affective theory of mind in patients with Parkinson's disease	MMSE, FAB	RMET	35 DP 35 GC	Prejuízos de TdM em pacientes DP
Roca et al	2010	Impairments in social cognition in early medicated and unmedicated Parkinson disease	MMSE	Faux-pas RMET	36 DP 36 GC	Prejuízos encontrados em pacientes DP
Albicini et al	2013	The effect of cognitive status and visuospatial performance on affective theory of mind in Parkinson's disease	MMSE, PANDA, Fluência de letras e semântica, Reasoning Test	RMET	19 DP 20 GC	Não houve prejuízos

Saltzman et al	2000	Theory of mind and executive functions in normal human aging and Parkinson's disease	California card sorting, Fluência	FB crenças Doodles espião Knower - Gueser	11 DP 8GC	Prejuízos no grupo de DP
Santangelo et al	2012	Neuropsychological correlates of theory of mind in patients with early Parkinson's disease	FAB, Memória Verbal, Span verbal	Estórias Happe	33 DP 33 GC	Prejuízos correlacionados a FE em pacientes DP com estágio avançado
Tsuruya et al	2011	Is reading mind in the eyes impaired in Parkinson's disease?	Figura de Rey	RMET	20 DP 20 GC	Prejuízos no grupo de DP
Xi et al	2015	theory of mind and decision-making processes are impaired in Parkinson's disease	AVLT, Stroop, dígitos Span, Hooper organização visual	RMET	15 DP 15 GC	Prejuízos presentes no grupo DP e correlacionados ao prejuízo na tarefa de cartoon e H-R
Yu et al	2012	Advanced theory of mind in patients at early stage of Parkinson's disease	MMSE, Verbal IQ, MCST e fluência semântica	Faux-pas Estória Happe Cartoon	39 DP 40 GC	Prejuízos de TdM no grupo DP, correlacionado a função disexecutiva

1.3.2 Reconhecimento de emoções faciais em DP

Os pacientes com DP também têm déficits de processamento emocional, levando à dificuldade em expressar, reconhecer e identificar as emoções dos outros a partir da prosódia e da expressão facial (Argaud et al, 2018).

O artigo de revisão recente apresentado por Argaud (et al, 2018) reúne trabalhos (tabela 2) que investigaram a habilidade de FERT em pacientes com DP. A maior parte dos trabalhos empregou paradigmas em que uma série de fotos de pessoas com diferentes expressões emocionais é apresentada ao paciente, ao qual é solicitado que indique qual a emoção representada. A maior parte dos estudos investigou o reconhecimento de emoções básicas (alegria, tristeza, raiva, nojo, surpresa, medo e neutro). As imagens do banco proposto por Ekman são classicamente usadas, embora paradigmas mais novos também tenham sido empregados.

Os diferentes estudos na área de reconhecimento de emoções na DP trazem resultados contraditórios e várias perguntas continuam sem serem respondidas (Argaud et al, 2018). A maior parte dos estudos mostrou que pacientes com DP têm pior desempenho que controles saudáveis em testes de FERT (Assogna et al, 2008; Gray et al, 2010; Peron et al, 2011). Naqueles estudos que mostraram diferenças entre DP e controles saudáveis, as discrepâncias foram maiores nas emoções negativas (medo, tristeza, por exemplo) do que nas emoções positivas (Gray et al.; 2010).

Apesar dos dados contraditórios, algumas considerações podem ser feitas sobre os déficits de reconhecimento de emoções na DP:

(1) dependem da gravidade da doença, sendo observáveis a partir do seu início e se tornam mais graves com sua progressão;

(2) podem ser parcialmente explicados por déficits visuoespaciais;

(3) são mais acentuados nos pacientes com comprometimento cognitivo leve (CCL);

(4) podem ser amplificados por transtornos de humor, como depressão, ansiedade e apatia;

(5) flutuam de acordo com a terapia dopaminérgica.

A revisão de Argaud e colaboradores discute limites metodológicos dos estudos sobre reconhecimento de emoções na DP, como a potencial falta de sensibilidade dos testes empregados e o fato de vários estudos não terem controlado os resultados para a gravidade clínica da doença, nem para a presença e a intensidade de sintomas psiquiátricos.

Em resumo, há evidências de que pacientes com DP têm déficits de REF. Contudo, não está claro como outros fatores cognitivos – como a disfunção executiva e o déficit de TdM – podem eventualmente explicar tais déficits. Similarmente, poucos estudos avaliaram a capacidade de testes de reconhecimento de emoções contribuírem para o diagnóstico diferencial entre DP e outras formas de parkinsonismo, como a PSP.

Tabela 2. Estudos de reconhecimento de emoções faciais em DP

Autor	Ano	Título	Ferramentas Cognitivas	Classificação/ Ferramentas CS (Reconhecimento de emoções Faciais /Tdm)	Grupo e características	Resultados
Assogna et al	2010	Intensity-dependent facial emotion recognition and cognitive functions in Parkinson's disease	MMSE, RAVLT, CRO, Fluência verbal fonológica, WCST, Stroop	Identification task / PERT	70 DP 70 GC	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis. Eles reconheceram menos expressões faciais de nojo.
Cohen et al	2010	Emotion and object processing in Parkinson's disease	MMSE DRS	Identification task/ PERT	30 DP 31 GC	Pacientes com DP apresentam déficit de processamento, com respostas mais lentas na demais tarefas cognitivas.
Paulmann and Pell	2010	Dynamic emotion processing in Parkinson's disease as a function of channel availability	DRS Dígitos Span, Trilhas, Fluência Verbal, ToL, Warrington	Identification task/ Benton face recognittion	11DP 11GC	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis. Houve impacto negativo da DP no reconhecimento de emoções veiculadas por diferentes domínios (semântica lexical / prosódia / expressões faciais)

Clark et al	2010	Visual exploration of emotional facial expressions in Parkinson's disease	MMSE, DRS	Identification task / fotografias em preto e branco tiradas do banco de dados Ekman and Friesen Pictures of Facial Affect	16 DP 20 GC	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis com uma relação específica entre os prejuízos na categorização da emoção facial e a varredura das expressões faciais.
Martinez-Corral et al	2010	Facial Emotion Recognition Impairment in Patients with Parkinson's Disease and Isolated Apathy	DRS Dígitos Span, Trilhas, Fluência Verbal, ToL, Warrington	Identification task / FERT	31 DP 16 GC	Pacientes com DP com apatia tiveram pontuação significativamente pior no FERT, pior desempenho no reconhecimento de medo, raiva e tristeza.

Narme et al	2011	Understanding facial emotion perception in Parkinson's disease: The role of configural processing	MMSE, DRS, FAB, Teste de orientação de julgamento de Benton, VOSP, tarefas experimentais foram criadas com E-Prime .	Identification task / Fotografias de Ekman (1976) e Tarefa de detecção de configuração facial (Minear & Park, 2004)	12DP 10 GC	O desempenho dos pacientes com DP apresentou déficit no reconhecimento de emoções faciais.
-------------	------	---	--	---	---------------	--

Herrera et al	2011	Emotion recognition impairment in Parkinson's disease patients without dementia	MMSE, Moca, Gon--no-go, Visual WM, Digito Span, Cópia da figura do Cubo, Torre de Hanói, Stroop, Fluência Verbal, Teste de Barcelona Revisado, Trilhas, VOSP, nomeação através de fotografias de celebridades	Identification task / Reconhecimento Facial (MacBrain Face Stimulus Set)	40 19 GC	DP Houve déficit de reconhecimento da emoção facial em pacientes com DP
---------------	------	---	---	--	-------------	--

Wieser et al	2012	Reduced early visual emotion discrimination as an index of diminished emotion processing in Parkinson's disease? – Evidence from event-related brain potentials	MMSE	Identification task / KDEF	19 / 19 GC DP	
Baggio et al	2012	Structural correlates of facial emotion recognition deficits in Parkinson's disease patients	MMSE RAVLT dígitos Span (Wais-III), Stroop, Fluência fonética e semântica, Trilhas, Teste de orientação de julgamento de Benton, VOSP	Identification task / FER e Ekman	39 / 23 GC DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.

Buxton et al	2012	Impaired Recognition of Prosody and Subtle Emotional Facial Expressions in Parkinson's Disease	FISQ, MMSE	Identification task / Bateria de tarefas de aprosódia(Ross et al 1997) e 6 fotografias de Ekman e Friesen	30 30 28 G amostral	DP GC	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis. Houve déficits no reconhecimento de expressões faciais de alegria nos níveis moderado e difícil, nojo e surpresa apenas no nível moderado e tristeza apenas no nível difícil.
Ventura et al	2012	Hemispheric asymmetries and prosodic emotion recognition deficits in Parkinson's disease	MMSE	Identification task, Discrimination Task, Mathing task /CATS	24 12 GC	DP	Houve déficits no reconhecimento de emoções prosódicas, no grupo DP
Garcia-Rodriguez et al	2012	Visuo-spatial interference affects the identification of emotional facial expressions in unmedicated Parkinson's patients	MMSE, Corsi	Identification task / EFEs	16 20 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.Os pacientes com DP apresentam déficits funcionais na identificação de EFEs quando confrontados com tarefas visuais simultâneas que sobrecarregam sua capacidade visuoespacial.

<p>Saenz et al</p>	<p>2013</p>	<p>Recognition of facial and musical emotions in Parkinson's disease</p>	<p>MMSE, DRS, Fluência Verbal, Semelhanças e completar figuras (Wais-III) Brixton, Dígito e espacial Span, Fluência Figurativa Ruff, Stroop, Teste Bells</p>	<p>Identification task</p>	<p>24 24 GC</p>	<p>DP</p>	<p>O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.</p> <p>DP foi significativamente prejudicado no reconhecimento das emoções de medo e tristeza.</p>
<p>Narme et al</p>	<p>2013</p>	<p>Emotional and Cognitive Social Processes Are Impaired in Parkinson's Disease and Are Related to Behavioral Disorders</p>	<p>MMSE, DRS, Figura Complexa de Rey, Trilhas, Stroop, WCST, Fluência Verbal</p>	<p>Identification task /Yoni e atividades experimentais (E-prime), IRI, 10 figuras de Ekman, Faux-pas</p>	<p>23 46 GC</p>	<p>DP</p>	<p>O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis</p>

Alonso-Recio et al	2013	Discrimination and categorization of emotional facial expressions and faces in Parkinson's disease	MMSE, TAP, Teste de orientação de julgamento de Benton, Trilhas, dígitos Span, Fluência Verbal (Fonológica, Semântica, Alternativa e Ação)	Identification task e Discrimination Task / 80 fotografias de rostos do Banco de Dados FACES (Ebner et al, 2010)	53 53GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.
Hipp et al	2014	Primary vision and facial emotion recognition in early Parkinson's disease	FAB, Trilhas, VOP	Identification task / FER e LOV	28 25 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.

Alonso-Recio et al	2014	Selective attention and facial expression recognition in patients with Parkinson's disease	MMSE, TAP	Discrimination Task e Identification task / Tarefas experiemntais: de inibição e rastreio visual(E-prime)	51 51GC	DP	Os pacientes DP pontuaram pior do que os controles em ambas as tarefas com expressões faciais, mas não com os outros estímulos não emocionais, indicando comprometimento de reconhecimento emocional específico, independente de habilidades de atenção seletiva.
Marneweck and Hammond	2014	Discrimination and recognition of facial expressions of emotion and their links with voluntary control of facial musculature in Parkinson's disease.	MOCA	Discrimination Task e identification task / Tarefas experimentais, CFMT e adaptação do teste Upper and Lower Face Apraxia.	34 32 ambos exprimentos: 22 DP e 18GC	DP GC	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis. Os resultados indicam que os processos sensoriais e sensório-motores estão prejudicados na DP, em função da gravidade da doença, afetando a percepção da emoção.

Wabnegger et al	2015	Facial Emotion Recognition in Parkinson's Disease: An fMRI Investigation		Identification task e INT / 50 pictures from the Karolinska Directed Emo- tional Faces set	17 22 GC	DP	Embora não tenham observado uma redução geral da ativação dos núcleos da base na amostra clínica, a ativação do putâmen foi reduzida na condição da emoção de tristeza. Demonstrou-se que o córtex somatossensorial não é a única estrutura relevante para o reconhecimento do afeto. Um grande número de estruturas diferentes participa desse processo, como a amígdala, a ínsula, as áreas pré-frontais, os gânglios da base, o cerebelo e os córtices occipito-temporais.
Laskowska	2015	Emotional processing in Parkinson's disease and schizophrenia : evidence for response bias deficits in PD	MMSE, Trilhas, BVRT,RAVLT , Stroop	Identification task / EIS-F	38 38 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi menor do que o de controles saudáveis.

Enrici et al	2015	Emotion Processing in Parkinson's Disease: A Three-Level Study on Recognition, Representation, and Regulation	MMSE, FAB, Corsi, Matrizes de Atenção, Matrizes coloridas de Raven, Repetição de palavras bisilábicas, WCST, Trilhas, Fluência Verbal (Finêmica e Categórica)	Identification task / Ekman 60-Faces, RME, TAS-20	32 / 25 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.
Mcintosh et al	2015	Emotion recognition in early Parkinson's disease patients undergoing deep brain stimulation or dopaminergic therapy: a comparison to healthy participants	WTAR, WASI,	Identification task / MAV, RMET, TASIT, BFRT, DTT	16 / 44 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP apresentou prejuízo no reconhecimento de emoções no início da doença. Esse comprometimento foi mais forte para tarefas de reconhecimento de afeto facial. Esses déficits não são explicados por deficiência de nível inferior no processamento visual ou auditivo.

Ricciardi et al	2015	Reduced facial expressiveness in Parkinson's disease: A pure motor disorder?	MMSE	Identification task / Ekman e TAS	40 / 17 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativo em relação ao grupo controle. A redução da interpretação da expressividade facial pode estar em parte relacionada às dificuldades de reconhecimento emocional em um contexto de experiência emocional subjetiva.
Ille et al	2016	Intact emotion recognition and experience but dysfunctional emotion regulation in idiopathic Parkinson's disease	TEDD	Identification task e INT / QADP, SADS, STAXI	25 / 25GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.
Pietschnig et al	2016	Facial emotion recognition and its relationship to cognition and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease	NTBV MMSE, WST	Identification task / VERT-K	97 / 168 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.

Albuquerque et al	2016	Advanced Parkinson disease patients have impairment in prosody processing	MMSE, DRS, Digito Span, WMS-III, Raven, Stroop, Fluencia Verbal(semantica e fonemica), Desenho do relógio	Identification task e Discrimination Task / CATS	42DP 43 CG		Em comparação com os controles, o grupo DP teve escores significativamente mais baixos na discriminação e nomeação de emoções em prosódia e discriminação visual de faces neutras, mas nenhuma diferença significativa em tarefas emocionais visuais.
Wagenbreth et al	2016	Implicit and explicit processing of emotional facial expressions in Parkinson's disease		Identification task Ekman 60 faces e LDT	16 16 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.
Lin et al	2016	Degraded Impairment of Emotion Recognition in Parkinson's Disease Extends from Negative to Positive Emotions	MMSE	Identification task / Ekman	29 29 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis. DP demonstraram um déficit de reconhecimento para faces negativas (tristeza e raiva) e positivas, sendo que os pacientes com DP com disfunção motora elevada tiveram um desempenho ruim no reconhecimento de rostos alegres.

Argaud et al	2016	Does Facial Amimia Impact the Recognition of Facial Emotions? An EMG Study in Parkinson's Disease	Raciocínio Matricial (WAIS-III), VOSP	Identification task /Benton	40 40 GC	DP	O desempenho dos pacientes com DP foi significativamente menor do que o de controles saudáveis.
--------------	------	---	---------------------------------------	-----------------------------	-------------	----	---

1.4 Paralisia Supranuclear Progressiva

A Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP), descrita pela primeira em 1963 por Richardson, é uma doença neurológica degenerativa, progressiva e que tem como características o parkinsonismo atípico associado a alterações oculomotoras e cognitivas (Steele et al, 1964; Foley et al, 2018). É considerada uma síndrome rara (Neri, 2011; Ghosh et al, 2012; Mota et al, 2017).

A PSP pode ser clinicamente difícil de distinguir da DP, principalmente nos estágios iniciais. Estudos revelaram que muitos pacientes com PSP são primeiramente diagnosticados com DP (Godeiro-Junior et al., 2008; Mota et al 2017). De fato, ambas, DP e PSP, são caracterizadas pela presença de sintomas de bradicinesia, rigidez e/ou instabilidade postural. A presença da paralisia supranuclear do olhar vertical é útil no diagnóstico de PSP, diferenciando-a da DP na maior parte dos casos, mas pode estar ausente até o agravamento do quadro (Foley et al, 2018). A PSP tem um prognóstico significativamente pior do que DP e progressão mais rápida, sendo essencial uma detecção precoce para intervenções (O'Sullivan et al, 2008; Foley et al, 2018).

A PSP tem incidência maior em pessoas do sexo masculino; sua manifestação ocorre geralmente a partir da faixa etária dos 60 anos de idade. Tem incidência aproximada de 6-7 pessoas por 100.000 habitantes (população geral) (Rosa et al, 2005; Respondek et al, 2016; Mota et al, 2017). Isso decorre do fato de que quando a PSP é diagnosticada o indivíduo já apresenta sinais acentuados. Encontram-se relatos de que, usualmente, a confirmação se dá entre 3-6 e 4-9 anos após apresentarem-se os sintomas iniciais clínicos, tornando-se uma agravante para o tratamento (Barsottini, 2010, Mota et al 2017). A partir desse, o óbito ocorre em tempo variável em até 17 anos, com sobrevida média de seis anos (Teixeira-Arroyo, et al., 2012; Mota et al 2017).

Mais recentemente, a partir de apuradas descrições clínico-patológicas, foram descritas as chamadas variantes fenotípicas da PSP, que têm quadros clínicos distintos da sintomatologia clássica (Boxer et al, 2017; Respondek et al, 2014). Assim, hoje são reconhecidas as seguintes apresentações de PSP:

- Síndrome de Richardson: é a PSP clássica e mais comum, com instabilidade postural e quedas precoces, rigidez axial, distonia cervical do tipo retrocolo, paralisia do olhar vertical e disfunção cognitivo-comportamental.
- PSP-parkinsonismo: manifesta tremor de repouso e assimetria dos sintomas parkinsonianos, com alguma resposta à levodopa. O envolvimento cognitivo e as quedas ocorrem apenas tardiamente, e a evolução costuma ser mais lenta do que nas demais formas. O diagnóstico diferencial com DP é árduo.
- PSP-acinética pura com *freezing* de marcha: acinesia da escrita e da fala com congelamento da marcha. Tremor, rigidez e alterações oculares são incomuns nos primeiros cinco anos de doença.
- PSP-afasia progressiva não fluente: apresenta-se com déficit de fluência verbal com hesitação para o início da fala, erros fonêmicos e agramatismo. Associa-se a maior comprometimento da memória e da praxia, com mais atrofia pré-frontal e menor atrofia do tronco cerebral.
- PSP-síndrome corticobasal: manifesta-se com apraxia, perda sensorial cortical, membro alienígena, rigidez, bradicinesia e distonia com acometimento unilateral ou muito assimétrico, sem resposta à levodopa.

1.4.1 Aspectos fisiopatológicos e neuroanatômicos da PSP

A PSP tem como característica patológica proeminente a deposição de isoformas tau em inclusões neuronais e gliais, manifestando-se como comprometimento cognitivo,

parkinsonismo, instabilidade da marcha e distúrbio de movimento vertical dos olhos (Ishiki, et al., 2017; Mota et al, 2017).

Descobertas feitas por Olszewski descrevem perda neural, gliose e emaranhados neurofibrilares nos núcleos subcorticais, no tronco cerebral e no núcleo dentado cerebelar (Steele et al, 1964; Willians et al, 2005).

O acúmulo de proteína tau nos neurônios do núcleo subtalâmico, *pallidum*, núcleo rubro, substância negra, *striatum*, tegmento pontino, núcleo oculomotor, núcleo dentado, no cerebelo e medula espinhal, é característico das tauopatias. Do ponto de vista histopatológico, a PSP é agrupada entre as degenerações lobares frontotemporais (Boxer et al, 2017).

Estudos *post-mortem* na PSP revelaram que o núcleo subtalâmico, o mesencéfalo e o globo pálido são as regiões onde os depósitos de tau são mais frequentemente observados. A visualização dos depósitos de tau em pacientes vivos com PSP é crucial para a compreensão e elucidação dos mecanismos fisiopatológicos desta doença (Barsottini et al, 2010; Neri et al, 2011; Mota et al, 2017).

1.5 Cognição Social na PSP

O comprometimento cognitivo precoce é uma característica do PSP, que pode preceder os sinais motores ou oculares (Pillon et al, 1991; Foley et al, 2018). Entre 60% e 80% dos casos há presença de demência; contudo, não é um critério necessário, mas observável nos portadores desta síndrome (Mota et al., 2017).

Déficits cognitivos são comuns em PSP e a doença é classicamente considerada como o protótipo da demência subcortical, conforme descrição pioneira de Albert e colaboradores, em 1974. Destaca-se principalmente a disfunção executiva marcada por fluência verbal reduzida e por acentuada lentificação de processos cognitivos (Dubois et

al, 1998; Foley et al, 2018). Há comprometimento também de memória de trabalho, de linguagem, de planificação e de flexibilidade cognitiva e de habilidade visuoespacial. Mais recentemente, alguns estudos identificaram déficits de CS Kobylecki et al, 2015; Ghosh et al 2009; Foley et al, 2018). Além dos déficits cognitivos, reporta-se também da presença de comorbidades psiquiátricas como a apatia, depressão ou ansiedade (Borroni et al, 2008; Brown et al, 2010; Bak et al, 2010; Ghosh et al, 2012).

Pacientes com PSP relatam também deficiências sociais como fator negativo na qualidade de vida (Schrag et al, 2003; Ghosh et al, 2012) e déficits no reconhecimento de emoções básicas foi evidenciado em estudos (Ghosh et al, 2009; Ghosh et al, 2012)(Tabela 3).

Como apresentado anteriormente, estudos convergem sobre uma rede frontotemporal estar relacionada à CS, regiões essas que também são afetadas pela PSP. Com base neste conhecimento, foi realizado um estudo por Ghosh et al (2012) com o objetivo de investigar déficits de CS em pacientes com PSP. Analisaram-se 23 indivíduos com PSP, os quais foram comparados a 22 controles saudáveis pareados por idade e escolaridade. Foram utilizadas como ferramentas neuropsicológicas o Teste de Função Executiva de Brixton (Burgess e Sharlice, 1997), o Teste de Faces de percepção visual (Calder et al, 1996), o teste de reconhecimento de emoção de *Montreal Affective Voices* (Bellin et al, 2008) e outro, visual e auditivo, *The Awareness of Social Inference Test (TASIT - McDonald et al., 2003)* para avaliar a TdM. Além disso, usaram-se escalas de gravidade como a Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS Fahn, 1986) e a de Paralisia Supranuclear (PSPRS Ohman-Strickland, 2007). Foi utilizado exame de imagem (ressonância magnética estrutural e análise volumétrica) para analisar os correlatos neurais do desempenho nos testes.

Como resultado, os pacientes com PSP evidenciaram prejuízos com a existência de um déficit multimodal na CS. Comparados a controles saudáveis, os pacientes com PSP apresentaram diferença significativa em tarefas de reconhecimento de emoção pela voz (Ghosh et al, 2012). A análise *post hoc* não apresentou diferença significativa para a emoção ‘feliz’; no entanto, houve déficit significativo para as demais emoções avaliadas. Pela ferramenta TASIT foi confirmada deficiência de TdM no grupo de PSP, principalmente na compreensão de contexto com sarcasmo (sarcasmo paradoxal). O déficit de TdM, por sua vez, correlacionou-se significativamente ao teste de reconhecimento de emoção vocal. Houve correlação entre o desempenho no teste de reconhecimento de emoções e as escalas UPDRS e PSPRS, sendo que, quanto maior a gravidade da doença, pior o desempenho no teste (Ghosh et al, 2012).

Foi investigado o possível papel das FE nos testes de CS, utilizando o teste de Brixton como covariável (Ghosh et al, 2012). O desempenho nas tarefas de CS permaneceu significativamente diferente entre os grupos de PSP e controle, com desempenho pior no grupo PSP, principalmente na tarefa TASIT. Embora as FE estejam prejudicadas em PSP, a CS permaneceu prejudicada quando o teste de Brixton foi incluído como covariável, sugerindo que as FE não são suficientes para explicar o déficit de CS em PSP.

Quanto à investigação de neuroimagem estrutural, o estudo (Ghosh et al, 2012) apresentou resultados que estão em consonância com outras pesquisas realizadas (Saxe e Kanwisher, 2003; Brunet-Gouet e Decety, 2006; Carrington e Bailey, 2009; Van Overwalle, 2009; Frith e Frith, 2010). Houve correlação entre medidas volumétricas do sulco temporal superior posterior, da junção temporoparietal e o córtex frontal rostral medial anterior e o desempenho da CS no PSP. Tais resultados sugerem que os déficits da TdM nesses pacientes estão ligados à atrofia dessas áreas (Leitman et al., 2010;

Schofield et al., 2011) e, ainda, indicam que a atrofia do giro frontal inferior direito estaria relacionada ao comprometimento do reconhecimento da emoção verbal, uma área crítica para avaliar a emoção vocal (Adolphs et al., 2002; Schirmer et al., 2006).

Outro estudo de Ghosh e colaboradores (2009) analisou especificamente como o reconhecimento de emoções é afetado em PSP. A pesquisa foi composta por 23 pacientes com PSP e dois grupos controle com 23 indivíduos cada. As ferramentas de triagem cognitiva foram: Dementia Rating Scale (DRS) (Mattis, 1988) e Addenbrooke (ACE) (Bak et al, 2005; Mathuranath et al, 2000). Foi utilizado o FERT de Ekman 60, o teste de faces de famosos (Calder et al; 1996) e Friesen (Ekman et al, 1976) para a análise do FERT.

As análises comparativas evidenciaram diferença nas emoções exceto em alegria, com pior desempenho para pacientes com PSP, em relação a controles (Ghosh et al, 2009). Os déficits no reconhecimento de emoções foram fortemente correlacionados com a gravidade de outros déficits. Houve correlação significativa entre o escore de ACE e o total em reconhecimento de emoções e entre o desempenho no DRS e na pontuação total de Ekman 60 (Ghosh et al, 2009).

Os resultados evidenciam que os pacientes com PSP demonstram claramente déficit no FERT que não são atribuídos a déficit de percepção ou reconhecimento facial (com exceção da emoção alegria), indicando que os déficits também não podem ser atribuídos a falha de compreensão (Ghosh et al, 2009). Os prejuízos de reconhecimento integram uma disfunção cognitiva associada ao PSP, mas não se correlacionaram com duração da doença. Ademais, esses dados corroboram estudos anteriores (Hornak et al; 2003; Cordato et al; 2005) que relatam que danos no córtex frontal ventral resultam em reconhecimento prejudicado da emoção. Na PSP há atrofia nessa região cortical, como,

também, nos núcleos da base, na ínsula e na amígdala, regiões necessárias para o reconhecimento de emoções.

Tabela 3. Estudos de CS em PSP

Autor	Ano	Título	Ferramentas Cognitivas	Ferramentas CS (TdM e reconhecimento de emoções faciais)	Grupo e características	Resultados
Ghosh et al	2009	Emotion Recognition in Progressive Supranuclear Palsy	DRS,ACE	Teste de faces famosas ... Ekman-60	24 PSP 23 GC	Os pacientes com PSP têm dificuldade em reconhecer uma ampla gama de emoções negativas. Isso não é um resultado de percepção facial prejudicada, mas uma parte integrante da disfunção cognitiva associada à PSP. Os problemas de reconhecimento de emoções se correlacionam com a função cognitiva, mas não com a duração da doença.

Ghosh et al	2012	Social cognitive deficits and their neural correlates in progressive supranuclear palsy	Teste Executivo de Brixton	Teste de faces famosas de Celder (1996), Vozes afetivas Montreal, TASIT	23 PSP 22 GC	O grupo de PSP apresentou prejuízo significativo de TdM e Reconhecimento de emoções. Houve correlações entre a atrofia do giro frontal inferior direito e o teste de vozes e no TASIT
Portieri et al	2012	Sad and happy facial emotion recognition impairment in progressive supranuclear palsy in comparison with Parkinson's disease	MMSE, SCID-P, HAMA, HDRS	PERT	16 PSP 176 DP	Houve prejuízos significativos no reconhecimento de expressões faciais das emoções tristeza e alegria em pacientes com PSP. Entre pacientes com PSP e DP sobre o reconhecimento de emoções como raiva, medo e nojo, os pacientes com PSP demonstram prejuízo. Já nas faces neutras, o prejuízo é presente em ambos grupos.

Shany-Ur et al	2012	Comprehension of insincere communication in neurodegenerative disease: lies, sarcasm, and theory of mind	MMSE, Figura de Benson, Aprendizagem verbal California, Boston 15, Stroop	TASIT UCSF EET CATS	16 PSP 77 GC 39 DFT 32 DA 15DV	Os pacientes com bvFTD mostraram-se prejudicados em testes de processos sócio-cognitivos fundamentais envolvidos na detecção de fala falsa, incluindo tomada de perspectiva visual, representação de crença e leitura de emoção, levando a uma compreensão pobre de mentiras e sarcasmo. Os pacientes de PSP também mostraram alguns déficits, tendo um mau desempenho em testes complexos de ToM, exigindo que representassem as opiniões e intenções dos outros, mas não na perspectiva visual, nos quais os fatos da situação eram diretamente observáveis.
----------------	------	--	---	------------------------------	--	--

2.JUSTIFICATIVA

Apesar de muitos trabalhos já terem investigado aspectos cognitivo-comportamentais tanto na DP quanto na PSP, não há estudo que tenha comparado diretamente pacientes com DP e PSP em medidas de CS. Deste modo, algumas questões ainda não foram respondidas:

1. Os testes neuropsicológicos de CS são capazes de estabelecer o diagnóstico diferencial entre DP e PSP?
2. Os pacientes com PSP têm desempenho pior nos testes de CS em comparação aos pacientes com DP?

3.HIPÓTESE

Considerando que o envolvimento préfrontal é mais pronunciado na PSP do que na DP, e que essas regiões são críticas para processos de CS, nossa hipótese é de que pacientes com PSP terão pior desempenho do que pacientes com DP em medidas de TdM e de reconhecimento de emoções.

4.OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Investigar CS, especificamente a Teoria da Mente (TdM) e o reconhecimento de emoções, na DP e na PSP.

4.2 Objetivos específicos

- Descrever o perfil de pacientes com DP em testes de CS.
- Descrever o perfil de pacientes com PSP em testes de CS.
- Comparar pacientes com DP com pacientes com PSP, em medidas de CS.
- Investigar a acurácia diagnóstica de testes de CS na diferenciação entre DP e PSP.
- Investigar os correlatos cognitivos do desempenho em testes de CS, por meio de correlações com testes de outras funções cognitivas.

5.MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Ambulatório de Distúrbios de Movimento, integrante do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG). Tratou-se de estudo clínico, observacional, descritivo e transversal.

A coleta de dados foi realizada entre maio de 2019 e dezembro de 2020. Todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO A e B), atestando a ciência acerca dos procedimentos. O presente estudo (*“Sintomas não motores na DP: estudo da associação de parâmetros cognitivos e comportamentais com biomarcadores de imagem”*) foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais (Número do Parecer do CEP: CAAE-0417.0.203.000-11) (ANEXO C).

5.1. Amostra

Os pacientes dos grupos de DP e PSP foram selecionados no Ambulatório de Distúrbios de Movimento do Hospital das Clínicas da UFMG, pelos neurologistas engajados no projeto. Três grupos de participantes foram constituídos:

- A) um grupo de indivíduos com DP (n = 18 pacientes);
- B) um grupo de indivíduos com PSP (n = 20 pacientes); e
- C) um grupo de indivíduos controles saudáveis (sem sinais e sintomas cognitivos) (n = 23).

Os três grupos foram pareados em relação à idade, ao gênero e à escolaridade, a fim de limitar viés metodológico. Todo indivíduo candidato à inclusão no estudo passou por uma avaliação neurológica (anamnese e exame neurológico completo) e por um exame neuropsicológico, o qual foi realizado pela mestranda.

5.1.1 Critérios de inclusão e de não inclusão

A) Critérios de inclusão para o grupo com DP:

- Diagnóstico de DP estabelecido segundo critérios consensuais (critérios do Banco de Cérebros do Reino Unido, Hughes et al, 1992).
- Idade mínima de 40 anos.
- Pacientes em estágios leve a moderado da doença (Estágios 1,2 e 3 da escala de Hoehn e Yahr);
- Pacientes sem queixa de déficit visual;
- Pacientes sem quadro demencial;
- Escolaridade mínima de seis anos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

B) Critérios de inclusão para o grupo com PSP

- Diagnóstico de PSP (Síndrome de Richardson) estabelecido segundo critérios consensuais (Respondek et al, 2014).
- Idade mínima de 50 anos.
- Pacientes em estágios leve a moderado da doença;
- Pacientes sem quadro demencial;
- Escolaridade mínima de seis anos;
- Assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

C) Critérios de inclusão para o grupo controle saudável:

- Homens e mulheres sem queixas neurológicas, incluindo queixas cognitivas.
- Idade mínima de 50 anos.
- Escolaridade mínima de seis anos;

- Escore no Mini Exame do Estado Mental (MMSE) indicando normalidade para o nível de escolaridade.
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

D) Não foram incluídos neste estudo indivíduos que apresentaram (válido para todos os participantes):

- Antecedente de doença psiquiátrica grave (esquizofrenia, transtorno bipolar, depressão com antecedente de tentativa de auto-extermínio);
- Antecedente ou co-morbidade neurológica (epilepsia, outra doença neurodegenerativa, como doença de Alzheimer).
- Indivíduos que faziam uso de medicamentos antipsicóticos e benzodiazepínicos.

3.2 Avaliação neuropsicológica

Uma vez estabelecido o diagnóstico feito sob critérios clínicos e com o auxílio dos exames complementares, o participante foi encaminhado para avaliação psicométrica. Para a avaliação neurológica, fizemos uso da escala de Hoehn e Yahr (HY – Degree of Disability Scale, 1967), Escala Unificada de Classificação da Doença de Parkinson (UPDRS -Unified Parkinson Disease Rating Scale, Fahn e col, 1987). Esses dados foram coletados pelos neurologistas assistentes.

Foram coletados demográficos (idade, sexo, escolaridade, profissão, etc) e clínicos (antecedentes médicos, uso de medicamentos) de todos os participantes.

A avaliação neuropsicológica incluiu os seguintes testes: Mini Exame do estado Mental (MMSE) (Folstein et al., 1975; Brucki et al, 2003), Fluência verbal Fonológica (Machado et al, 2009) e fluência Semântica categoria de Animais (Brucki e Rocha 2004), Bateria rápida de Avaliação Frontal (Beato et al, 2012), Teste da lista de figuras

da bateria cognitiva breve (Nitrini et al., 2007), Digit Span – ordem direta e indireta (Wechsler, 1997; Nascimento, 2005), teste de Hayling (Burgess e Shallice, 1997; Siqueira et al., 2010), a bateria de CS “Mini-SEA”(Social Cognition and Emotional Assessment, Bertoux et al, 2012) e a escala de Apatia de Starkstein (Guimarães et al, 2014). Os testes são descritos adiante.

5.2.1. Instrumentos

a) Mini-Exame do Estado Mental (MMSE) (Folstein et al., 1975; Almeida, 1998): exame de rastreio de alteração cognitiva, avalia orientação temporal, orientação espacial, atenção, memória, viso-construtiva e linguagem (pontuação 0-30 pontos).

b) Tarefas de Fluência Verbal: avaliam elementos das FE de flexibilização e monitoramento. Consistem em solicitar ao participante falar durante um minuto o máximo de palavras que conseguir evocar iniciando por uma determinada letra. Na versão Fonológica utilizou-se a forma “FAS” (Machado et al. 2009) e para a categoria utilizaram-se palavras pertencentes à categoria de Animais (Brucki e Rocha 2004), na versão Semântica.

c) Bateria de Avaliação Frontal (Beato e cols., 2007): é um instrumento de rastreio de alteração de FE, originalmente proposta por Dubois e colaboradores. Os seis subitens da FAB são: conceptualização, fluência verbal fonológica, planejamento e praxia, atenção seletiva, controle inibitório e preensão.

d) Teste lista de figuras, da Bateria Cognitiva Breve (Nitrini et al., 2007): Avalia memória de curto prazo, aprendizagem e memória de longo prazo, com 10 figuras e diferentes etapas: Nomeação, Memória Incidental, Memória Imediata, Aprendizado, Memória Tardia (5min) e Reconhecimento (pontuação de cada item 0-10pontos).

e) Digit-Span – Ordem Direta e Ordem Inversa (Wechsler, 1997; Nascimento, 2005): Avalia memória verbal de curto prazo na Ordem Direta, observando quantas unidades de informação verbal são retidas em curto prazo. Na Ordem Inversa, memória operacional, analisa a capacidade de manipulação mental de dados.

f) Teste de Hayling (Burgess e Shallice, 1997; Siqueira et al., 2010): avalia componente executivo (controle inibitório). É realizada em duas etapas, parte A e parte B; em ambas se lêem-se frases incompletas, em que falta a última palavra, e o participante deve completá-las.

g) Bateria de CS “Mini-SEA”(Social Cognition and Emotional Assessment, Bertoux et al, 2012): é uma versão brasileira da ferramenta que consiste em uma tarefa de TdM (versão modificada do teste de *faux-pas*) e um teste de Reconhecimento de Emoção Facial (FERT), conforme a descrição a seguir:

1. O teste de detecção de gafes (ou teste de reconhecimento de *faux-Pas*) modificado é composto por 10 histórias publicadas anteriormente (Stone et al; 1998), cinco das quais descrevem uma situação de “*faux-pas*” (esta caracterizada por falas inapropriadas para o contexto no qual ocorre) e cinco histórias sem “*faux-pas*”. São duas etapas: na primeira, as histórias são lidas pelo aplicador e o participante recebe por escrito uma cópia para acompanhar a leitura. Na segunda etapa, são feitas perguntas sobre a história ao participante. O participante pode consultar a cópia escrita para responder às perguntas, para possivelmente controlar os déficits de memória.

As histórias com “*faux-pas*” têm seis perguntas. A primeira delas pergunta se houve uma gafe: “Alguém disse algo que não deveria ter dito? Alguém disse algo estranho?”. Se o participante responder "Sim", há cinco questões de acompanhamento relacionadas aos elementos da gafe: atribuição (quem cometeu a gafe), identificação

(descrever a situação em erro), conhecimento (compreensão detalhes da gafe), intencionalidade (por que ele / ela cometeu “*faux-pas*”) e empatia (como a pessoa estava se sentindo). É atribuído um ponto a cada resposta correta ($n = 6$), totalizando 6 pontos. Se o participante responder “Não” à primeira pergunta, as perguntas de acompanhamento não são feitas e uma pontuação total de 0 é atribuída ao participante. Finalmente, são feitas duas questões de controle sobre a compreensão da estória pelo participante.

As histórias sem “*faux-pas*” são pontuadas em 2. Dois pontos são atribuídos ao participante se ele responder “Não” à primeira pergunta “Alguém disse algo que não deveria ter dito? Alguém disse algo estranho?”. Existem, também, duas questões de controle que verificam a compreensão da história.

Desse modo, o teste tem o escore máximo de 40 pontos, que é calculado por ambos subtotais (histórias com e sem “*faux-pas*”), sendo 30 pontos de cinco estórias de seis pontos e cinco estórias de dois pontos. As pontuações das questões controle não são consideradas na pontuação total do teste, são contabilizadas à parte. É importante ressaltar que, para o teste de *faux-pas*, consideramos apenas pacientes que demonstraram compreender o teste, validado pelo escore de compreensão.

2. O teste de Reconhecimento de Emoção Facial (FERT) consiste em trinta e cinco faces das imagens de Ekman (1975), representando sete diferentes expressões emocionais faciais (alegria, tristeza, medo, nojo, surpresa, raiva e neutro). A instrução dada ao participante é escolher qual das emoções melhor representa a imagem apresentada. Cada emoção é apresentada cinco vezes (representadas por imagens diferentes). A cada imagem, o participante tem escritas ao seu alcance o nome das emoções para evitar prejuízo no desempenho por déficit de memória. A pontuação final (de 35) representa o número de emoções faciais corretamente identificadas.

Por fim, a pontuação total no Teste *faux-pas* é convertida em uma pontuação de 15 e a pontuação total no FERT também é convertida em uma pontuação de 15. A pontuação total do Mini-SEA (/ 30) é calculada somando-se as pontuações do FERT (/ 15) e do teste *faux-pas* (/ 15), conforme descrito por Funkiewiez (et al; 2012) e Bertoux (et al; 2012). Pontuações mais baixas indicam maior grau de deficiência.

h) Escala de Apatia (Starkstein et al., 1992; Guimarães e cols., 2009): É uma escala comportamental direcionada ao acompanhante, que deve relatar a respeito do comportamento do paciente. É composta por 14 itens (pontuação de 0 – 3 por item), com o total de 42 pontos.

5.3 Análises Estatísticas

O banco de dados e as análises estatísticas foram realizados com o software *Statistical Package for Social Sciences (SPSS)* (versão 22, SPSS Inc., Chicago, Illinois).

5.3.1. Análises descritivas:

Para cada grupo, as variáveis qualitativas foram descritas segundo frequências e porcentagens. A normalidade das variáveis quantitativas (contínuas) foi verificada com o teste de Shapiro-Wilk, após inspeção visual dos histogramas. A investigação da normalidade revelou que a maior parte dos dados tinha distribuição não-normal, de modo que adotamos testes não-paramétricos nas análises subsequentes.

As variáveis quantitativas gaussianas (normais) foram descritas de acordo com a média e o desvio-padrão; as variáveis quantitativas não gaussianas foram descritas segundo a mediana e o quartil.

Realizou-se análise estatística descritiva para caracterizar a amostra quanto às variáveis sócio-demográficas (sexo, idade, escolaridade, nível socioeconômico) e clínicas (tempo de doença e resultados do exame neuropsicológico).

5.3.2. Análises comparativas:

A fim de determinar se existiria uma diferença estatística entre os resultados dos pacientes dos três grupos nos diversos testes e escalas empregados, foi aplicado o teste de Kruskal-Wallis. Quando foi detectada diferença significativa entre os grupos, esta análise foi completada por comparações grupo a grupo, através do teste U de Mann-Whitney (dados não paramétricos). Empregamos a correção de Bonferroni, sendo que o nível de significância estabelecido foi de 0,005.

5.3.3 Análises de correlação:

As correlações entre as variáveis foram analisadas pelo teste de Spearman. Para analisar a influência do desempenho executivo e da apatia sobre a pontuação nos testes de CS (teste de *faux-pas* e teste de reconhecimento de emoções faciais), fez-se uma análise multivariada, com modelo de regressão logística linear (método *backward*). Nesse modelo, a variável dependente foi a classificação diagnóstica (grupo PSP ou grupo DP), ao passo que as variáveis independentes foram: teste de *faux-pas* (escore total), teste de FERT (escore total), pontuação total da Mini-SEA, FAB e escala da apatia.

5.3.4 Curva ROC

A eficácia dos testes para estabelecer o diagnóstico diferencial entre DP e PSP foi investigada pela análise de curva ROC (“*Receiver Operator Characteristic*”), que permite uma estimativa da acurácia diagnóstica por meio do cálculo da área sob a curva, além de definir valores de sensibilidade e de especificidade de um dado teste.

6.RESULTADOS

6.1 Análises descritivas (dados demográficos e clínicos)

Os três grupos de participantes foram constituídos por: um grupo de indivíduos controles saudáveis (sem sinais e sintomas cognitivos) ($n = 23$), um grupo de indivíduos com DP ($n = 18$) e um grupo de indivíduos com PSP ($n = 20$).

O grupo controle foi composto por 23 indivíduos, de 48 a 81 anos ($M:64.7$; $dp:10$), sendo 15 (65.2%) do sexo feminino e 8 do sexo masculino (34.8%) com a escolaridade média de 12.70 ($dp:2.63$). O grupo de DP foi composto por 18 indivíduos, de 42 a 84 anos ($M:65.2$; $dp:9.8$), sendo 9 (50%) do sexo masculino e 9 do sexo feminino (50%) com a escolaridade média de 12.6 ($dp:3.8$). O grupo PSP foi composto por 20 indivíduos, de 56 a 79 anos ($M:67.7$; $dp:6.8$), sendo 8 (40%) do sexo masculino e 12 do sexo feminino (60%) com a escolaridade média de 12.8 ($dp:3.5$).

A Tabela 4 apresenta os dados demográficos e clínicos de cada um dos grupos pesquisados. Como se pode observar, não se distinguem em termos de idade ($p<0.913$) e escolaridade ($p<0.338$), embora os anos de duração da doença tenham diferença ($p<0.003$) entre o grupo de Parkinson ($M:9.5$ anos; $dp:5.8$) e PSP ($M:4.1$ anos; $dp:1.9$), com maior tempo de doença para pacientes do grupo DP.

Tabela 4. Sexo, idade, anos de escolaridade e anos de duração da doença: Média, desvio padrão, valores mínimo e máximo e frequência.

Variáveis /Grupo	Controle [n=23]	DP [n=18]	PSP [n=20]
Masculino:			
Feminino (números)	8:15	9:9	8:12
Idade (anos)	64.7 ± 10 (48-81)	65.2 ± 9.8 (42-84)	67.7 ± 6.8 (56-79)
Educação (anos)	12.7 ± 2.6 (8-17)	12.06 ± 3.8 (7-20)	12.8 ± 3.5 (6-20)
Duração (anos)	NA	9.6± 6.1 (1-23) ^b	4.1± 1.9 (1-7)

Nota: ^b Diferença significativa ($p < 0.005$) comparado a PSP (Mann-Whitney test)

6.2 Cognição global e funções executivas

Os resultados do desempenho cognitivo dos três grupos estudados estão dispostos na tabela 5 com os respectivos testes.

Comparado ao grupo Controle, ambos grupos (DP e PSP) apresentam diferença significativa ($p < 0.002$ e $p < 0.0001$, respectivamente) nos resultados do MMSE, com piores resultados do que os participantes controles.

Os grupos DP e PSP diferem em termos de desempenho nos testes do desempenho executivo, como nas tarefas de FAB ($p < 0.0001$), Fluência Categórica ($p < 0.0001$) e Nominal ($p < 0.001$), Hayling (acertos parte B: $p < 0.001$; e erros parte B: $p < 0.001$), com pior desempenho nos PSP, indicando maior grau de disfunção executiva nesses pacientes. Também foi evidenciada diferença significativa ($p < 0.005$) quanto aos resultados da Escala de Apatia, com maiores escores de apatia no grupo PSP.

Tabela 5. Dados neuropsicológicos: cognição Global e desempenho executivo (Média, desvio padrão, mínimo e máximo).

	Grupo Controle [n=23]	DP [n=18]	PSP[n=20]
MMSE (/ 30)	29 ± 0.9 (27-30)	27.8 ± 1.4 (25-30) ^a	26.2 ± 2.1 (23-29) ^a
Digito Span direto	7.7 ± 1.7 (5-12)	9.7 ± 2.4 (5-14) ^a	7.6 ± 1.4 (4-10)
Digito Span indireto	5 ± 1.4 (2-8)	5.6 ± 1.7 (2-9)	4 ± 1.2 (2-7)
Teste de memória visual			
<i>Memória imediata (/10)</i>	8.8 ± 1.1 (6-10)	7.4 ± 0.9 (6-9) ^a	4.5 ± 1.5 (1-7) ^a
<i>Evocação tardia (/10)</i>	9 ± 1 (7-10)	7.2 ± 1.1 (5-9) ^a	6.5 ± 2 (1-10) ^a
<i>Reconhecimento (/10)</i>	10 ± 0	9.5 ± 0.6 (8-10) ^a	9.5 ± 1.3 (5-10)
FAB (/18)	15.7 ± 1.7 (13-18)	15.8 ± 1.8 (12-18) ^b	11.6 ± 3.1 (7-17) ^a
Fluência Lexical (FAS)	32.9 ± 9.1 (16-54)	34.4 ± 11.2 (15-58) ^b	18.5 ± 12 (3-53) ^a
Fluência (Animais)	18.5 ± 3.8 (11-27)	16.4 ± 5.5 (11-33) ^b	10.5 ± 5.3 (3-21) ^a
Hayling Teste			
<i>parte A-tempo (s)</i>	18.3 ± 7.2 (10-37)	30.5 ± 15 (20-83) ^a	31 ± 19.8 (13-95) ^a
<i>parte A-tempo (/15)</i>	14.7 ± 0.5 (13-15)	14.6 ± 0.76 (13-15)	14.8 ± 0.5 (13-15)
<i>parte B-tempo (s)</i>	72.8 ± 7.2 (23-174)	81.4 ± 41.5 (0-151)	116.2 ± 75.2 (17-353)
<i>parte B-pontuação (/15)</i>	8.1 ± 0.5 (13-15)	11.5 ± 2.4 (7-15) ^{a,b}	4.5 ± 3.9 (0-14) ^a
<i>parte B- erros simples (/15)</i>	7 ± 0.5 (1-12)	3.4 ± 2.3 (0-8) ^{a,b}	10 ± 3.8 (1-15) ^a
<i>parte B- erros de escala (/45)</i>	10.7 ± 5.6 (2-21)	8.4 ± 5.9 (0-22) ^b	20.9 ± 10.5 (1-39) ^a
<i>Tempo (Parte B – Parte A)</i>	54.4 ± 35.2 (13-137)	54.3 ± 32.4 (0-126)	81.7 ± 69 (3-297)
Escore escala de Apatia (/42)	6.9 ± 3.4 (2-16)	11.9 ± 7.4 (0-34) ^b	19.1 ± 7.8 (8-33) ^a

Nota: ^a Diferença significativa ($p < 0.005$) comparado ao Grupo Controle (teste de Mann-Whitney)

^b Diferença significativa ($p < 0.005$) comparado a PSP (teste de Mann-Whitney)

6.3 Cognição Social

Quanto às tarefas de CS descritas na tabela (Tabela 6) a seguir o grupo DP em comparação ao grupo Controle evidenciou diferença significativa ($p < 0.005$) no escore total do teste de FERT ($p < 0.001$), especialmente do subitem “Tristeza” ($p < 0.0001$), com pior desempenho.

Em comparação ao grupo controle, o grupo do PSP, também, teve pior desempenho no escore total do Teste de FERT ($p = 0.000$), e nos os subitens “Nojo” ($p < 0.0001$) e “Raiva” ($p < 0.003$).

A diferença no teste de FERT (pontuação total e subescores) entre os grupos DP e PSP não foi significativa ($p < 0.043$) (Gráfico 1).

Tabela 6. Testes de Cognição Social (média ± desvio padrão (min-máx.))

	Grupo Controle [n=23]	DP [n=18]	PSP [n=20]
Teste de FERT			
<i>Total escore (/35)</i>	28.4 ± 2.4 (25-34)	24.5 ± 3.4 (18-30) ^a	21,25 ± 6(11-32) ^a
<i>Alegria (/5)</i>	5 ± 0 (5-5)	4.9 ± 0.3 (4-5)	4.4 ± 1.2 (0-5)
<i>Surpresa (/5)</i>	4.3 ± 0.9 (2-5)	4.1 ± 1 (1-5)	4 ± 1.1 (1-5)
<i>Nojo (/5)</i>	4.4 ± 0.9 (2-5)	3.8 ± 0.9 (2-5)	2.9 ± 1.3 (0-5) ^a
<i>Medo (/5)</i>	1.8 ± 1.5 (0-5)	1.7 ± 1 (0-3)	1.3 ± 1.4 (0-5)
<i>Raiva (/5)</i>	3.7 ± 0.9 (2-5)	3.1 ± 1.3 (0-5)	2.5 ± 1.2 (0-4) ^a
<i>Tristeza (/5)</i>	4.4 ± 0.8 (2-5)	2.4 ± 1.2 (0-4) ^a	2.4 ± 1.7 (0-5)
<i>Neutro (/5)</i>	4.8 ± 0.4 (4-5)	4.5 ± 0.8(3-5)	3.6 ± 1.8 (0-5)
Teste de Reconhecimento <i>faux-pas</i>			
<i>Estórias com <i>faux-pas</i> (/30)</i>	26.4 ± 2.9 (22-30)	24.6 ± 2.8 (18-29) ^b	15.5 ± 8.8 (0-27) ^a
<i>Estórias sem <i>faux-pas</i> (/10)</i>	10 ± 0.4 (8-10)	9.6 ± 0.7 (8-10)	9.3 ± 1.3 (6-10)
<i>Escore Total (/40)</i>	36.3 ± 3 (32-40)	34.5 ± 2.9 (28-39) ^b	24.9 ± 8.8 (10-35) ^a
<i>Compreensão (/20)</i>	20 ± 0.3 (19-20)	17.7 ± 1.8 (13-20) ^{ab}	19.2 ± 1.1 (16-20) ^a
<i>Detecção (/10)</i>	9.7 ± 0.5 (9-10)	9.3±0.6(8-10)	8 ± 1.7 (5-10) ^a
<i>Atribuição (/5)</i>	4.8 ± 0.4 (4-5)	4±0.8(3-5) ^a	2.8 ± 1.6 (0-5) ^a
<i>Identificação (/5)</i>	4.8 ± 0.4 (4-5)	4.2±0.6(3-5) ^a	2.6 ± 1.7 (0-5) ^a
<i>Conhecimento (/5)</i>	3.7 ± 1.2 (2-5)	4.4±0.7(2-5)	1.3 ± 1.3 (0-4) ^a
<i>Intencionalidade (/5)</i>	4 ± 1 (2-5)	3.4±1.1(1-5)	2.2 ± 1.6 (0-5) ^a
<i>Empatia (/5)</i>	4.6 ± 0.6 (3-5)	4.2±0.4(4-5) ^a	2.8 ± 1.6 (0-5) ^a
Mini-SEA (Total Score / 30)	25.8 ± 1.7 (23.4-28.8)	23.4 ± 1.9 (19.7-27)^{ab}	19 ± 4.9 (9.3-24.8)^a

Nota: ^a Diferença significativa ($p < 0.005$) comparado ao grupo controle (teste de Mann-Whitney)

^b Diferença significativa ($p < 0.005$) compared to PSP (teste de Mann-Whitney)

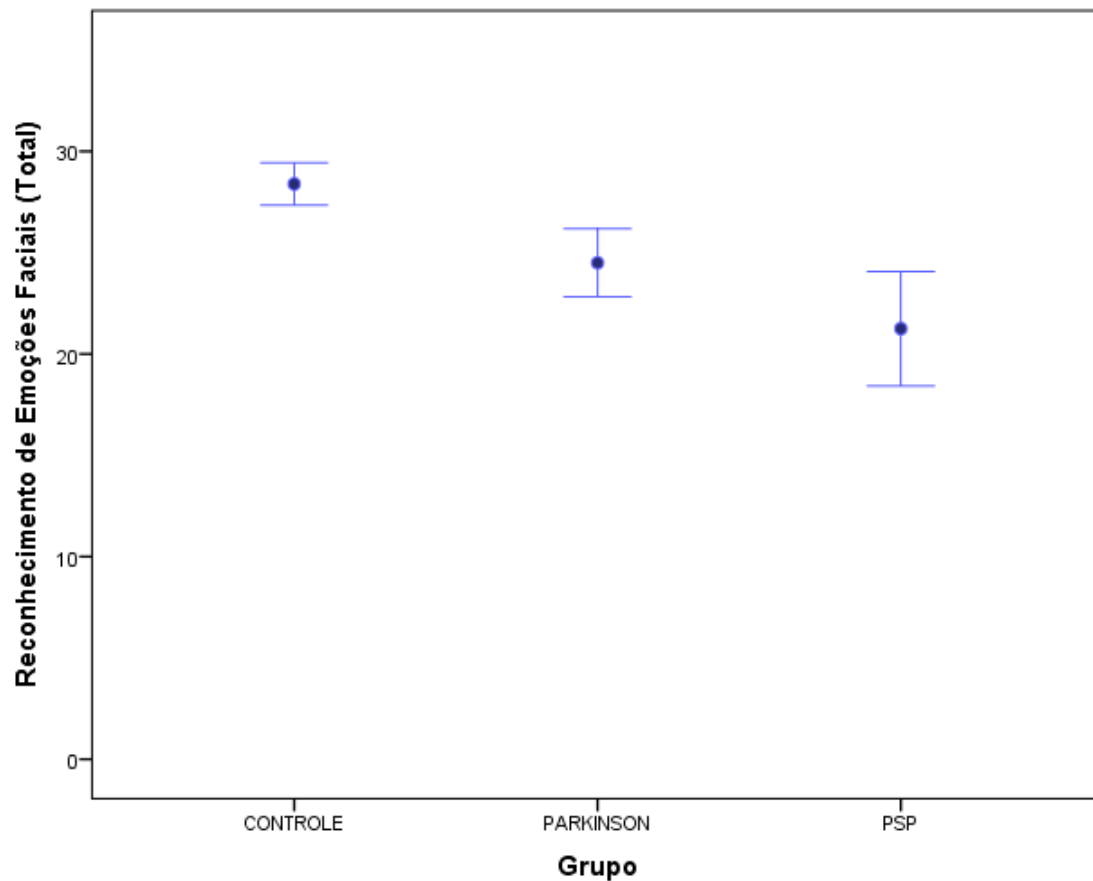


Gráfico 1. Escore global de FERT comparados por grupos

Analisando os resultados do teste *faux-pas* (Gráfico 2), observa-se que, em comparação ao grupo Controle, os grupos PSP e DP apresentam diferença significativa. No grupo DP foi identificada diferença especialmente no subitem Compreensão ($p < 0.0001$), embora também apresente diferença nos escores de atribuição, identificação e empatia. Em alusão ao grupo PSP todos os subitens do teste *faux-pas* demonstram diferença significativa, com exceção no escore de histórias sem *faux-pas* ($p < 0.092$, não significativo).

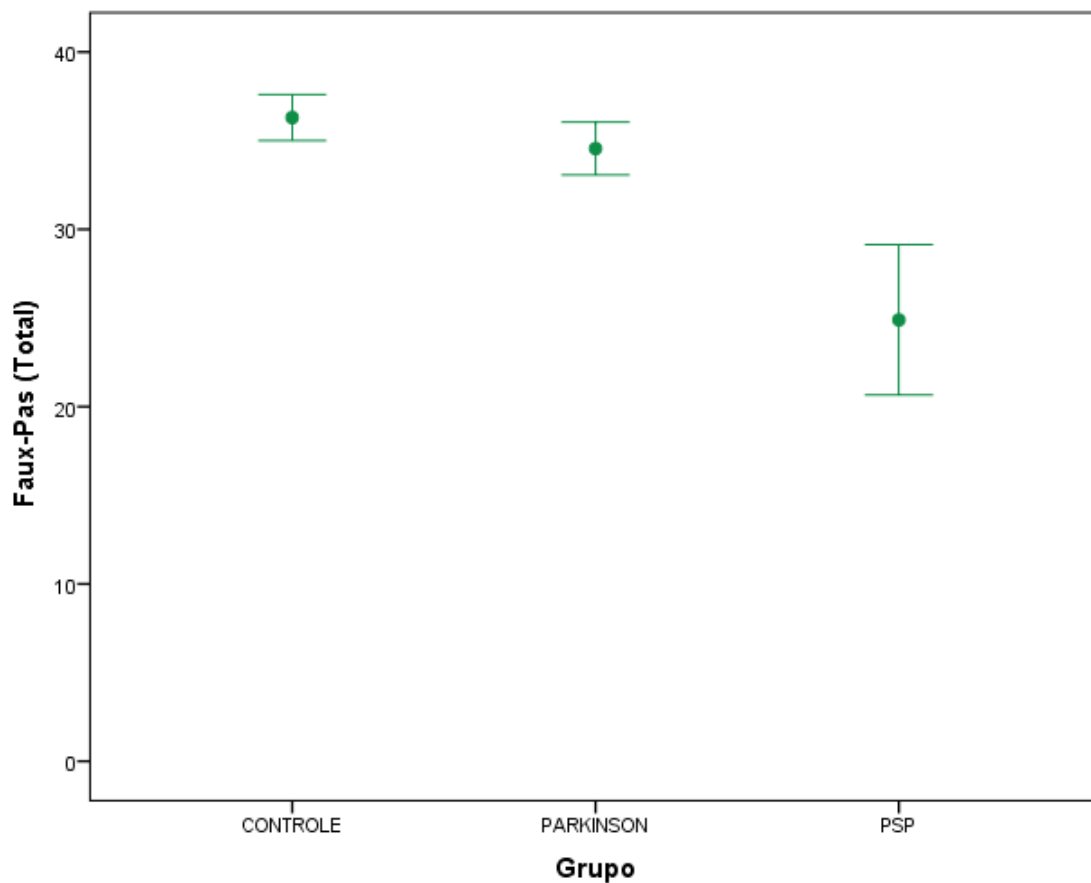


Gráfico 2. Escore global de Faux-Pas comparados por grupos.

O escore total da Mini-SEA (que agrupa desempenho no teste de reconhecimento de emoções e no teste de TdM) os grupos DP e PSP evidenciam diferença significativa quando comparados ao grupo Controle (Gráfico 3), com pior desempenho nos grupos clínicos.

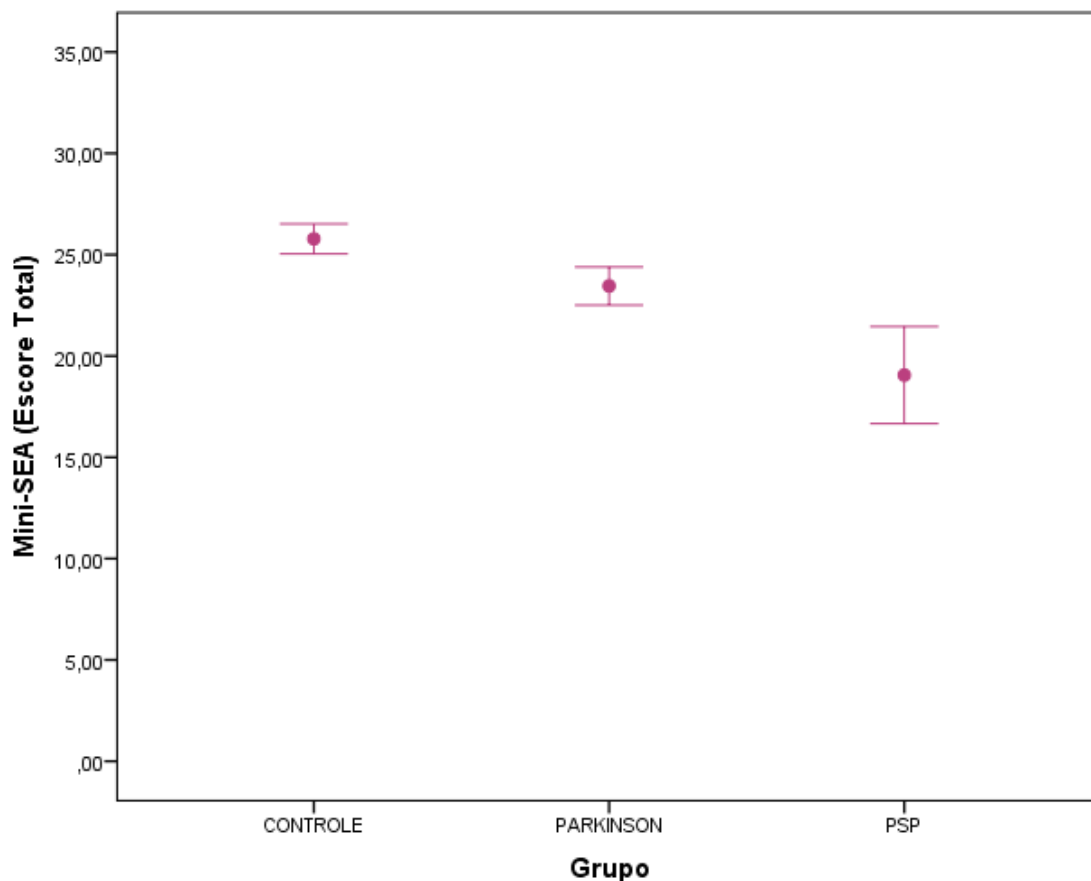


Gráfico 3. Escore global do Mini-SEA comparados por grupos.

Na comparação entre DP e PSP, o grupo de PSP demonstra pior desempenho destacando os escores total ($p < 0.0001$) e no subitem Compreensão.

No escore total da Mini-Sea, os pacientes com PSP tiveram pontuação significativamente pior do que os pacientes DP ($p < 0.003$).

6.4. Análise de Correlações

A fim de explorar as correlações entre as medidas cognitivas, foi realizada uma análise com o teste de Spearman, entre os testes de CS (*Faux-Pas* e Reconhecimento de emoções faciais), e as ferramentas: MMSE, Dígitos (Direto e Indireto), Evocação de figuras de Nitriini (memória de 5 minutos), Fluências (animais e FAS), FAB, *Hayling* e a escala de apatia. As matrizes de correlações estão disponíveis nas tabelas a seguir.

No grupo DP (Tabela 7) as correlações não foram significativas entre o teste de *faux-pas* e os demais. No entanto, houve correlação positiva significativa entre a o teste de Reconhecimento de Emoções faciais e os anos de escolaridade ($p < 0.005$; $\rho = 0.70$) nesses pacientes.

No grupo de PSP (Tabela 8), evidenciou-se correlação significativa e positiva entre o teste de *faux-pas* e fluência (Animais) ($p < 0.005$; $\rho = 0.62$). Houve correlação também significativa entre o teste de Reconhecimento de emoções faciais e o MMSE ($p < 0.005$; $\rho = 0.62$) e a FAB ($p < 0.005$; $\rho = 0.61$).

Tabela 7. Correlação (rho de Spearman) grupo DP

		Idade	Escolar idade	MEEM	Dígito direto	Dígito indireto	Figuras Nitrini (Evocação 5 mint)	Fluência Animais	Fluência FAS	FAB	<i>Faux-Pas</i>	Hayling total B (Bruto erros 15)	Hayling total B (Bruto erros 45)	FERT	Escala Apatia
Faux-Pas (total)	rho	-.064	.447	-.283	.285	.147	-.068	.255	.550	.057	-	.146	.096	.142	-.173
	p	.802	.063	.256	.251	.506	.804	.307	.018	.823	-	.590	.723	.575	.491
FERT	rho	-.336	.703**	.392	.325	.215	-.110	.083	.565	.272	.142	-.031	.000	-	.040
	p	.173	.001	.107	.189	.391	.684	.743	.015	.275	.575	.909	1.000	-	.87418

Nota: **Correlação significativa após a correção e Bonferroni ($p < 0.004$)

Tabela 8. Correlação (rho de Spearman): grupo PSP

		Idade	Escolar idade	MEEM	Dígito direto	Dígito indireto	Figuras Nitrini (Evocação 5 mint)	Fluência Animais	Fluência FAS	FAB	<i>Faux-Pas</i>	Hayling total B (Bruto erros 15)	Hayling total B (Bruto erros 45)	FERT	Escala Apatia
Faux-Pas (total)	rho	-.181	-.075	-.334	.285	.208	.359	.620	.221	.340	-	.224	-.255	.456	-.119
	p	.458	.760	.163	.251	.408	.132	.005	.378	.155	-	.372	.308	.050	.650
FERT	rho	-.435	.016	.619**	.367	.398	.303	.662	.528	.614**	.456	-.172	.182	-	.107
	p	.055	.947	.004	.122	.092	.194	.001	.020	.004	.050	.482	.455	-	.672

Nota: **Correlação significativa após a correção e Bonferroni ($p < 0.004$)

6.5 Análise multivariada

Os grupos (DP e PSP), como apresentado anteriormente, demonstram significativa diferença no desempenho executivo (FAB) e nos escores de apatia, sendo que o grupo PSP é comparativamente mais disexecutivo e mais apático.

A análise multivariada foi realizada com o intuito de verificar se os grupos DP e PSP diferem em medidas de CS, levando em consideração a disfunção executiva e a apatia. A FAB e a escala de apatia foram propostas como covariáveis intervenientes.

Foram gerados dois modelos de regressão linear (Backward) com a variável dependente o diagnóstico de Parkinson/PSP e como variáveis independentes a FAB, a Escala de apatia, o teste de FERT e o teste de *faux-pas*, conforme os resultados apresentados a seguir (Tabela 9).

Tabela 9. Resumo dos modelos

Modelo	R	R- dois	R-dois ajustada	Erro padrão de estimativa	Estatísticas modificadas				
					Variação de R-dois	Variação de F	Ddi1	Ddi2	Variação sig de F
1	,758 ^a	,575	,522	,349	,575	10,838	4	32	,000
2	,749 ^b	,561	,521	,350	-,015	1,112	1	32	,300

Nota: Preditores: (Constante), Escala de Apatia total bruto, FERT de Ekman Total Bruto, Faux- Pas bruto total 40, FAB bruto total.

^a Preditores: (Constante), FERT de Ekman total bruto, Faux-Pas total bruto40, FAB bruto total.

^b Variável dependente: Grupo diagnóstico

Tabela 10. Coeficientes

Modelo	Coeficientes padronizados		não Coeficientes Padrão	t	Sig	Intervalo de confiança a 95,0% para B	
	B	Dif.Padrão	Beta			Limite inferior	Limite superior
1 (Constante)	1,640	,365		4,490	,000	,896	2,385
FAB bruto total 40	-,087	,026	-,565	-3,286	,002	-,141	-,033
<i>Faux-pas</i> bruto total 40	-,021	,009	-,332	-2,303	,028	-,039	-,002
FERT Total bruto	,021	,015	,216	1,379	,178	-,010	,052
Apatia	,008	,008	,141	1,054	,300	-,008	,025
2 (Constante)	1,870	,294		6,355	,000	1,271	2,468
FAB bruto total 40	-,097	,025	-,630	-3,916	,000	-,147	-,047
FERT de Ekman Total bruto	,025	,015	,262	1,741	,091	-,004	,055

Nota: ^a Variável dependente: Grupo diagnóstico

O modelo 1 e o modelo 2 apresentam resultados significativos, sendo que o modelo 1, no qual utiliza-se a FAB e o *Faux-pas*, justifica 52% da variação entre os grupos e o modelo 2, no qual utiliza-se somente a FAB, justifica 38% da variação intergrupos (PSP e DP). Assim, o acréscimo do teste de *faux-pas* resultou em ganho de 14% na acurácia diagnóstica entre os dois grupos.

Nota-se que, no modelo dois, ainda que o teste de FERT esteja presente, o valor de p não é significativo. Desta maneira, o modelo final apresenta duas variáveis explicativas a FAB e o teste de *faux-pas* (Escore total).

6.6. Curva ROC

Para a análise da sensibilidade e da especificidade das ferramentas neuropsicológicas utilizadas, foi empregada a curva ROC (*receiver operator characteristic curve*).

Foi gerada uma curva (Figura 1) com os melhores resultados dos instrumentos utilizados para avaliar FE (FAB) e a CS (teste *faux-pas*, FERT e Mini-Sea).

Conforme demonstrado na tabela 11, as ferramentas foram verificadas uma a uma. Os valores da área sobre a curva (AUC) (*area under the curve*) da FAB (valor de 0.86) e do teste *faux-pas* (valor de 0.85) apresentam dados semelhantes e significativos, corroborando que ambas apresentam expressiva acurácia no diagnóstico diferencial entre DP e PSP.

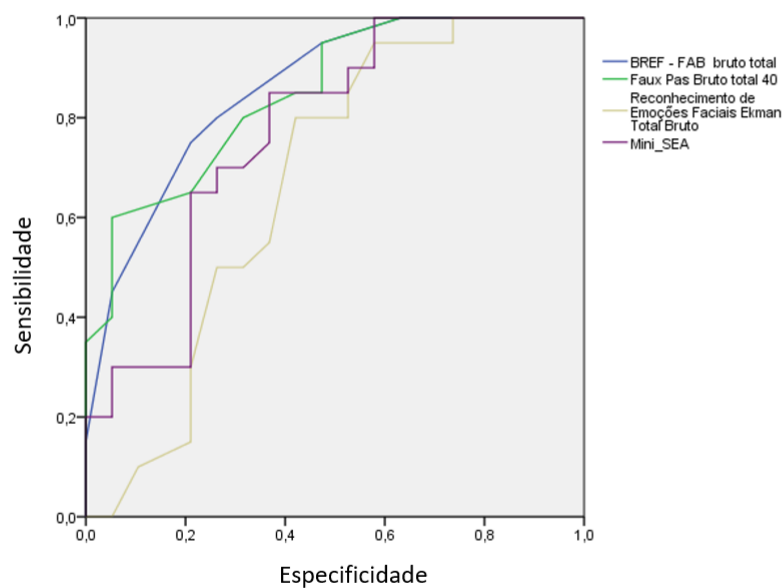


Figura 1. Curva ROC.

Tabela 11. Curva ROC

Variável de resultados de teste	Área sob a curva	Erro padrão	significância	Intervalo de confiança	
				Limite inferior	Limite superior
FAB bruto total	,858	,059	,000	,743	,973
<i>Faux-pas</i> bruto total	,849	,060	,000	,732	,966
FERT bruto total	,671	,091	,068	,493	,850
Mini-Sea	,770	,077	,004	,619	,920

Nota: As variáveis resultantes dos testes: FAB bruto total, Faux Pas Bruto total 40. FERT de Ekman total bruto, Mini-Sea tenha pelo menos um vínculo entre o grupo real positivo e o grupo real negativo.

6.7 Diagrama de Venn

Para visualizar os resultados foi realizado um diagrama de Venn, no qual as intercessões o que é comum entre os grupos. Considerando que a cor vermelha representa o grupo controle, o azul o grupo de DP e o amarelo o grupo PSP, as intercessões ganham novas cores quando ocorre a junção de duas delas. Sendo o roxo a junção de DP(azul) com o grupo controle(vermelho) representando os resultados que ambos compartilham. Da mesma maneira o verde representando a combinação do DP (azul) com o PSP(amarelo). As informações escritas na cor branca são as ferramentas de CS e em preto os demais construtos.

A linha reta foi proposta como uma maneira simbólica do valor de referência como linha de base para facilitar o entendimento do que seria o corte. Considerando que os que estaria abaixo da linha são considerados déficits ou abaixo do esperado. A cor verde representa o que ambos os grupos (DP e PSP) compartilham.

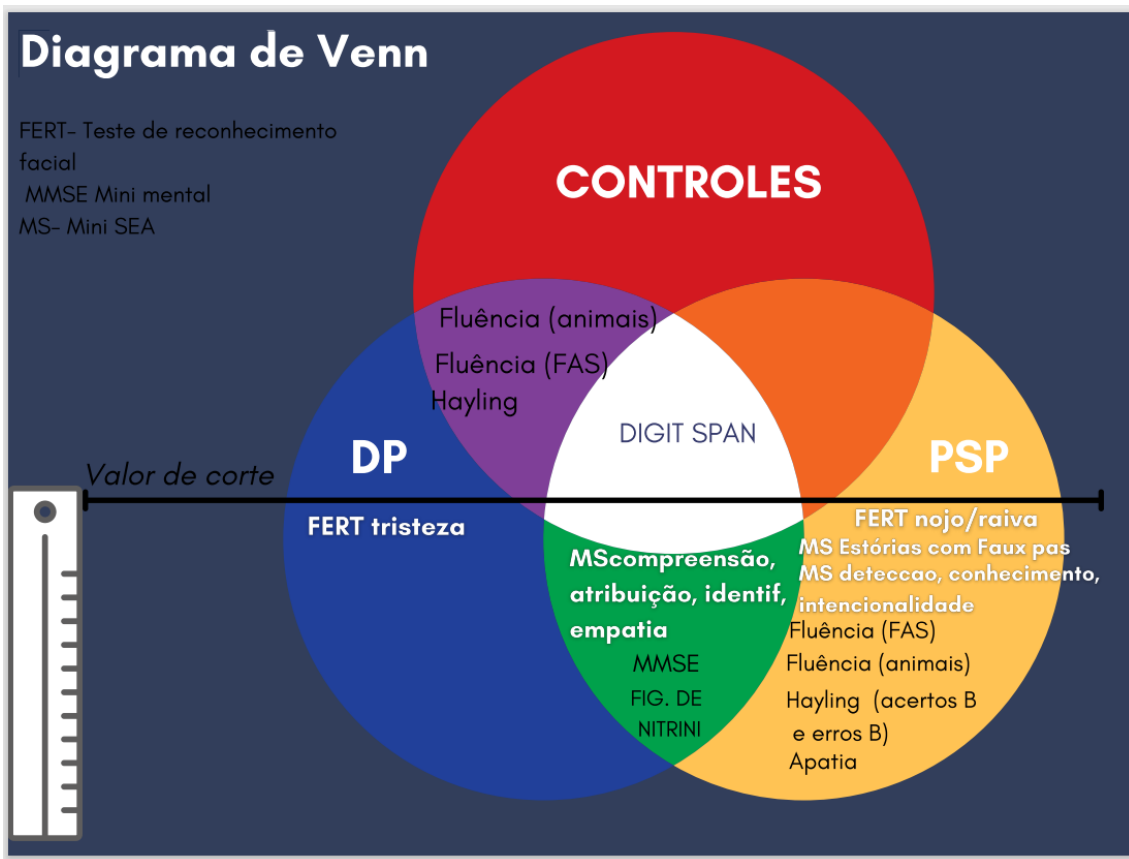


Figura 2 Diagrama de Venn

7. DISCUSSÃO

A CS é o elemento-chave do posicionamento adaptativo frente às intenções e aos comportamentos dos outros, como também à tomada de decisões responsáveis e coletivas, tornando-se essencial para nos relacionarmos uns com os outros. Por outro lado, o diagnóstico diferencial entre a DP e PSP é um desafio clínico.

Há evidências de que pacientes com DP e PSP têm déficits de TdM e de reconhecimento de emoções faciais, que são processos relacionados à CS. Apesar de muitos trabalhos já terem investigado aspectos cognitivo-comportamentais tanto na DP quanto na PSP, não há estudo que tenha comparado diretamente pacientes com DP e PSP em medidas de CS.

O presente estudo investigou, comparativamente, o desempenho de pacientes com DP e PSP em medidas de CS (testes de TdM e de Reconhecimento de Emoções Faciais), sendo o primeiro estudo a confrontar diretamente tais pacientes nessas medidas. Cumpre ressaltar que os grupos DP e PSP foram pareados para idade, sexo e escolaridade, para evitar a possível interveniência dessas variáveis nas análises comparativas. Do mesmo modo, os pacientes DP e PSP tinham o mesmo nível de desempenho cognitivo global, aferido pelo MMSE.

Nas tarefas de CS, notou-se que os pacientes com DP, em comparação ao Grupo Controle, evidenciaram déficit significativo ($p < 0.005$) no escore total do Teste de Reconhecimento de Emoções Faciais, especialmente no subitem “tristeza” ($p < 0.0001$) apresentando também pior desempenho nos subitens “Nojo” ($p < 0.0001$) e “Raiva” ($p < 0.003$). Esses resultados corroboram estudos anteriores que revelam a existência de prejuízos de reconhecimento de expressões faciais (Assogna et al, 2008; Gray et al, 2010; Peron et al, 2011; Bora et 2015; Argaud et al, 2018) em pacientes com DP, com déficits significativos

na detecção de emoções negativas como medo, nojo, tristeza e raiva (Gray et al, 2010; Lin et al, 2016).

Sabe-se que o reconhecimento de expressões faciais de emoção está associado à decodificação da emoção, processo cujo circuito está ligado a estruturas como amígdala e ínsula (Rego et al, 2016; Mecca et al, 2016). Portanto, nossos dados apoiam a possibilidade de esses déficits estarem relacionado aos distúrbios na alça límbica (núcleos da base e circuitos tálamo-corticais) e, especificamente, nas conexões dos núcleos da base com o córtex orbitofrontal e o córtex cingulado anterior (Lin et al,2016), regiões envolvidas na DP (Gigere et al 2018; Jankovic et al 2020).

As habilidades de TdM foram avaliadas através do teste de *Faux-Pas*, no qual o grupo DP apresentou déficit significativo em relação ao grupo Controle nos subescores de compreensão ($p < 0.0001$), atribuição e identificação. Contudo, sublinhe-se que não houve diferença entre os grupos DP e controle no que diz respeito ao escore total do teste de *faux-pas*. Assim, consideramos que as diferenças encontradas entre DP e controles, no presente estudo, são discretas, sinalizando que os recursos de TdM estão globalmente íntegros na DP. Detectar uma gafe, interpretar falsas crenças ou intencionalidade envolve processos como a capacidade de atribuir estados mentais a outros, de compreender e prever o comportamento do outro. São habilidades relacionadas a uma rede ampla e geral, que depende de metarrepresentações e de outras habilidades cognitivas, como as FE. Assim, investigamos as correlações entre os escores de TdM e medidas executivas. Porém, não identificamos correlações significativas entre o déficit de TdM e o funcionamento executivo no grupo DP. No entanto, houve correlação positiva significativa entre o teste de Reconhecimento de Emoções faciais e os anos de escolaridade ($p < 0.005$; $\rho = 0.70$) nesses pacientes.

Pesquisadores relacionaram o déficit de TdM ao comprometimento das vias fronto-estriatal na DP (Saltzman et al., 2000). Um dos papéis mais reconhecidos do córtex pré-frontal é coordenar o comportamento e permitir que as pessoas usem suas habilidades cognitivas de maneira flexível e adaptativa. Os dados deste estudo parecem corroborar achados anteriores de que a TdM está perturbada na DP e que depende do grau de disfunção executiva (Bora et al 2015). Ressalte-se, contudo, que encontramos apenas diferença entre DP em controles em subcores do teste de *faux-pas*, de modo que, no grupo de pacientes do presente estudo, as habilidades de TdM encontram-se globalmente preservadas, à diferença do que havia sido reportado por Bora (2015). O fato de termos incluído pacientes DP com leves reduções da eficiência cognitiva global (MMSE médio = 27.6) e de funcionamento executivo (FAB média = 15.7) pode explicar tais achados, visto que a meta-análise de Bora et al mostrou que o déficit de TdM na DP depende do grau de disfunção cognitiva global e do tempo de doença.

Em relação aos participantes Controles, o grupo do PSP evidenciou pior desempenho no score total do teste de Reconhecimento de Emoções Faciais ($p=0.000$) e nos subitens “Nojo” ($p<0.0001$) e “Raiva” ($p<0.003$). Pelo teste de *Faux-Pas* foi confirmado o déficit de TdM pois em todos os subitens do teste os pacientes demonstram diferenças significativas, com exceção no score de estórias sem *Faux-Pas* ($p<0.092$). Estes resultados confirmam estudos anteriores (Ghosh et al 2009 e 2012) que relatam a existência de déficits de Reconhecimento de Emoções e TdM em pacientes PSP.

Como comentado, estudos prévios (Adolphs et al 1996; Roca et al, 2010; Shamay-Tsoory et al, 2009; Ghosh et al, 2012) convergem sobre uma rede frontotemporal estar relacionada à CS, regiões essas que, também, são afetadas pela PSP. De fato, uma série de estudos recentes têm demonstrado que pacientes com PSP têm atrofia em regiões cerebrais críticas para processamento de CS (Whitwell et al, 2011; Lagarde et al, 2013).

Lansdall et al, 2017; Lansdall et al, 2018). Interessantemente, déficit de CS devido a envolvimento frontotemporal é um achado característico da variante comportamental da demência frontotemporal (Johnen e Bertoux, 2019). Os dados reportados no presente estudo podem ser discutidos à luz da inserção da PSP no espectro clínico-patológico das degenerações lobares fronto-temporais.

Foi investigado o possível papel das FE no desempenho dos testes de CS em relação ao déficit de TdM, no grupo PSP. Identificamos que o escore total no teste de *faux-pas* correlacionou-se significativamente (e de modo direto) à fluência de animais, em análise univariada. A seguir, realizamos análise multivariada e nossos dados apresentam que o desempenho nas tarefas de CS permaneceu significativamente diferente entre os grupos de PSP e controle, com desempenho pior no grupo PSP. Assim, embora as FE estejam prejudicadas na PSP, a CS permaneceu prejudicada quando o teste de FAB foi incluído como covariável, sugerindo que as FE não são suficientes para explicar o déficit de CS em PSP.

Os resultados evidenciam que os déficits não podem ser atribuídos a falha de compreensão, visto que todos os pacientes incluídos no estudo (tanto DP quanto PSP) tiveram pontuação mínima de 80% de compreensão no teste de *faux-pas*.

Conforme nossos dados, o grupo PSP demonstra pior desempenho do que os pacientes DP especialmente nos escores totais do *Faux-Pas* ($p < 0.0001$) e Mini-Sea ($p < 0.003$), além de apresentar diferença significativa no desempenho executivo e em apatia, sendo o PSP mais disexecutivo e apático.

Conforme demonstrado anteriormente, foi realizada uma análise multivariada, com a FAB e escala de apatia como covariáveis. O modelo final apresenta duas variáveis explicativas: a FAB, que justifica 38% da variação intergrupos e o *Faux-Pas*, que adiciona

14% na acurácia diagnóstica. Assim, há diferenças de TdM entre DP e PSP, embora essas diferenças sejam de menor monta do que as diferenças de disfunção executiva na PSP. De certo modo, isso era esperado, pois estudos anteriores já reportavam que pacientes com PSP são mais “disexecutivos” do que pacientes com DP (Gerstenecker et al, 2013). Esses resultados contribuem, portanto, para a definição das diferenças neuropsicológicas entre PSP e DP.

À luz da literatura, notavelmente a maioria das pesquisas em CS foram realizadas apenas na DP, sendo que apenas um estudo (Portieri et al,2012) compara medidas de CS, especificamente reconhecimento de emoções faciais, entre os grupos de pacientes DP e PSP, sem avaliar a TdM, o que ressalta a originalidade do presente trabalho

No estudo de Portieri e colaboradores, houve comprometimento significativo do reconhecimento de emoções faciais em PSP em comparação ao grupo DP, com prejuízos específicos na identificação da tristeza. No entanto, não corroboramos esses achados. O teste de reconhecimento de emoções faciais não apresentou diferença significativa quando comparado entre os dois grupos. Do mesmo modo, não houve diferença nos subcores do teste de emoções entre os dois grupos clínicos. Ambos grupos, comparados ao grupo controle, apresentam déficit em reconhecimento de emoções faciais. Mais estudos são necessários para analisar o perfil comparativo de pacientes com DP e com PSP em termos de reconhecimento de emoções faciais.

Por fim, investigamos o valor dos testes de CS para o diagnóstico diferencial entre DP e PSP. Nossos dados apresentam os valores da área sobre a curva (AUC) (*area under the curve*) da FAB (valor de 0.86) e do teste *Faux-Pas* (valor de 0.85). Assim, o valor diagnóstico de ambos instrumentos é bastante similar. Em cenários de atuação clínica, entendemos que a FAB seja mais interessante, visto que é mais rápida e não requer

treinamento especial, ao contrário da Mini-SEA. Consideramos que a Mini-SEA pode ser um instrumento interessante para pacientes com suspeita de PSP ou de DP e que tenham bom funcionamento executivo, situações em que a FAB parece não ser suficientemente discriminativa. Isso posto, convém ressaltar que o diagnóstico diferencial entre DP e PSP se faz, sobretudo, pelos achados clínicos distintivos da PSP (paralisia do olha conjugado, instabilidade postural precoce, rigidez axial, má resposta à levodopa), ausentes na DP.

7.1 Limitações do estudo

Deve-se considerar a presença de limitações neste estudo. A amostra restringe-se a um número de cerca de 20 participantes por grupo de pacientes com DP ou PSP. Referido contingente não se mostra como amostragem de pequeno valor, vez que os demais estudos de referência (Bora et al 2015; Argaud et al, 2018; Ghosh et al, 2009, 2012), igualmente se utilizaram de número similar de pacientes, então justificado pelo fato de PSP ser uma doença rara.

A adoção da FAB como medida de disfunção executiva também pode ser objeto de crítica, uma vez que não se correlaciona tão somente com FE (Moura et al, 2020). Todavia, cabe salientar que se assiste ao uso da FAB como medida de FE (Dubois et al, 2000) em variados estudos. Ressalta-se, ainda, que, no presente estudo, optou-se pela aplicação de uma gama de ferramentas (Fluência, Hayling), de forma a contribuir para uma caracterização extensa das FE.

Há, ainda, a possibilidade de se objetar que o teste *Faux-Pas* não é uma ferramenta normatizada para a população brasileira. Em que pese tal carência de norma local, houve a precaução, ciente da ausência dos dados normativos, de se utilizar um grupo controle, devidamente pareado para idade, sexo e escolaridade, em relação aos grupos clínicos.

A aplicação da ferramenta *Faux-Pas* nos grupos DP e PSP foi feita por examinadores distintos. Apesar de o aplicador não ter sido comum aos grupos mencionados, frisa-se que a ferramenta é um teste neuropsicológico, o qual foi aplicado em absoluta consonância com suas regras de aplicação e cotação. Desta forma, houve o estrito respeito às regras afeitas ao citado teste, bem como compartilhadas e sanadas todas as dúvidas de cotação pelo orientador responsável pela aplicação.

Merece mencionar, também, o fato de que os diagnósticos foram clínicos, sem comprovação patológica. Apesar de ausente esta comprovação patológica, há de se reconhecer que os diagnósticos foram estabelecidos por profissionais médicos de um centro de referência no diagnóstico de parkinsonismos, com especialização específica em distúrbios motores, sendo, pois, experientes para o seguro diagnóstico clínico. Ademais, a ausência de comprovação patológica dos diagnósticos é um limite comum em estudos de investigação cognitivo-comportamental.

Verifica-se, portanto que, mesmo diante das limitações apresentadas, o estudo atual corrobora que a avaliação da CS pode ser uma importante ferramenta diagnóstica diferencial entre DP e PSP para pacientes que não apresentam disfunção executiva moderada ou grave.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS (CONCLUSÃO)

A CS pode ser definida como um conjunto de operações mentais que dá suporte às interações sociais as quais incluem a percepção, a interpretação e a produção de respostas às intenções, disposições e comportamento dos outros. Déficits nesta habilidade, especialmente em TdM e reconhecimento de emoções faciais, têm sido registrados em diversas patologias e associados com o baixo desempenho social e com a redução da qualidade de vida.

No presente estudo, os testes de CS (Mini-Sea: *Faux-pas* e Reconhecimento das Emoções Faciais) apresentaram acurácia que conferem validade para seu uso na identificação de prejuízo de CS na DP e na PSP, especialmente o *Faux-pas* para o diagnóstico diferencial entre DP e PSP.

Considera-se que o atual estudo possa contribuir para a compreensão dos processos cognitivos e seus correlatos neurológicos na DP e na PSP, bem como para o diagnóstico diferencial entre as duas enfermidades. Novos estudos com investigações neuropsicológicas são, contudo, aconselhados para confirmar os presentes resultados.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABOULAFIA-BRAKHA, T, et al. Theory of mind tasks and executive functions: A systematic review of group studies in neurology. *J Neuropsychol* 5:39-55, 2011.
- ADOLPHS R. The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual Review of Psychology*,60,693-716, 2009.
- ADOLPHS, R. Social Cognition and the human brain. *Trends in Cognitive Sciences*, 3(12),469-479.1999.
- ALBERT, ML, et al. The 'subcortical dementia' of progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37: 121-30, 1974.
- ARGAUD, S, et al. Facial emotion recognition in Parkinson's disease: A review and new hypotheses. *Movement Disorders*, Vol. 33, No. 4, 2018.
- ARGAUD, S., Facial Emotion Recognition in Parkinson's Disease: A Review and New Hypotheses. *Movement Disorders*, 33, 4, 2018.
- ARSLAND, D, et al. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a multicenter pooled analysis. *Neurology*, 75:1062-1069, 2010.
- ASSOGNA, F, et al. The recognition of facial emotion expressions in Parkinson's disease. *Eur Neuropsychopharmacol*, 18(11):835-848, 2008.
- BARON COHEN, S. Autism:the empathizing-sisteminzing(E-S) theory. *Annals of the New York Academy os Sciences*,1156(1),68-80, 2009.
- BASAR, K, et al. Nucleus accumbens and impulsivity. *Prog Neurobiol*, 92:533–57, 2010.
- BERTOUX, M, et al. In two minds: executive functioning versus theory of mind in behavioural variant frontotemporal dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* Mar;87(3):231-4, 2016.
- BERTOUX, M, et al. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 411-416, 2012.
- BODDEN, ME, et al. Theory of Mind in Parkinson's Disease and Related Basal Ganglia Disorders: A Systematic Review. *Mov. Disorder*, 25, 1, 13–27, 2010.
- BORA, E, et al. Theory of mind in Parkinson's disease: A meta-analysis. *Behavioural Brain Research*, 2015.

- BOXER, AL, et al. Advances in progressive supranuclear palsy: new diagnostic criteria, biomarkers, and therapeutic approaches. *Lancet Neurol*; 16: 552–63, 2017.
- BROTHERS, L. The neural basis of primate social communication. *Motivation and Emotion*, 14(2)81-91, 1990.
- BUCKS, R, et al. Emotion processing in Alzheimer's disease. *Aging & Mental Health*, 8(3), 222-232, 2004.
- COLLOBY, SJ, et al. Cholinergic and perfusion brain networks in Parkinson disease dementia. *Neurology*, 87(2), 178–185, 2016.
- COOLS R. Dopaminergic control of the striatum for high-level cognition. *Curr Opin Neurobiol*, 21:402–7, 2011.
- CORDATO NJ, et al. Clinical deficits correlate with regional cerebral atrophy in progressive supranuclear palsy. *Brain*,128:1259–66, 2005.
- COSTA-VIEIRA H.A, et al. O reconhecimento de expressões faciais e prosódia emocional. *Estudos de Psicologia*, 19(2), 89-156, 2014.
- DE SOUZA, LC, et al. Neuropsychologic Features of Parkinson's Dementias. Chapter 13. Parkinson's Disease: Non-Motor and Non-Dopaminergic Features, First Edition, 2011.
- DE SOUZA, LC, et al. The effects of gender, age, schooling, and cultural background on the identification of facial emotions: a transcultural study. *International Psychogeriatrics*: p1 of 10, 2018.
- DELGADO-ALVARADO, M, et al. Biomarkers for Dementia and Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*,31, 6, 2016.
- DUBOIS, B, et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*. Dec 12;55(11):1621-6, 2000.
- DUH, S, et al. Theory of Mind and Executive Function in Chinese Preschool Children. *American Psychological Association V 52, 4, 582–591* 0012-1649, 2016.
- EKMAN, P & Cordaro,D. What is meant by calling emotions basic. *Emotion Review*, 3(4), 364-370, 2011.
- EKMAN, P. Basic emotions. In T. Dalgleiish & M. Power (Orgs.), *Handbook of Cognition and Emotion*. Sussex: Wiley & Sons, 1999.
- EKMAN, P. Et al. Pictures of facial affect. *Consulting Psychologists Press*, Palo Alto, CA; 1975.

- EKMAN, P. Facial Expression and Emotion. *American Psychologist*, 48, 4, 384-392, 1993.
- FALLON, SJ, et al . Learning to be inflexible: Enhanced attentional biases in Parkinson's disease. *Cortex*, 82, 24–34, 2016.
- FOLEY, JA, et al. Sensitivity and Specificity of the ECAS in Parkinson's Disease and Progressive Supranuclear Palsy. *Hindawi*, 2018.
- FUNKIEWIEZ, A, et al. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): A clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration. *Neuropsychology* 26, 81-90, 2012.
- FUSAR-POLI, P, et al, Functional atlas of emotional faces processing: a voxel-based meta-analysis of 105 functional magnetic resonance imaging studies. *J Psychiatry Neurosc.*, 34(6):418-32, 2009.
- GERSTENECKER, A, et al. ENGINE-PSP Study Group. Executive dysfunction is the primary cognitive impairment in progressive supranuclear palsy. *Arch Clin Neuropsychol*, 28(2):104-13, 2013.
- GHOSH, BCP, et al. Emotion recognition in progressive supranuclear palsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 80, 10,1143–1145, 2009.
- GLENDA M, et al. The Neurobiological Basis of Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, V29, 5, 2014.
- GODEFROY, O, et al. Dysexecutive disorders and their diagnosis: A position paper. *Cortex*,109:322-335, 2018.
- GOETZ, CG, et al. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2011.
- GOETZ, CG, et al. The History of Parkinson's Disease: Early Clinical Descriptions. and Neurological Therapies. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1(1): a0088622014, 2011.
- GRAY, H.M., et al. A meta-analysis of performance on emotion recognition tasks in Parkinson's disease. *Neuropsychology*,24(2):176-91, 2010.
- HAPPÉ, F, et al. The structure of social cognition: In(ter)dependence of sociocognitive processes. *Annual Review of Psychology*, 68, 243-267, 2017.
- HORNAK, J, et al. Changes in emotion after circumscribed surgical lesions of the orbitofrontal and cingulate cortices. *Brain*,126:1691–712.19, 2003.
- JANKOVIC, J & TOLOSA, E. Parkinson's disease e movement disorders. Ed Lippencolt W&W, 5a edição, 2007.

- JANKOVIC, J, et al. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;91:795–808, 2020;
- JELLINGER, KA. The pathology of Parkinson's disease. *Adv Neurol*,86:55–72, 2001.
- JOHNEN, A & BERTOUX, M. Psychological and Cognitive Markers of Behavioral Variant Frontotemporal Dementia-A Clinical Neuropsychologist's View on Diagnostic Criteria and Beyond. *Front Neurol*,10:594, 2019.
- KALIA, LV, et al. Parkinson Disease. *Lancet*, 386(9996):896-912, 2015.
- KELTNER D. & EKMAN P. Emotion: an overview. *Encyclopedia of Psychology*, 162-166, 2002.
- KOBYLECKI, C, et al. Cognitive-behavioural features of progressive supranuclear palsy syndrome overlap with frontotemporal dementia. *J Neurol*, 262(4):916-22, 2015.
- LAGARDE, J, et al. Are frontal cognitive and atrophy patterns different in PSP and bvFTD? A comparative neuropsychological and VBM study November, 8(11):e80353, 2013.
- LANSDALL, CJ, Apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Brain*. 1;140(6):1792-1807, 2017.
- LANSDALL,C.J, et al. White matter change with apathy and impulsivity in frontotemporal lobar degeneration syndromes. *Neurology*. 90(12):e1066-e1076, 2018.
- LEZAK, M, et al. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press, 4ª.edição, 2004.
- LEZAK, MD, et al. Neuropsychological assessment. 4.ed. New York: Oxford University Press, 2004.
- MALLOY-DINIZ, L, et al. Neuropsicologia das funções executivas e da atenção. Neuropsicologia: teoria e prática, 115-138.**Porto Alegre:Artmed**, 2014.
- MARRAS, C. et al. Parkinson's disease subtypes: lost in translation? Review. *JNNP*, 2012.
- MARTIN-RODRIGUEZ, J. F., & LEON-CARRION, J. Theory of mind deficits in patients with acquired brain injury: A quantitative review. *Neuropsychologia*, 48(5), 1181–1191, 2010.
- MCCOLGAN, P, et al. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised for Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease, *Movement Disorders*, 2012.

- MECCA, T.C. e Org. *Cognição social - teoria, pesquisa e ação*. São Paulo: Memmon, 2016.
- MOTA, J.P, et al. Síndrome da Paralisia Supranuclear Progressiva: As dificuldades de diagnóstico e a atuação da equipe multidisciplinar quanto aos cuidados à pessoa afetada por esta doença. *Revista Kairós Gerontologia*, 20(2), 135-160. São Paulo (SP), Brasil: 2017.
- MOURA, MVB, et al. Social Cognition Tests Can Discriminate Behavioral Variant Frontotemporal Dementia From Alzheimer's Disease Independently of Executive Functioning. *Archives of Clinical Neuropsychology*, acaa084, 2020.
- NOE, E, et al. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, 19(1):60–7, 2004.
- O'CALLAGHAN, C, et al. Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behavior in neurodegeneration. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014.
- O'CALLAGHAN, C, et al. Cognition in Parkinson's Disease International Review of Neurobiology, *Elsevier Inc*, 2017.
- O'KEEFE, FM, et al., Loss of insight in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. *Brain*, 130, 3, 753–764, 2007.
- O'SULLIVAN, SS, et al. Clinical outcomes of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Brain*, 131,5, 1362–1372, 2008.
- PAULA RF, et al. Impact of an exercise program on physical, emotional, and social aspects of quality of life of individuals with Parkinson's disease. *Mov Disor* 21(8): 1073-7, 2006.
- PERON J., et al Emotional processing in Parkinson's disease: a systematic review. *Mov Disord*, 27(2), 186-199, 2011.
- PICKUP, GJ. Relationship between theory of mind and executive function in schizophrenia: A systematic review. *Psychopathology*, 41(4), 206–213, 2008.
- PILLON, B, et al. Explicit memory in Alzheimer's, Huntington's, and Parkinson's diseases. *Arch Neurol*, 50(4):374–9, 1993.
- PILLON, B, et al. Severity and specificity of cognitive impairment in Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's diseases and progressive supranuclear palsy. *Neurology*, 41, 5, 634–643, 1991.
- POLETTI, M, et al. Cognitive and affective Theory of Mind in neurodegenerative diseases: Neuropsychological, neuroanatomical and neurochemical levels

- Review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 36, 2012.
- PREMACK, DG, & WOODRUFF, G. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behavioral*, 1978.
- RAMANAN, S, et al. Determinants of theory of mind performance in Alzheimer's disease: A data-mining study. *Cortex* 88:8-18, 2017.
- RESPONDEK, G, et al. The phenotypic spectrum of progressive supranuclear palsy. *Parkinsonism and Related Disorders* 22, S34eS36, 2016.
- RODRÍGUEZ-FERREIRO, F, et al. Cognitive Impairment in Parkinson's Disease Without Dementia. *Movement Disorders*, 25, 13, 2010.
- SCHRAG, A, et al. Clinical variables and biomarkers in prediction of cognitive impairment in patients with newly diagnosed Parkinson's disease: a cohort study. *The lancet neurology*, 2016.
- SHAMAY-TSOORY, S.G., et al. Dissociable prefrontal networks for cognitive and affective theory of mind: a lesion study. *Neuropsychologia*, 45(13):3054-67, 2007.
- STEELE, J.C., et al. Progressive supranuclear palsy. *Archives of Neurology*, 10, 4, 333-359, 1964.
- STONE, VE, et al. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 10, 640-656, 1998.
- TAGER-FLUSBERG, H, et al. A componential view of theory of mind: evidence from Williams syndrome. *Cognition*. 76(1):59-90, 2000.
- TRACY, JL, et al. Four models of basic emotions: A review of Ekman and Cordaro, Izard, Levenson, and Panksepp and Watt. *Emotion. Review*, 3(4), 397-405, 2011.
- VUILLEUMIER, P. & POURTOIS, G. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception: evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45(1), 174-194, 2017.
- WEIL, RS, et al. Assessing Cognitive Dysfunction in Parkinson's Disease: An Online Tool to Detect Visuo-Perceptual Deficits. *Movement Disorders*, 33, 4, 2018.
- WILLIAMS-GRAY, CH, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort *Brain* , 130, 1787-1798, 2007.
- WOODS, SP, et al. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease. *J Int Neuropsychol Soc* 9(1):17-24, 2003.

ZGALJARDIC, DJ, et al. A review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: relationship to frontostriatal circuitry. *Cogn Behav Neurol*, 16(4):193–210, 2003.

10. ANEXOS

10.1 ANEXO A

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (DP)

Aspectos neuroimunofarmacológicos envolvidos na Doença de Parkinson

Introdução: Você está sendo convidado a participar desta pesquisa clínica. É muito importante que você leia e compreenda a seguinte explicação sobre os procedimentos propostos antes de aceitar participar da mesma. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obter o seu consentimento. Se ainda assim persistirem dúvidas a respeito do estudo, pergunte ao pesquisador responsável.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar os níveis de determinadas moléculas/substâncias no plasma (citocinas/quimiocinas) e nos leucócitos/glóbulos brancos do sangue de pacientes com doença de Parkinson e em indivíduos controles. Esse estudo buscará identificar variações na quantidade de expressão dessas moléculas entre os pacientes com doença de Parkinson e idosos sem doenças neurodegenerativas e/ou psiquiátricas, o que poderá contribuir para a sua diferenciação e para o maior entendimento da Doença de Parkinson.

Resumo: A doença de Parkinson (DP) é uma doença degenerativa, crônica e progressiva, que acomete em geral pessoas idosas. Ela ocorre pela perda de neurônios do sistema nervoso central em uma região conhecida como substância negra (ou nigra). Os neurônios dessa região sintetizam o neurotransmissor dopamina, cuja diminuição nessa área provoca sintomas principalmente motores. Os principais sintomas motores se manifestam por tremor, rigidez muscular, diminuição da velocidade dos movimentos e distúrbios do equilíbrio e da marcha. Entretanto, também podem ocorrer outros sintomas, como depressão, alterações do sono, diminuição da memória e distúrbios do sistema nervoso autônomo. A doença de Parkinson é a segunda doença neurodegenerativa mais comum após a doença de Alzheimer e é altamente incapacitante. Entretanto, não se sabe a exata dimensão dos aspectos neuroimunofarmacológicos sobre essa doença.

Procedimentos: Este estudo irá consistir de uma avaliação clínica padronizada realizada por profissional capacitado. Este profissional aplicará alguns questionários e testes para investigar a presença de alterações motoras, cognitivas e do comportamento. A aplicação desses testes e questionários não traz constrangimentos ao paciente e o único incômodo refere-se ao tempo de duração da entrevista, que pode durar de 40 a 60 minutos. Posteriormente, será realizada coleta de 20,0mL de sangue com material descartável apropriado. Esse sangue será encaminhado para o estudo laboratorial. A coleta de sangue venoso implica em risco mínimo de acidente de punção, caracterizado por extravasamento sanguíneo para o tecido abaixo da pele, provocando uma pequena “mancha roxa” no local. Para minimizar este risco, a coleta de sangue será realizada por profissional treinado, com capacidade técnica e experiência que estará atento e tomará todas as providências necessárias. Além disso, você será convidado a realizar um exame de ressonância do encéfalo. Como parte da investigação de rotina, poderá ser solicitada a coleta de líquor de pacientes com suspeita do diagnóstico de demência.

Coleta de líquor: Caso o(a) senhor(a) concorde com a realização deste exame, precisamos de sua autorização para que um pequeno volume do líquor, que será colhido para exames de rotina, seja destinado para a pesquisa. O líquor (“líquido da espinha”) será coletado

por um médico neurologista com experiência na realização do exame, em uma sala apropriada do Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da UFMG. O procedimento requer apenas anestesia no local da punção, não exigindo o uso de qualquer medicamento antes ou depois. O(a) senhor(a) ficará consciente e poderá sentir o desconforto semelhante a uma “picada de agulha”. O(a) senhor(a) deverá ficar deitado durante o procedimento e durante o período de observação que será de cerca de meia hora para evitar o surgimento de dor de cabeça ou tontura. Se estes sintomas surgirem, você será devidamente tratado pelo médico responsável pela coleta.

Critérios de inclusão: Serão incluídos pacientes de ambos os sexos com o diagnóstico estabelecido de doença de Parkinson e que pretendam participar do estudo. Para fins de comparação, também serão incluídos voluntários hígidos (ver ***Grupo Controle***).

Grupo Controle: Este grupo constitui-se dos voluntários que não apresentam diagnóstico para doença de Parkinson ou qualquer outra doença neurodegenerativa ou psiquiátrica. Os dados provenientes dos pacientes desse grupo serão utilizados apenas para fim de comparação com os grupos de pacientes supracitados.

Benefícios: Não haverá compensação financeira pela sua participação, nem remuneração financeira do pesquisador, cujo interesse é apenas científico. O participante não terá nenhum benefício direto além de estar contribuindo para o desenvolvimento científico e a melhor compreensão da doença de Parkinson. A participação no estudo também não implicará em ônus financeiro (despesas) para você.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos confidencialmente até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e, sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, além da divulgação dos dados desta para o meio científico desde que não haja quebra de confidencialidade.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá cessar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: É garantido seu direito a respostas a eventuais dúvidas que surgirem durante o estudo. Assim, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate o Prof. Helton J. Reis pelo telefone 3409-2719, Dra Natália Pessoa Rocha, pelo telefone 3409-8073 ou o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP/UFMG) no telefone 3409-4592. O COEP/UFMG localiza-se na Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II, 2º. Andar, Campus Pampulha da UFMG, Belo Horizonte, CEP31270-901.

Consentimento: Li e entendi as informações precedentes. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando o meu consentimento para participar do estudo, até que eu decida o contrário.

TERMO DE CONSENTIMENTO

Declaro que, após convenientemente esclarecido (a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, autorizo a coleta de 20,0mL de sangue para ser utilizado na pesquisa descrita acima.

Nome do voluntário participante: _____

Data: ____/____/____

Assinatura do voluntário participante: _____

Nome médico responsável: _____

Data: ___/___/___

Assinatura **do** **médico** **responsável:**

Dra. NATÁLIA PESSOA ROCHA
CO-RESPONSÁVEL PELO PROJETO
TEL.: 34098073

10.2 ANEXO B

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PSP)

Este documento tem como objetivo lhe convidar para participar do projeto de pesquisa intitulado **“Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores”**. Este documento fornece informações sobre esta pesquisa a fim de obter o seu consentimento para participar do estudo.

A pesquisa busca avaliar as funções emocionais em pacientes com diagnóstico de paralisia supranuclear progressiva, em comparação com indivíduos saudáveis e com portadores de doença de Alzheimer e de demência frontotemporal. Esse estudo permitirá conhecer melhor as funções mentais emocionais e identificar suas alterações em doenças neuropsiquiátricas, ajudando no diagnóstico dessas doenças.

As funções emocionais são avaliadas através de testes neuropsicológicos que investigam o reconhecimento de emoções (por exemplo, alegria, tristeza, raiva), a capacidade de identificar emoções em outras pessoas e a influência das emoções na tomada de decisões simples.

Além da avaliação clínica e neuropsicológica, este estudo prevê também a realização de exames de sangue (coleta de cerca de 20 mL de sangue para dosagem de marcadores inflamatórios), além de ressonância magnética do crânio.

Todas as informações coletadas neste estudo têm garantia de sigilo médico e estarão sob a responsabilidade dos coordenadores do projeto (Dr. Leonardo Cruz de Souza e Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr). Não há para o(a) senhor(a) nenhum benefício direto na participação no estudo, a não ser a contribuição pessoal para a pesquisa biomédica. Não é prevista qualquer compensação financeira pela sua participação.

Não há risco de prejuízos à saúde relacionada à participação neste estudo. Os eventuais riscos estão associados ao desconforto e à fadiga causados pela entrevista médica e pelo exame de ressonância magnética. Há o risco de pequeno hematoma no local de punção venosa para coleta de sangue, o que será minimizado por cuidados na punção, a qual será feita por um coletor experiente.

O(A) senhor(a) não está abrindo mão de seus direitos legais ao assinar esse termo. A recusa em participar desse estudo não implicará em qualquer prejuízo de relacionamento médico ou pessoal.

Em qualquer etapa deste estudo, o(a) Sr.(Sra.) terá acesso aos profissionais responsáveis pelo projeto para esclarecimento de eventuais dúvidas pelo telefone (31) 3409-8073. Os profissionais responsáveis são: Dr. Leonardo Cruz de Souza e Prof. Dr. Antônio Lúcio Teixeira Jr. A Comissão de Ética em Pesquisa da UFMG poderá ser contatada pelo telefone (31) 3409-4592 ou no endereço Av. Antônio Carlos, 6627.

Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005 – Campus Pampulha – Belo Horizonte, MG, Brasil – CEP 31270-901.

As informações obtidas serão analisadas juntamente com as de outros participantes. A identificação dos participantes não será divulgada em nenhuma circunstância.

O(A) Sr. (Sra.) tem o direito à privacidade e ao sigilo, sendo que os profissionais irão tomar as devidas precauções para proteger a confidencialidade dos seus registros.

Seu nome, bem como qualquer outra informação que possa permitir sua identificação, não aparecerá em nenhuma apresentação ou publicação resultantes deste estudo.

Cabe ao participante decidir sobre a opção de participar ou não deste estudo. O (A) participante deve ter ciência de que, a qualquer momento, ele(a) pode retirar o seu consentimento de participação, sem que isso implique em perda de direitos pré-existentes ou prejuízo na assistência médica.

Este Termo de Consentimento é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em poder do(a) participante e a outra será arquivada pelo pesquisador responsável.

Confirmando que fui devidamente esclarecido sobre os propósitos e os procedimentos deste estudo e, livremente, aceito participar deste estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

Declaro que pessoalmente expliquei ao participante os propósitos e procedimentos deste estudo.

Nome por extenso:

Assinatura:

Local e data:

10.3 ANEXO C

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

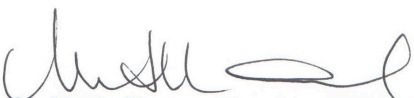
Projeto: CAAE – 17850513.2.0000.5149

**Interessado(a): Prof. Antônio Lúcio Teixeira Júnior
Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina - UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 21 de agosto de 2013, o projeto de pesquisa intitulado "**Cognição sócio-emocional: estudo clínico, de neuroimagem e de biomarcadores**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.



**Prof. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

10.4 ANEXO D



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Projeto: CAAE – 0417.0.203.000-11

Interessado(a): Prof. Helton J. Reis
Departamento de Farmacologia
Instituto de Ciências Biológicas - UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 07 de outubro de 2011, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Aspectos neuroimunofarmacológicos envolvidos na doença de Parkinson**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

P/ Automa Julio Ferreira Jr.
Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG