UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Programa de Pós-Graduação em Neurociências

CAROLINE MARTINS DE ARAÚJO

PERFIL DE LINGUAGEM NO ESPECTRO DE DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR: estudo cognitivo-comportamental.

Belo Horizonte

2024

CAROLINE MARTINS DE ARAÚJO

PERFIL DE LINGUAGEM NO ESPECTRO DE DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR: estudo cognitivo-comportamental.

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do Título de Doutor em Neurociências.

Orientador: Dr. Leonardo Cruz de Souza

Coorientadora: Dra. Thais Helena Machado

Belo Horizonte

2024

043 Araújo, Caroline Martins de.
Perfil de linguagem no espectro de doenças do neurônio motor: estudo cognitivo-comportamental [manuscrito] / Caroline Martins de Araújo. – 2024.
144 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Dr. Leonardo Cruz de Souza. Coorientadora: Dra. Thais Helena Machado.
Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Neurociências.

1. Neurociências. 2. Cognição. 3. Esclerose Amiotrófica Lateral. 4. Linguagem. I. Souza, Leonardo Cruz de. II. Machado, Thais Helena. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8

Ficha catalografica elaborada pela bibliotecária Fabiane C. M. Reis – CRB: 6/2680

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

ATA DE DEFESA DE TESE DA ALUNA

CAROLINE MARTINS ARAÚJO

Realizou-se, no dia 28 de fevereiro de 2024, às 08:30 horas, na Faculdade de Medicina da UFMG - sala 526, a defesa de tese, intitulada *PERFIL DE LINGUAGEM NO ESPECTRO DE DOENÇAS DO NEURÔNIO MOTOR: ESTUDO COGNITIVO-COMPORTAMENTAL*, apresentada por CAROLINE MARTINS DE ARAÚJO, número de registro 2019709842, graduada no curso de FONOAUDIOLOGIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof. Leonardo Cruz de Souza - Orientador (UFMG), Profa. Thais Helena Machado - Coorientadora (UFMG), Profa. Karin Zazo Ortiz (UNIFESP), Prof. Paulo Caramelli (UFMG), Prof. Francisco de Assis Aquino Gondim (UFC), Profa. Bárbara Costa Beber (UFCSPA).

A Comissão considerou a tese:

(X) Aprovada

( ) Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 28 de fevereiro de 2024.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário

Assinatura dos membros da banca examinadora:

Prof. Leonardo Cruz de Souza (Doutor)

Profa. Karin Zazo Ortiz (Doutora)

Prof. Paulo Caramelli (Doutor)

Profa. Thais Helena Machado (Doutora)

Prof. Francisco de Assis Aquino Gondim (Doutor)

Profa. Bárbara Costa Beber (Doutora)

Documento assinado eletronicamente por **Thaís Helena Machado**, **Professora do Magistério Superior**, em 28/02/2024, às 15:11, 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**, **Professor do Magistério Superior**, em 01/03/2024, às 13:50, 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 **Bárbara Costa Beber**, **Usuária Externa**, em 01/03/2024, às 14:01, 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 **Karin Zazo Ortiz**, **Usuária Externa**, em 01/03/2024, às 21:14, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

Documento assinado eletronicamente por **Paulo Caramelli**, **Coordenador(a)**, em 02/03/2024, às 11:35, 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 **Francisco de Assis Aquino Gondim**, **Usuário Externo**, em 18/03/2024, às 22:33, 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 **3024409** e o código CRC **AE09118E**.

Referência: Processo nº 23072.207638/2024-15 SEI nº 3024409

AGRADECIMENTOS

Ao Evandro, companheiro querido, por todo amor. Sua alegria, apoio, parceria e amizade tornaram esse processo mais leve. Obrigada por me ajudar a viabilizar essa caminhada.

Aos meus pais, Risomar e Eli (*in memoriam)*, Renata, João Vitor, Rodrigo e Bento, pelo suporte. Os valores que sustentam minhas escolhas nasceram entre vocês. Obrigada por estarem presentes nesses momentos vibrando e se emocionando comigo, a cada “mais um passo” ... porque é de mansinho, devagarinho que tudo vai se ajustando.

Agradeço aos pacientes que se dedicam aos processos de pesquisa cheios de esperança. Responsabilidade e dedicação é o convite que a esperança de vocês nos fazem. Vocês trouxeram um novo parâmetro para mim. Pensar em finitude me fez concentrar na vida. As constantes despedidas me falaram sobre prioridades. E a fragilidade aparente me contou sobre a fortaleza que precisa se erguer para viver diante de uma trajetória inexorável.

Aos meus orientadores, sou muito grata pela oportunidade.

Professor Leonardo, obrigada por me ajudar a elaborar e amadurecer meu olhar científico. Sua orientação precisa e demonstração de ética e responsabilidade científica foram importantes parâmetros para mim.

Thais, sua orientação me trouxe grandes aprendizados e um laço de amizade. Obrigada por tantas oportunidades que você me deixou abraçar para crescer. Sua generosidade no compartilhar conhecimento, sua disponibilidade, seu apoio intelectual e emocional foram fortalecedores.

Professor Paulo Caramelli, fazer parte do Ambulatório de Neurologia Cognitiva e do Comportamento do HC/UFMG é para mim uma honra e uma grande oportunidade de aprendizado.

Professora Mariana e colegas do Ambulatório de doenças neuromusculares HC/UFMG, obrigada pelos espaços de pesquisa, projetos de extensão, pelos eventos e por todo aprendizado e apoio.

Professora Karin Ortiz, tem sido uma honra aprender tanto com você!

Aos queridos amigos, Florença, Scheilla, Marina e Guto. É muito bom compartilhar a vida com vocês e sentir o apoio e cuidado em todo esse tempo de amizade. Ilda querida, obrigada por todo seu carinho, compreensão e amorosidade em todo esse tempo que nos conhecemos!

Michele e Luciano Mariano, muito obrigada por todo apoio, conversas, risadas e disponibilidade. Muito bom ter encontrado vocês nesse percurso. Isabela Bicalho, amiga querida, você chegou junto com esse doutorado e espero que tenhamos muito a comemorar e aprender juntas. A amizade de vocês foi um presente.

“A poesia deste momento inunda minha vida inteira.”

Poesia, Carlos Drummond de Andrade

RESUMO

A linguagem é frequentemente afetada em pacientes com esclerose lateral amiotrófica esporádica (ELAe), com desempenho reduzido na nomeação, compreensão sintática, expressão gramatical e processamento ortográfico. No entanto, o perfil de linguagem de pacientes com ELA familiar tipo 8 (ELA8), ligada à mutação *p.P56S VAPB*, permanece incerto. Além disso não é conhecido o valor prognóstico dos prejuízos de linguagem nessa população. Este trabalho de doutorado é composto de dois estudos: 1) Comparação dos perfis de linguagem entre pacientes ELAe e ELA8 e 2) Análise prognóstica dos déficits de linguagem dos pacientes com ELA. No estudo 1, foram incluídos três grupos de participantes: 1) pacientes com ELAe (n = 20); 2) pacientes com ELA familiar tipo 8 (n = 22) e 3) controles saudáveis (n = 21). Os grupos foram pareados por idade, sexo e escolaridade. Todos os participantes foram submetidos a uma bateria extensa de linguagem, incluindo itens de compreensão e produção da linguagem oral do Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE), o Token test reduzido, fluência verbal fonêmica (FAS), fluência verbal semântica (animais), definição de palavras da Cambridge Semantic Memory Research Battery (CSMRB) e uma análise do discurso narrativo. Além disso aplicamos o Exame Cognitivo de Addenbrooke - Versão Revisada (ACE-R) e a Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS). Os pacientes também foram submetidos à ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R). Comparados aos controles, os pacientes com ELAe e ELA-8 apresentaram desempenho prejudicado na compreensão e produção de linguagem oral e coesão inadequada do discurso. ELAe e ELA-8 não diferiram em nenhuma medida de linguagem. Não houve correlação entre os escores de linguagem e ALSFRS-R e HADS. Os pacientes com ELA-8 têm déficits de linguagem semelhantes à ELAe e tais déficits independem de características motoras. Em um segundo momento (Estudo 2), foi analisado o valor prognóstico (em termos de declínio funcional) das alterações de linguagem observadas na ELA e na ELA8. A escala funcional foi utilizada como variável de desfecho. No grupo ELAe o sub-item memória da ACE-R foi capaz de prever a taxa de progressão motor fino (R^2 = 0,625, p <0,001), a fluência verbal corrigida e hábitos alimentares foram capazes de prever a piora funcional motora (R^2 = 0,573, p = 0,002). No grupo ELA8, o uso de palavras repetidas no teste sequência lógica bem como o uso de dicas fonológicas do teste de Boston

foram capazes de prever a piora funcional total (R^2 = 0,600, p <0,001) e a piora funcional motora(R^2 = 0,506, p <0,001).Esses resultados adicionam novas descobertas às evidências emergentes que mostram que a ALS-8 tem características não motoras proeminentes. Nossos dados sugerem que o declínio em linguagem tem valor prognóstico na ELAe e ELA8.

Palavras-chave: Cognição. Esclerose lateral amiotrófica. Linguagem. *VAPB*.

ABSTRACT

Language is frequently affected in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (eALS), with reduced performance in naming, syntactic comprehension, grammatical expression, and orthographic processing. However, the language profile of patients with familial ALS type 8 (ALS8), linked to p.P56S *VAPB* mutation, remains unclear. The prognostic value of language impairment in this population remains unknown. This PhD thesis is composed of two studies: 1) Comparison of language profiles between sALS and ALS-8 patients and 2) Prognostic analysis of language deficits in ALS patients. In study 1, three groups of participants were included: 1) patients with sALS (n = 20); 2) patients with familial ALS-8 (n = 22) and 3) healthy controls (n = 21). The groups were matched by age, sex and education. All participants underwent an extensive language battery, including oral language comprehension and production items from the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE), the reduced Token test, letter fluency (FAS), categorical fluency (animals), word definition from the Cambridge Semantic Memory Research Battery (CSMRB) and an analysis of narrative discourse. We also applied the Addenbrooke Cognitive Examination - Revised Version (ACE-R) and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). Patients also underwent the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R). Compared to controls, patients with sALS and ALS-8 presented impaired performance in the comprehension and production of oral language and inadequate speech cohesion. sALS and ALS8 did not differ on any language measure. There was no correlation between language scores and ALSFRS-R and HADS. Patients with ALS-8 have language deficits similar to sALS, and these deficits are independent of motor features. In the second stage of this doctorate (Study 2), the prognostic value (in terms of functional decline) of the language alterations observed in ALS and ALS8 was analyzed. The functional scale was used as the outcome variable The ACE-R´s memory sub-item was able to predict the rate of progression of the fine motor subscore (R^2 = 0.625, p<0.001), and the task letter fluency index and the item eating from CBI test were able to predict functional worsening in the motor subscore (R^2 = 0.573, p = 0.002) in sALS group. In the ALS8 group, the repeated words subitem of the logical sequence test and Boston naming phonologic cue were able to predict the functional worsening of the total ALSFRS-R score (R^2 = 0.600, p<0.001) and of the motor

subscore (R^2 =0.506, p<0.001), both from progression rate. These results add new findings to the emerging evidence showing that ALS-8 has prominent non-motor features. Our data suggest that language decline over time may have prognostic value in cases of sALS and ALS8.

Keywords: Amyotrophic lateral sclerosis. Cognition. Language. *VAPB*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

ESTUDO 1

Figura 01: Fluxograma do recrutamento do grupo clínico: 56

ESTUDO 2

Figura 01: Fluxograma do recrutamento do grupo clínico: 87

LISTA DE TABELAS

ESTUDO 1

Tabela 1 – Estudo 1: Dados demográficos e funcionais..... 57

Tabela 2 – Estudo 1: Dados da ACE-R 58

Tabela 3 – Estudo 1: Dados da avaliação de linguagem - compreensão..... 59

Tabela 4 – Estudo 1: Dados da avaliação de linguagem - produção 60

Tabela 5 – Estudo 1: Dados do Teste de sequência lógica 62

ESTUDO 2

Tabela 1 – Estudo 2: Dados demográficos e clínicos..... 91

Tabela 2 – Estudo 2: Dados cognitivos 92

Tabela 3 – Estudo 2: Escala funcional e taxa de progressão..... 93

Tabela 4 – Estudo 2: Regressão multivariada – ELA esporádica..... 93

Tabela 5 – Estudo 2: Regressão multivariada – ELA tipo 8 93

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 14

1.1 Histórico 15

1.1.1 ELA8 16

1.2 Epidemiologia 17

1.3 Sintomas Cognitivos e Comportamentais 19

1.4 Linguagem 22

1.5 Relevância e Justificativa 26

2 OBJETIVO 26

2.1 Objetivo Geral 26

2.2 Objetivos Específicos 26

2.3 Hipóteses 26

3 MÉTODOS 28

3.1 Delineamento do estudo 29

3.2 Aspectos Éticos 30

3.3 Procedimentos e Instrumentos 31

4 ESTUDO 1 39

ABSTRACT 42

INTRODUCTION 43

METHODS 44

Instruments 45

RESULTS 46

DISCUSSION 50

5 ESTUDO 2 67

ABSTRACT 70

INTRODUCTION 72

METHODS 73

RESULTS 75

DISCUSSION 79

6 CONCLUSÃO 96

7 perspectivas 96

Referências 98

APÊNDICES 108

Anexos 118

1 INTRODUÇÃO

"Doença do neurônio motor" (DNM) é um termo que se aplica a síndromes clínicas caracterizadas pela degeneração progressiva de neurônios motores, como a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), a Atrofia Muscular Progressiva (AMP), a Esclerose Lateral Primária (ELP) e a Paralisia Bulbar Progressiva (PBP). A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é a variante mais frequente entre as DNM. É uma doença neurodegenerativa que afeta simultaneamente os neurônios motores superiores e inferiores (CHIEIA *et al.*, 2010). A ELA tem pronunciada heterogeneidade clínica, uma vez que afeta diferentes topografias do sistema nervoso central, como as fibras do trato córtico-espinhal, as quais transmitem os impulsos que controlam a motricidade voluntária. Há também envolvimento do corno anterior da medula espinhal (segundo motoneurônio), além de comprometimento cortical, notadamente no córtex pré-frontal. Os sintomas motores afetam os músculos estriados e os pacientes manifestam paresia progressiva do(s) membro(s), geralmente de início assimétrico, com alterações de reflexos profundos, fasciculações e espasticidade. Sintomas bulbares, como disartria e disfagia, também estão presentes. A prevalência estimada é de 3/100.000 pessoas, afetando mais homens do que mulheres (VAN ES *et al*., 2017). Trata-se de doença fatal e incurável, com sobrevida média de 3-5 anos após início dos sintomas (CHIEIA *et al*., 2010; GARCIA *et al*., 2007; VAN ES *et al*., 2017).

A maioria dos casos de ELA surge esporadicamente (ELA esporádica - ELAe), embora cerca de 10% dos casos ocorram por mutações genéticas, mais comumente com hereditariedade autossômica dominante (ELA familiar). Dentre as formas genéticas da doença, enquadra-se a ELA associada à expansão *c9orf72,* identificada como a causa genética mais frequente em populações de descendência europeia (BROWN *et al*., 2021; KIM *et al*., 2020; VAN ES *et al*., 2017) e latina (CINTRA *et al.*, 2018; ERAZO *et al.*, 2022). No Brasil a mutação mais comum está relacionada ao gene *VAPB (P56S),* que causa a ELA tipo 8 (ELA-8), uma forma de ELA familiar frequente no Brasil (NOVIS; SPITZ; TEIVE, 2021; NUNES GONÇALVES *et al*., 2021). Diferentemente da ELAe, a ELA-8 tem predomínio de sintomas relacionados ao acometimento do neurônio motor inferior (BENDOTTI *et al.*, 2012) com sintomas como tremor, disfunção autonômica e protrusão abdominal, além de progressão lenta e sobrevida mais longa quando comparada à ELAe (KOSAC *et al*., 2013; MARQUES *et al*., 2006; MARQUES; MARQUES, 2008; TRILICO *et al*., 2020).

Embora a ELA afete principalmente o sistema motor, alterações cognitivas podem ocorrer em múltiplos domínios. Em torno de 35% dos pacientes com ELA apresentam alterações cognitivas leves a moderadas logo no primeiro ano de diagnóstico (ABRAHAMS, 2023; PENDER; PINTO-GRAU; HARDIMAN, 2020). Os principais déficits cognitivos observados são em função executiva, cognição social e memória episódica (ABRAHAMS, 2023; BEELDMAN *et al*., 2018; LILLO *et al*., 2020; PENDER; PINTO-GRAU; HARDIMAN, 2020). Sintomas comportamentais como apatia, perda de empatia ou mudanças na dieta também podem ser observados (LILLO *et al.*, 2011; PENDER; PINTO-GRAU; HARDIMAN, 2020).

A linguagem é um domínio cognitivo frequentemente afetado em pacientes com ELAe (PENDER; PINTO-GRAU; HARDIMAN, 2020; PINTO-GRAU *et al.*, 2021; PINTO-GRAU; HARDIMAN; PENDER, 2018). Foi estimada prevalência de comprometimento da linguagem em pacientes com ELA em torno de 22.7% (SOLCA *et al.*, 2023)

1.1 Histórico

As primeiras descrições da doença foram atribuídas a Charles Bell em 1824 quando, em seus estudos sobre as funções motoras das raízes nervosas espinhais anteriores em contraste com as funções motoras nas raízes sensoriais posteriores, interessou-se em aprofundar sua compreensão, buscando pacientes com distúrbios puramente motores. Dentre as doenças descritas, estavam incluídas a paralisia muscular progressiva, paralisia bulbar progressiva e a esclerose lateral amiotrófica.

O cenário da época era rudimentar em termos de diagnósticos clínicos. Entre 1850 e 1874, não eram claros os papeis dos neurônios motores superiores e inferiores e muito menos o papel do trato córtico espinhal em conectá-los. Além disso, o valor diagnóstico dos sinais de Babinski, sinais de Hoffmann e dos reflexos tendinosos não eram conhecidos, dificultando o diagnóstico diferencial dentre as doenças que causavam fraqueza muscular. E, nesse cenário, Jean-Martin Charcot passa a investigar os casos crônicos e progressivos de fraqueza muscular, utilizando o método anátomo-clínico e, em 1874, usa pela primeira vez o termo “esclerose lateral amiotrófica”, associando o envolvimento cortical a lesões de substância branca, enfatizando a percepção anatômica de suas descobertas. Charcot descreve

características clínicas da doença como, por exemplo, paralisia muscular sem perda de sensibilidade, atrofia muscular, principalmente nos membros superiores com subsequente rigidez espasmódica, resultando em contratura nos membros superiores, fraqueza muscular que dificultava andar ou mesmo ficar em pé, e sintomas bulbares com progressão rápida. Deixa claro ainda que, embora sejam essas as características principais, percebia que alguns casos progrediam de forma heterogênea. Define a esclerose lateral amiotrófica, na época, com prognóstico grave e incurável o que permanece, 148 anos depois de sua primeira apresentação. Em homenagem ao célebre neurologista, a doença é também conhecida como "*maladie de Charcot*".

Na última década, estudos de imagens e dados neuropatológicos têm mostrado que o sistema nervoso central (SNC) parece estar mais amplamente envolvido. Há padrões de degeneração em tratos e circuitos cerebrais relacionados à linguagem em pacientes com ELA (TAHEDL *et al.*, 2023). Além disso dados populacionais mostram que 50% dos pacientes com ELA desenvolvem comprometimento comportamental-cognitivo (PHUKAN *et al.*, 2012). Estudos demonstraram comprometimento cognitivo leve em torno de 32 a 70% de pacientes com ELA e comprometimento grave em 6 a 45% de pacientes com ELA (RINGHOLZ *et al.*, 2005; WATANABE *et al.*, 2020). Foi observado que 15% de pacientes cursam com Demência Fronto temporal variante comportamental (ELAMIN *et al*., 2011; PHUKAN *et al*., 2012a).

1.1.1 ELA8

O primeiro caso de ELA familiar no Brasil relatado na literatura foi em 1962, com diagnóstico de atrofia muscular. Finkel (FINKEL, 1962) analisou 4 casos com sintomas semelhantes:

> Os 3 casos de "atrofia muscular neurogênica simulando distrofia muscular", relatados por Magee e DeJong , são muito semelhantes aos que tivemos oportunidade de examinar, distinguindo-se pelo início tardio (5a década) e evolução para o êxito letal no prazo de 5 a 10 anos (FINKEL, 1962).
>
> Sob o rótulo de "forma pseudomiopática tardia da atrofia muscular progressiva heredo-familial" são relatados 4 casos exibindo características clínico-evolutivas similares(FINKEL, 1962).

Os casos relatados eram da cidade de Guarani, no interior de Minas Gerais, descritos inicialmente como uma doença autossômica recessiva.

Vinte anos mais tarde, em 1982, Richieri-Costa e colaboradores (RICHIERI-COSTA *et al.*, 1981) descreveram 86 pacientes provenientes de dois grupos familiares com fenótipo semelhante ao descrito por Finkel e reconsideraram o caráter recessivo da doença que passa a ser entendida como doença autossômica dominante.

Anos depois, em 2004, Nishimura *et al*. (NISHIMURA *et al.*, 2004) descreveram a mutação Pro56Ser ou P56S na proteína *VAPB*, em estudo realizado com 7 famílias das quais 16 membros apresentavam DNM-ELA. Em 2005, o mesmo grupo (NISHIMURA; AL-CHALABI; ZATZ, 2005) demonstrou ter descoberto um familiar comum (um evento fundador) para a ELA8 que remonta da época da colonização brasileira pelos portugueses, aproximadamente há 23 gerações, provavelmente de origem portuguesa.

1.2 Epidemiologia

Chio *et al*. publicaram em 2013, uma revisão sistemática da literatura incluindo 37 artigos que apresentavam dados epidemiológicos da Europa (25), América do Norte (5), Ásia e pacífico (6) e América do Sul (1).

Na Europa a taxa de incidência variou de 0,5/100.000 habitantes/ano na região de Belgrado a 3,6/100.000 habitantes/ano nas ilhas Faroé. Nos EUA e Canadá as taxas se equipararam: 1,7-2,2/100.000 habitantes/ano. Nas regiões da Ásia e Pacífico as menores taxas foram observadas na China, 0,3-0,6/100.000 habitantes/ano, enquanto no Japão a taxa observada foi de 1,4-2,5/100.000 habitantes/ano e, na Nova Zelândia, de 3,3/100.000 habitantes/ano (CHIÒ *et al.*, 2013).

A taxa de prevalência na Europa, variou de 1,1/100.000 habitantes na Iugoslávia a 8,2/100.000 habitantes, nas Ilhas Faroé. Na América do Norte, a prevalência dos EUA variou de 2,9 a 3,9/100.000 habitantes. Na Ásia e Pacífico, observou-se uma variação considerável de 1,0/100.000 habitantes na China a 11,3/100.000 habitantes no Japão. Sugere-se que a alta variabilidade esteja relacionada a diferenças metodológicas dos estudos, bem como a características demográficas específicas dos países (CHIÒ *et al.*, 2013).

Na América do Sul, existem poucos estudos epidemiológicos de ELA. Observa-se uma variação de 0,3/100.000/ano no Equador (ERAZO *et al.*, 2022) a 3,6/100.000/ano no Uruguai (CHIÒ *et al.*, 2013; ERAZO *et al.*, 2022). No Brasil, a estimativa da incidência nacional de 0,4/100.000/ano (DIETRICH-NETO *et al.*, 2000).

A taxa de prevalência na América do Sul foi analisada no Uruguai, Argentina, Colômbia e Brasil com variação entre 2,01 a 8,86/100.000. No Brasil, a taxa de prevalência estimada foi de 5,0/100.000 em Porto Alegre – RS (ERAZO *et al.*, 2022).

Um estudo epidemiológico envolvendo 22 países (Argentina, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Colômbia, França, Alemanha, Irlanda, Itália, Japão, México, Holanda, Noruega, Rússia, Coreia do Sul, Espanha, Suécia, Taiwan, Reino Unido, Uruguai e Estados Unidos) mostrou que o número estimado de casos de ELA em 2020 foi de 121.028 casos prevalentes e 41.128 casos incidentes (BROWN *et al.*, 2021).

Há evidências crescentes de distribuição não uniforme da ELA ao redor do mundo. Estudos sugerem que a incidência e prevalência da ELA é menor em populações de ascendência mista do que em populações europeias com diferenças, inclusive, na idade de início da doença. Em populações de ascendência europeia, a idade média de início da doença é de 65 anos, enquanto em populações geneticamente heterogêneas a doença tem início cerca de 10 anos antes (VAN ES *et al*., 2017). Chiò *et al*. (2013) encontraram média de 61,8 anos (± 3,8 anos, intervalo de 54-67 anos).

Em relação à idade do início dos sintomas, observou-se na América Latina uma variação em torno de 50 a 60 anos com as menores médias de idades observadas no México (48,3 ± 10.6) (MARTÍNEZ *et al.*, 2011) e no Brasil (54.9 ± 11,4) (PRADO *et al.*, 2016).

Na África, um estudo multicêntrico envolvendo 9 países observou idade de início de 53 anos (44,5-64,0 anos), com sobrevida de 14 meses, sendo no Norte da África foi percebida a maior média de sobrevida (19 meses), com distribuição de sexo na proporção de 2,9:1 (H:M)(LUNA *et al.*, 2019).

A média da expectativa de vida após os primeiros sintomas é de cerca de 30 meses (HUISMAN *et al.*, 2011; ROONEY *et al.*, 2013). Em relação à distribuição por sexo, observou-se que a doença é mais comum em homens do que em mulheres

numa proporção de 1,2 – 1,5 homens para cada mulher (HUISMAN *et al.*, 2011; LOGROSCINO *et al.*, 2010).

Estudos epidemiológicos na ELA8 (VAPB-p.P56S) ainda não foram publicados. A doença também foi relatada em uma família de origem alemã (NISHIMURA; AL-CHALABI; ZATZ, 2005) e em uma família chinesa envolvendo três gerações (DI *et al.*, 2016) .

1.3 Sintomas Cognitivos e Comportamentais

Contrariamente a noções por muito tempo prevalentes, hoje está bem estabelecido que pacientes com ELA têm déficits cognitivo-comportamentais. Os déficits mais comuns são de funções executivas, seguidas por memória episódica e linguagem (Beeldman *et al.*, 2018). Déficits na cognição social são também observados na ELA (BORA, 2017; STRONG *et al*., 2017) com declínio em habilidades da teoria da mente e processamento emocional (BORA, 2017; GOLDSTEIN; ABRAHAMS, 2013; PANOPOULOU *et al.*, 2022).

Estudos de neuroimagem estrutural e funcional na população com ELA sugeriram que comprometimento de cognição social está associado a reduções volumétricas e atividade cortical reduzida em áreas pré-frontais medial e inferior, bem como em tratos de substância branca que fazem a conexão dessas áreas a outras regiões cerebrais (BORA, 2017).

Um estudo conduzido na Universidade Federal de Minas Gerais com 21 pacientes com ELAe, observou dificuldades de reconhecimento de emoções e sugere que tais prejuízos podem ser um marcador de comportamento frontal na doença. O estudo observou ainda pior desempenho dos pacientes com ELA quando comparados a controles em relação a reconhecimento de tristeza. (MARTINS *et al.*, 2019). Estudos de neuroimagem funcional em indivíduos saudáveis identificou relação entre reconhecimento de rostos tristes com ativação da amígdala, ínsula, tálamo e giro lingual, regiões progressivamente afetadas ao longo dos estágios clínicos da doença, ligada à disseminação da proteína de ligação ao DNA TAR de 43KDa (TPD-43) (BRAAK *et al.*, 2014; LULÉ *et al.*, 2018).

Em um estudo multicêntrico, observacional, transversal, 161 pacientes com ELA foram comparados a 80 controles saudáveis e categorizados em 4 grupos de acordo com o estágio clínico da doença, no momento do teste. Déficits cognitivos

foram observados em todos os estágios da doença, mesmo em estágios iniciais. Tais déficits foram mais frequentes em estágios mais avançados. Foram relatados déficits cognitivos (disfunção executiva, memória episódica, linguagem e habilidades visual espacial) e comportamentais (apatia, perda de simpatia, perseveração, desinibição e psicoses) (CROCKFORD *et al.*, 2018).

As disfunções executivas são as alterações cognitivas mais frequentemente relatadas na literatura da ELA. A maioria dos estudos cognitivos que avaliou fluência verbal observou um desempenho menor em pacientes com ELA quando comparados a controles saudáveis, na fluência verbal semântica (ABRAHAMS, S *et al.*, 2000; GORDON *et al.*, 2010; LEPOW *et al.*, 2010; TAYLOR *et al.*, 2013) e, principalmente, fonêmica (ABRAHAMS, S. *et al.*, 2004; ASH *et al.*, 2015; LEPOW *et al.*, 2010; MANTOVAN *et al.*, 2003; TAYLOR *et al.*, 2013). A associação entre fluência verbal fonêmica e disfunção pré-frontal dorsolateral já foi descrita (GOLDSTEIN; ABRAHAMS, 2013; PHUKAN *et al.*, 2012b; PHUKAN; PENDER, NIALL P; HARDIMAN, 2007).

Prejuízo de memória episódica está entre os principais prejuízos cognitivos reportados na literatura. Alguns estudos sugerem que tais déficits podem estar associados à disfunções executivas que interferem no controle da recuperação de itens (CONSONNI *et al.*, 2017; MATUSZEWSKI *et al.*, 2006). No entanto, outros estudos já demonstram que alterações cognitivas na ELA são heterogêneas e podem acontecer independente de prejuízos executivos (BUENO *et al*., 2018; MACHTS *et al*., 2014).

Um estudo anterior comparou 20 pacientes com ELA a 15 controles saudáveis e identificou alterações estruturais e funcionais no circuito de Papez, conhecido por seu envolvimento nos processos de memória (BUENO *et al*., 2018). Tais alterações estavam associadas ao desempenho em memória episódica. Usando ressonância magnética multimodal, os resultados desse estudo mostraram anormalidade na conectividade funcional nas regiões que compõem o circuito de Papez. Alterações estruturais significativas também foram observadas em pacientes com ELA quando comparadas aos controles. Os resultados do estudo mostraram redução da massa cinzenta no hipocampo esquerdo, no córtex entorrinal esquerdo e córtex cingulado posterior direito, a, aumento da anisotropia fracionada da substância branca e

diminuição da difusividade média no feixe do cíngulo esquerdo (parte hipocampal) de pacientes com ELA em comparação com controles (BUENO *et al*., 2018).

Prejuízos significativos de memória de trabalho também foram reportados na literatura (ABRAHAMS, S *et al.*, 2000; HAMMER *et al.*, 2011; LIBON *et al.*, 2012; VELLAGE *et al.*, 2016) com pior prejuízo em tarefas que envolviam estímulos espaciais quando comparados a estímulos com figuras (HAMMER *et al.*, 2011).

No Brasil, em Minas Gerais, um estudo pioneiro com 22 pacientes com ELA familiar, tipo 8, encontrou prejuízos sutis nas funções executivas (DE ALCÂNTARA *et al.*, 2019). Os pacientes com ELA-8 apresentaram prejuízos significativos nas medidas de flexibilidade e controle inibitório quando comparados aos controles saudáveis. Ao contrário do observado na ELAe, esse estudo não encontrou prejuízos no reconhecimento de emoções nem em fluência verbal. Não foi encontrado prejuízo em memória episódica visual nos pacientes com ELA-8, assim como não houve correlação, nesse estudo, entre testes executivos e escores de memória, sugerindo que a memória episódica pode não ser influenciada por disfunções executivas na ELA-8. Alterações comportamentais como transtornos de humor, apatia e comportamento estereotipado foram identificados na ELA-8. Níveis de ansiedade (36% dos casos) e depressão (27% dos casos) clinicamente relevante foram também relatados no estudo. (DE ALCÂNTARA *et al*., 2019).

Níveis de ansiedade e depressão clinicamente relevantes também foram encontrados na ELA esporádica (CHEN *et al.*, 2015; RABKIN *et al.*, 2015; ROOS *et al.*, 2016). Em um estudo brasileiro que avaliou 76 pacientes com ELAe, ansiedade clinicamente significativa foi encontrada em 34,8% da amostra, enquanto depressão clinicamente significativa foi encontrada em 36,4% dos pacientes. Neste estudo, ansiedade e depressão não foram associadas à duração e forma inicial da doença, sexo, idade de início e medidas de funcionalidade (PRADO *et al*., 2017).

Sintomas comportamentais como apatia, falta de motivação, perda de empatia ou mudanças na dieta também foram descritos para a população com ELAe e ELA-8 ((DE ALCÂNTARA *et al*., 2023; LILLO *et al*., 2011; MARTINS *et al*., 2019; PENDER; PINTO-GRAU; HARDIMAN, 2020).

1.4 Linguagem

Um estudo recente realizado com 348 pacientes diagnosticados com ELA demonstrou que 23% dos casos apresentaram comprometimento em linguagem parcialmente independente de disfunção executiva e com ausência de associação com outras características motoras ou extra motoras. O estudo foi realizado por meio do rastreio cognitivo e comportamental de Edimburgo (ECAS) tendo sido considerado o item linguagem do ECAS para tal análise (SOLCA *et al.*, 2023).

Prejuízos de fluência verbal são relatados na ELA (ABRAHAMS, S *et al.*, 2000; ABRAHAMS, S. *et al.*, 2004; ASH *et al.*, 2015; GORDON *et al.*, 2010; LEPOW *et al.*, 2010; MANTOVAN *et al.*, 2003; TAYLOR *et al.*, 2013) assim como em testes de nomeação por confrontação visual com pior desempenho em pacientes com ELA quando comparados a controles (ABRAHAMS, S. *et al.*, 2004; GORDON *et al.*, 2010; KILANI *et al.*, 2004; LESLIE *et al.*, 2015; MANTOVAN *et al.*, 2003; RAKOWICZ; HODGES, 1998; STRONG *et al.*, 1999; TAYLOR *et al.*, 2013).

Nas tarefas de fluência verbal são exigidas habilidades para selecionar palavras dentro de características pré-definidas evitando, durante a tarefa, repetições de palavras, habilidades essas mediadas por funções executivas. Em paralelo, a recuperação de palavras no léxico mental, seja em sua representação gramatical (acesso semântico) seja em suas formas sonoras (acesso fonológico) são mediadas por tarefas linguísticas. Dessa forma, prejuízos executivos ou linguísticos podem influenciar o desempenho em tarefas de fluência verbal.

Em estudos com neuroimagem funcional em pacientes com ELAe, observou-se correlação entre déficits de nomeação e de fluência verbal com redução da ativação nas áreas pré-frontais e no córtex cingulado, bem como nas áreas frontal inferior, parietal e temporal (ABRAHAMS, S. *et al.*, 2004; LEPOW *et al.*, 2010).

Prejuízos no processamento sintático também são observados em pacientes com ELA (TSERMENTSELI *et al.*, 2016) tanto na compreensão sintática (KAMMINGA *et al.*, 2016; MANTOVAN *et al.*, 2003; PINTO-GRAU *et al.*, 2021; RAKOWICZ; HODGES, 1998; TAYLOR *et al.*, 2013; TSERMENTSELI *et al.*, 2016; YOSHIZAWA *et al.*, 2014) quanto na expressão gramatical (ASH *et al.*, 2015; PINTO-GRAU *et al.*, 2021; TSERMENTSELI *et al.*, 2016), quando comparados a controles saudáveis.

Correlações significativas foram encontradas entre déficits sintáticos e atrofia cortical em lobo temporal anterior, lobo frontal inferior e estriatal esquerda (ASH *et al.*, 2015). Prejuízo de processamento sintático foi observado mesmo em pacientes sem alteração de função executiva o que pode sugerir que sua ocorrência independe de déficits executivos (ASH *et al.*, 2015).

Em 2003, Mantovan *et al.* avaliaram 20 pacientes com ELA usando o Token teste e observaram que 5 pacientes (25%) apresentaram prejuízo no escore final. O Token teste avalia a compreensão verbal com progressiva complexidade partindo de comandos simples a tarefas que exigem memória de trabalho e habilidades sintáticas.

Em estudos que utilizaram o Teste de Recepção de Gramática (TROG), foi observado pior desempenho em pacientes com ELA quando comparados a controles (RAKOWICZ; HODGES, 1998). Kamminga *et al.* (2016), encontraram prejuízo no resultado final do TROG em 25% dos pacientes com ELA. Em uma população japonesa, 72% de pacientes com ELA apresentaram prejuízos em um teste semelhante ao TROG (YOSHIZAWA *et al.*, 2014). O TROG é um teste comercializado que avalia a compreensão da linguagem oral em níveis progressivos de complexidade sintática.

Em 2016, um estudo com 26 pacientes com ELA encontrou déficits em linguagem receptiva e expressiva em tarefas de compreensão e produção de fala encadeada sugerindo que déficits de processamento sintático parecem ser a característica predominante do comprometimento da linguagem na ELA (TSERMENTSELI *et al.*, 2016).

O processamento semântico em pacientes com ELA foi avaliado por poucos estudos, não havendo consenso na literatura quanto aos resultados. Rakowicz & Hodges (1998) observaram pior desempenho de pacientes com ELA quando comparados a controles no Teste de Pirâmides e Palmeiras, embora, analisados individualmente, os pacientes não tenham apresentado resultados alterados no teste. Taylor *et al.* (2013) observou que 14% dos pacientes apresentaram alteração do Teste de Pirâmides e Palmeiras e Mantovam *et al.* (2013) não observaram alterações no processamento semântico usando um teste de dez questões que exigiam a detecção de anomalias semânticas. Outros estudos que incluíram tarefa de avaliação semântica encontraram resultados mistos (LESLIE *et al.*, 2015; STRONG *et al.*, 1999; TAYLOR *et al.*, 2013). A metodologia utilizada para avaliação do processamento semântico foi

bastante diversificada nos estudos, o que pode justificar os distintos resultados reportados pelas pesquisas.

A capacidade de organizar o discurso narrativo também é prejudicada em pacientes com ELA (NEVLER *et al.*, 2020) com inadequação discursiva, falha de conexão e de manutenção do tema. Esses achados foram correlacionados à atrofia no córtex frontal interior dorsolateral direito, pré-frontal e bilateral (ASH *et al.*, 2014).

A análise do discurso é uma medida de linguagem expressiva que permite a observação de medidas de produtividade linguística (ex.: número de palavras utilizadas), conteúdo da informação (ex.: ideias centrais do texto) e complexidade gramatical (ex: sintaxe) (BRYANT; FERGUSON; SPENCER, 2016) de forma mais ecológica (DOEDENS; METEYARD, 2020). Além disso, dificuldades de produção do discurso podem afetar negativamente e de forma significativa a competência comunicativa do indivíduo e sua qualidade de vida (GALSKI; TOMPKINS; JOHNSTON, 1998; SIM; POWER; TOGHER, 2013).

Em 2012, Roberts-South *et al.* usaram a “imagem do roubo do biscoito” para avaliar o discurso em uma amostra de 16 pacientes com ELA, falantes nativos em inglês. Usaram como medidas para a análise do discurso a produtividade linguística e o conteúdo da informação. Para as medidas de produtividade, usaram o total de palavras faladas, incluindo interjeições, e o total de enunciados. Os enunciados foram definidos considerando o conjunto de palavras que expressavam um pensamento completo marcando a separação de outros enunciados pela mudança de conteúdo como também, pela mudança de entonação e pausas realizadas. Para o conteúdo de informação, foram consideradas as unidades de informações corretas que incluíam palavras dentro do contexto da imagem ou relevantes para o contexto da imagem e medidas em porcentagem do total de unidades de informações corretas. Os resultados mostraram que medidas de conteúdo da informação foram significativamente menores para pacientes com ELA e medidas de produtividade linguística foram semelhantes entre pacientes com ELA e controles (ROBERTS-SOUTH *et al.*, 2012).

Em 2015, Ash *et al.* (2015) fizeram uma avaliação qualitativa do discurso e observaram que pacientes com ELA apresentaram um número menor de sentenças gramaticalmente bem formadas do que os controles. Eles usaram um livro de história infantil incomum, sem ilustrações nem palavras.

Em 2016, Tsermentseli *et al*. apresentaram dados de pacientes com ELA na tarefa do discurso usando a “figura do roubo dos biscoitos”. Os dados mostraram que pacientes com déficits no processamento sintático apresentaram dados de produtividade linguística significativamente menor do que controles sadios. Identificaram ainda maior número de erros semânticos e de frases incompletas e menor duração média do discurso.

Observou-se ainda pior desempenho no processamento ortográfico (PINTO-GRAU *et al.*, 2021) e no domínio pragmático da linguagem (BAMBINI *et al.*, 2016) em pacientes com ELA quando comparados a controles.

Em suma, os estudos mostram que pacientes com ELAe têm déficits em linguagem que ocorrem no início da doença e parecem independentes da disfunção executiva e dos déficits motores (PINTO-GRAU *et al.*, 2021; TAYLOR *et al.*, 2013). É importante ressaltar que os distúrbios de linguagem, cognitivos e comportamentais na ELAe são semelhantes aos observados na demência frontotemporal (DFT) e são componentes do chamado Espectro Frontotemporal da ELA (STRONG *et al*., 2017).

Embora existam evidências crescentes do envolvimento da cognição e da linguagem na ELA esporádica, poucos estudos investigaram pacientes com formas genéticas de ELA. Distúrbios cognitivos e comportamentais foram descritos recentemente na ELA tipo 8, com pacientes apresentando déficits executivos sutis, principalmente em tarefas de controle inibitório e de flexibilidade (DE ALCÂNTARA *et al.*, 2019). No entanto, a linguagem e seus subdomínios não foram investigados na ELA8 até o momento.

Dessa forma, há perguntas que ainda precisam ser respondidas:

1) Há diferença na gravidade e no tipo de alteração de linguagem de acordo com o fenótipo da doença?

2) Os déficits de linguagem têm valor prognóstico, em termos de funcionalidade?

1.5 Relevância e Justificativa

Apesar de ser um tema de crescente interesse de pesquisa, algumas lacunas persistem acerca de compreensão das alterações de linguagem nas doenças do neurônio motor. Não há estudos que tenham realizado análise detalhada da linguagem na ELA8. Também não se sabe o valor prognóstico dos déficits de linguagem na ELAe e ELA8. Trata-se de pergunta relevante, pois a identificação de marcadores prognósticos da doença pode orientar a assistência aos pacientes, como pode eventualmente contribuir para seleção de pacientes para participação em protocolos clínicos.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral

Investigar o perfil de alterações de linguagem no espectro de doenças do neurônio motor, bem como seu valor prognóstico.

2.2 Objetivos Específicos

1) Caracterizar o perfil de linguagem de pacientes com ELAe e ELA-8 (Estudo 1).
2) Investigar o valor prognóstico dos prejuízos na linguagem, em termos de declínio funcional, na ELAe e na ELA-8 (Estudo 2).

2.3 Hipóteses

Estudo 1:

1) Pacientes com ELA8 apresentam alterações de linguagem.
2) É possível que as alterações de linguagem na ELA-8 sejam mais sutis em relação aos pacientes com ELAe.

Estudo 2:

1) Alterações de linguagem podem ser usadas como valor prognóstico para ELAe e ELA-8, de modo que pacientes com pior desempenho de linguagem tenham prognóstico mais ominoso do que aqueles com linguagem preservada.

3 MÉTODOS

Fizeram parte desse trabalho pacientes de ambos os gêneros, diagnosticados com DNM, que se encontravam em acompanhamento em dois centros de Referência de Minas Gerais: Ambulatório de doenças neuromusculares do Hospital das Clínicas de Minas Gerais e Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Juiz de Fora.

O ambulatório de doenças neuromusculares da UFMG foi criado em meados dos anos 1990 pelo Prof. José Teotônio de Oliveira e pelo Dr. Paulo Roberto Rocha Moreira. Desde 2010, o ambulatório é coordenado pelo Dr. Rodrigo Santiago Gomez.

A pesquisa clínica em DNM no ambulatório de doenças neuromusculares ganhou corpo a partir da iniciativa do então professor Dr. Antônio Lúcio Teixeira, atualmente radicado nos EUA (Universidade do Texas). Nesse contexto, cumpre registrar o papel importante da Dra. Laura de Godoy Rousseff Prado que, sob orientação do Prof. Antônio Lúcio Teixeira e do Prof. Leonardo Cruz de Souza, realizou mestrado com foco na caracterização demográfica e clínica dos pacientes com ELA atendidos no ambulatório da UFMG (Prado *et al*, 2016). Este trabalho (intitulado "*Perfil Clínico de pacientes portadores de esclerose lateral amiotrófica acompanhados em centros de referência de Belo Horizonte, MG*") teve papel fundamental na estruturação da pesquisa clínica em ELA na UFMG.

Com a saída do Prof. Antônio Lúcio em 2015, a coordenação da pesquisa clínica em ELA no ambulatório foi assumida pelo Prof. Leonardo Cruz de Souza. Nos últimos anos, diversos estudos foram publicados a partir de pesquisas realizadas no âmbito do ambulatório (ALENCAR *et al*., 2021; BUENO *et al*., 2018a; DE ALCÂNTARA *et al*., 2019; MARTINS *et al*., 2019; PRADO *et al*., 2016, 2018, 2017; TAVARES DE ANDRADE *et al*., 2018), inclusive com algumas parcerias científicas com outros grupos no Brasil e no exterior (CINTRA *et al*., 2018; LEONI *et al*., 2022; LILLO *et al*., 2020).

Em 2018, a Profa. Mariana Asmar Alencar, fisioterapeuta e professora do Departamento de Fisioterapia da UFMG, passou a fazer parte da equipe do ambulatório de doenças neuromusculares, dando início ao projeto de extensão "*Treinamento funcional e orientação de cuidadores na Esclerose Lateral Amiotrófica*", do qual faço parte desde seu início. Por meio dele, desde então, oferecemos

assistência para pacientes diagnosticados com DNM. O número de pacientes acompanhados pelo projeto cresceu desde então e, atualmente, acompanhamos em média 100 pacientes, atendidos ao longo do ano a cada 3 a 6 meses. Em média, atendemos 4 a 5 pacientes semanalmente. Em 2020, a Profa. Aline Mansueto Mourão, fonoaudióloga, professora do Departamento de fonoaudiologia da UFMG, é inserida à equipe. Além dos nomes supracitados, deve-se sublinhar o papel da Profa Sarah Teixeira Camargos, neurologista e neurogeneticista, que tem grande papel na organização da pesquisa em pacientes com formas genéticas de DNM, como a ELA8.

O ambulatório tem seu funcionamento às segundas-feiras, de 8 às 12 horas da manhã, cuja equipe é composta por: médicos neurologistas, médicos residentes de neurologia clínica, um “fellow” (neurologista em especialização na área), uma fonoaudióloga, uma fisioterapeuta, quatro alunas de graduação em fisioterapia e uma nutricionista.

3.1 Delineamento do estudo

Esta pesquisa foi realizada em duas etapas, a saber:

1) Estudo 1, de caráter transversal, para caracterização das alterações de linguagem em pacientes com ELAe e com ELA-8.
2) Estudo 2, de caráter longitudinal, com reavaliação funcional dos pacientes para análise do valor prognóstico das alterações de linguagem na ELA.

Foram incluídos três grupos em nosso estudo:

1) Pacientes com ELA esporádica com diagnóstico realizado por médico neurologista, de acordo com os critérios de Awaji (DE CARVALHO, Mamede *et al*., 2008).
2) Pacientes com ELA-8 que manifestam fenótipo compatível com ELA-8 e que tiveram a mutação do gene *VAPB* confirmada (NISHIMURA *et al.*, 2004).
3) Controles saudáveis que apresentaram resultados normais no mini-exame do estado Mental (MEEM) (BRUCKI *et al.*, 2003).

O grupo controle foi composto por indivíduos saudáveis da comunidade pareados com o grupo experimental segundo as variáveis: idade, sexo e escolaridade.

Além disso, não apresentaram resultados clinicamente significativos de ansiedade e depressão de acordo com a Escala de medida de ansiedade e depressão (HADS) (BOTEGA *et al.*, 1995a).

Para fazer parte da amostra os indivíduos deveriam ser alfabetizados.

O Projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HC/UFMG (Anexo 1).

3.1.2. Critérios de Não-inclusão

Não foram incluídos na pesquisa indivíduos que apresentaram:

1) Anartria ou disartria grave.
2) Em uso de suporte ventilatório
3) Perda auditiva ou visual não corrigida.
4) Antecedentes de outras doenças neurológicas graves (esclerose múltipla, epilepsia, acidente vascular encefálico) ou histórico de abuso de droga e/ou álcool.

O estudo foi realizado por meio de entrevista com duração média de uma hora e trinta minutos. Todas as entrevistas foram feitas pela mesma pesquisadora.

Para análise da disartria, foi observada inteligibilidade de fala, fonação, articulação e suporte respiratório durante a produção de fala encadeada. (Apêndice A)

Os participantes que preencheram os critérios de inclusão e que não tiveram nenhum dos critérios de não-inclusão foram convidados a participar da pesquisa durante o atendimento ambulatorial de rotina.

3.2 Aspectos Éticos

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da Universidade Federal de Minas Gerais (aprovação: 19599813.0.0000.5149). Todas as disposições para pesquisas com seres humanos previstas na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde foram respeitadas (Anexo 1).

Todos os participantes foram informados sobre os objetivos do trabalho por meio da leitura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). (Anexo 2).

Ao concordarem com os termos e objetivos da pesquisa, assinaram o TCLE, em duas vias, de forma que uma via foi entregue ao participante enquanto a outra foi anexada ao protocolo de pesquisa.

O custo efetivo da pesquisa, que incluiu cópias dos protocolos dos testes e Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, foi absorvido pela equipe executora, não existindo nenhum tipo de despesa para os participantes.

3.3 Procedimentos e Instrumentos

O protocolo de avaliação consistiu em:

3.3.1 **Formulário para Caracterização da Amostra** (Apêndice B)

Foi realizada uma entrevista por meio de um questionário para levantar dados sociodemográficos, com o objetivo de descrever a amostra quanto a idade, sexo, escolaridade. Para o grupo clínico, foi levantada também a idade de início dos primeiros sintomas relacionados à doença.

3.3.2 **Avaliação da Funcionalidade da doença** (Anexo 3)

Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R/BR)

Trata-se de uma escala de avaliação funcional específica da doença (CEDARBAUM *et al.*, 1999), adaptada e validada para o português (GUEDES *et al.*, 2010) e largamente utilizada nos estudos em pacientes com ELA. A ALSFRS-R, aplicada em todos os participantes do grupo de pacientes com ELAe e ELA-8, será ainda usada como variável de desfecho, na segunda etapa desta pesquisa, o estudo longitudinal.

Esta escala avalia o indivíduo em 12 atividades funcionais, divididas em 4 sessões:

- Função bulbar: fala, salivação e deglutição;
- Atividade motora fina: escrita, manipulação de alimentos e de utensílios e vestuário e higiene;

- Atividade motora grossa: virar na cama e ajustar a roupa de cama, andar e subir escadas;
- Função respiratória: dispneia, ortopnéia, insuficiência respiratória.

Cada item da escala pode ser avaliado de 0 a 4 pontos, de forma que um total de 48 pontos significa que o paciente apresenta funcionalidade dentro da normalidade, enquanto um total de 0 pontos representa incapacidade grave.

3.3.3 Avaliação cognitiva Global

Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão revisada (ACE-R) (Anexo 4)

ACE-R(MIOSHI *et al.*, 2006) é uma bateria de testes que permite a detecção dos estágios iniciais da demência e inclui o MEEM. A ACE-R é uma bateria validada e adaptada ao português brasileiro (AMARAL-CARVALHO; CARAMELLI, 2012; CARVALHO; CARAMELLI, 2007). É um teste breve que avalia seis domínios cognitivos: orientação e atenção (pontuação máxima:18), memória (pontuação máxima:26), fluência verbal (pontuação máxima:14), linguagem (pontuação máxima: 26) e habilidade visuoespacial (pontuação máxima: 16). Outros estudos usaram esse teste em pacientes com ELA (KAMMINGA *et al.*, 2016; LESLIE *et al.*, 2015).

3.3.4 Avaliação da Ansiedade e Depressão

Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS) (Anexo 5)

É uma escala adaptada e validada para o Português (BOTEGA *et al.*, 1995b)e utilizada em outros estudos em pacientes com ELA (ABRAHAMS, S *et al.*, 2000; ABRAHAMS, S. *et al.*, 2004; PINTO-GRAU *et al.*, 2021; TAYLOR *et al.*, 2013; TSERMENTSELI *et al.*, 2016), inclusive no nosso ambulatório (DE ALCÂNTARA *et al*., 2023; PRADO *et al*., 2017). Esta escala destina-se a detectar graus leves de transtornos de humor em ambientes não psiquiátricos. Trata-se de uma escala curta, podendo ser rapidamente preenchida.

A HADS é composta por duas subescalas, HADS-A para ansiedade e HADS-D para depressão, com 7 itens cada. Cada item é pontuado de 0 a 3 de forma que cada subescala varia de 0 a 21 pontos. Pontuação por subescala de 0 a 8 é considerada "*sem ansiedade*" / "*sem depressão*" e pontuação ≥ 9, "*com ansiedade*" / "*com depressão*" (ZIGMOND; SNAITH, 1983).

3.3.5 Avaliação da Linguagem

O protocolo de avaliação de linguagem envolveu uma bateria de testes para avaliar a compreensão e produção da linguagem oral.

3.3.5.1 Avaliação da compreensão verbal

Subitens do Teste de Boston para o Diagnóstico das Afasias (GOODGLASS; KAPLAN, 1983) (Anexo 6)

O teste de Boston foi validado e adaptado para o português (RADANOVIC; MANSUR, 2002) e é largamente utilizado para avaliação. O teste permite obter um perfil geral da linguagem do sujeito. Para este estudo selecionamos algumas tarefas do teste de Boston. Serão descritos nesta sessão os itens relacionados à avaliação da compreensão verbal e os demais itens serão descritos na sessão seguinte quando falaremos dos testes de avaliação da expressão verbal.

Cada item da bateria tem seu escore individual cuja pontuação máxima representa a melhor performance possível naquele item.

Para avaliar a função de compreensão verbal, foram selecionados os subitens ordens e material ideacional complexo do item compreensão auditiva do Teste de Boston para o diagnóstico das Afasias.

- Ordens: O examinador solicita ao paciente comandos que o mesmo deve realizar. Tais comandos organizam-se em grau crescente de complexidade. Em um total de 5 itens, o paciente pode atingir de 0 a 11 pontos.

- Material Ideacional Complexo: O paciente deve responder "*sim*" ou "*não*" a uma série de perguntas dirigidas a ele em ordem crescente de complexidade em relação a extensão e necessidade de inferências. O escore pode variar de 0 a 12 pontos.

Token Test Reduzido (Anexo 7)

O instrumento avalia a compreensão da linguagem oral e foi validado no Brasil (MOREIRA *et al.*, 2011). O teste, em sua versão reduzida, consiste em vinte peças em formato geométrico de círculos e quadrados em tamanhos grande e pequeno nas cores vermelho, preto, amarelo, branco e verde. São dados, por meio dessas peças,

36 comandos agrupados em seis partes, em ordem crescente de complexidade. Para cada acerto o paciente recebe 1 ponto de forma que a pontuação pode variar entre 0 e 36 pontos.

O token test permite avaliar a compreensão oral por meio de comandos ordenados progressivamente em relação à complexidade e demanda de *span* de memória operacional. As ordens são independentes de contexto, inferências ou conhecimento prévio, o que o torna particularmente mais difícil quando comparado a tarefas de compreensão complexas contextuais. Além disso, é um teste largamente utilizado na população com ELA. Tais razões nos levaram a incluir esse teste como mais uma avaliação da compreensão verbal.

3.3.5.2 Avaliação da produção de linguagem Oral

Fluência Verbal por categoria fonêmica

É um teste adaptado e validado para o português (MACHADO *et al.*, 2009)e largamente aplicado em estudos com pacientes com ELA. Solicita-se ao participante para dizer o máximo de palavras possíveis que comecem com as letras F, A e S, excluindo-se nomes próprios e palavras repetidas. É oferecido um minuto para cada letra. Foi utilizado o coeficiente de correção (fluency index -*fi*) (ABRAHAMS, S *et al.*, 2000) para controlar o efeito da disartria sobre a fluência. O coeficiente (*fi*) é o produto da divisão entre:

X = [O tempo gasto para produzir as palavras no teste (1 minuto)] – (menos) [o tempo que o paciente usa para ler em voz alta as palavras ditas por ele]. Y = número total de itens falados válidos.

Onde, *fi* = x/y, relação inversamente proporcional que demonstra que quanto menor for o valor de *fi*, melhor desempenho no teste.

Fluência Verbal por categoria semântica – Animais

É um teste adaptado e validado para o português (FICHMAN *et al.*, 2009) e utilizado com frequência em estudos que avaliaram a cognição na ELA. Neste teste, o participante deve dizer o máximo possível de nomes de animais durante um minuto. Neste teste o coeficiente de correção (ABRAHAMS, S *et al.*, 2000) também foi aplicado.

Subitens doTeste de Boston para o Diagnóstico das Afasias

O teste de Boston foi utilizado também para avaliar as funções de produção verbal. Foram selecionados desta bateria:

Item Expressão Oral (anexo 8)

- Agilidade Oral: É solicitado ao indivíduo a repetição, tão rápida quanto possível, de movimentos orais (6 itens - escore total de 12 pontos) e palavras (7 itens - escore total de 14 pontos). Para cada acerto é dado 1 ou 2 pontos conforme a quantidade de movimentos ou palavras que o avaliado consiga realizar num intervalo de 5 segundos.

  Embora seja comum observarmos disartria em nosso grupo de paciente, tivemos interesse em manter uma avaliação que englobasse os diferentes aspectos da linguagem, incluindo a apraxia, a fim de melhor caracterizarmos nossa amostra.

- Repetição de palavras e frases: O indivíduo deve repetir palavras (10 itens) e frases (16 itens). É dado um ponto para cada acerto. A repetição de frases pode ser também analisada em sua subdivisão: frases de alta (8 itens) e de baixa frequência (8 itens).

- Leitura de palavras: O indivíduo deve ler um grupo de palavras. A pontuação depende do tempo de resposta para a leitura de cada palavras: 0 a 3 segundos = 3 pontos, 3 a 10 segundos = 2 pontos, 10 a 30 segundos = 1 ponto. A pontuação máxima possível é de 30 pontos.

  O tempo de resposta neste caso tem objetivo de avaliar a latência para a decodificação grafêmica.

- Leitura de sentenças: O indivíduo deve ler uma lista pré-definida de 10 frases. É somado 1 ponto para cada acerto.

- Denominação: São feitas 9 perguntas que podem ser respondidas com palavras (Exemplo: “Onde vemos as horas?” ou “De que cor é o carvão?”). A pontuação dependerá do tempo necessário para a resposta: 0 a 3 segundos = 3 pontos, 3 a 10 segundos = 2 pontos, 10 a 30 segundos = 1 ponto. A pontuação máxima possível é de 27 pontos.

Item narração

O item narração utiliza a “figura do roubo dos biscoitos” (Anexo 9).

Neste item é solicitado ao indivíduo: “Por favor, diga tudo o que você vê nessa imagem.” Embora o indivíduo possa narrar o que está acontecendo na imagem, a solicitação permite e instiga um discurso descritivo.

Este item foi analisado quantitativamente pelo número de unidades de informação (UI) mencionadas pelo participante (KAVÉ; LEVY, 2003) (Apêndice C).

Nomeação de Boston

Utilizamos também o teste de nomeação de Boston (MIOTTO *et al.*, 2010)***:*** uma série de imagens em preto e branco são apresentadas ao indivíduo avaliado, que deve nomear cada uma delas. Em um primeiro momento, esperou-se que essa nomeação fosse espontânea e, no caso de ausência de resposta ou de resposta errada, seguiu-se com uma pista semântica e, em seguida, se necessário, uma pista fonêmica. (Anexo 8)

Embora a ACE-R contemple uma avaliação de nomeação por confrontação visual, o teste de nomeação de Boston, além de ser mais robusto, é um teste largamente utilizado na ELA com pontos de corte específicos para o item de forma que pudéssemos melhor compreender e comparar os resultados com a literatura.

Teste de definição de palavras (Cambridge Semantic Memory Research Battery – CSMRB) (ADLAM *et al.*, 2010)

Neste instrumento, o indivíduo deve descrever o que sabe sobre: *coelho, canguru, avestruz, abacaxi,* considerados como ***substantivos “vivos”*** e, ainda*, helicóptero, regador, envelope e machado, substantivos “não vivos”*. Neste teste não foi limitado um período de tempo. Foi realizada análise quantitativa, com a qual foi dado um ponto para cada característica semântica atribuída ao substantivo (não foram consideradas como características válidas opiniões pessoais como “abacaxi é gostoso” ou “coelho é bonito”). Para análise total, consideramos a somatória dos pontos para substantivos “vivos” e “não vivos”.

Narração por meio de Sequência Lógica (Apêndice D)

O teste foi construído para esta pesquisa baseado no teste “Tarefa de Discurso Narrativo por estímulo Visual” (ZIMMERMANN N, 2017). No teste, apresenta-se um estímulo visual para o participante no qual uma história é apresentada em sequência de seis blocos, em única imagem em preto e branco (LE BOEUF, 1976) (Anexo 10).

A ordem dada ao participante foi: “Olhe com calma essa sequência de ações *e me conte que história você acha que aconteceu aqui*”. Nesta tarefa não foi limitado o tempo de execução.

Nos seis blocos da história são observadas, oito ideias centrais (macroposições): “(1) *A mãe estava dirigindo o carro com duas crianças, (2) a mãe parou o carro e saiu para fazer alguma coisa, (3) deixou as duas crianças dentro do carro, (4) o menino arteiro passou para o banco da frente, (5) o menino puxou o freio de mão, (6) o carro perdeu o controle e desceu a ladeira, (7) o carro bateu no poste, (8) a mãe ficou desesperada quando viu o que havia acontecido*”.

Ideias próximas às ideias centrais foram aceitas, por exemplo:

Macroposição (1): “A família estava passeando com as crianças”; ou “A mãe foi dirigir com seus filhos”.

Foi realizada uma análise quantitativa, na qual verificou-se o número de unidades funcionais pré-estabelecidas no teste (macroposições), bem como o número de ideias complementares pertinentes (dentro do contexto da imagem) ou não pertinentes (fora do contexto da imagem), a coerência e coesão do discurso, o tipo de discurso utilizado (narrativo ou descritivo), o tamanho da amostra em relação ao número de palavras utilizadas, bem como uma análise sintática sobre o número de palavras de classe aberta e fechada usadas no discurso, o número de palavras repetidas bem como palavras utilizadas com função descritiva e, ainda, o número de verbos e substantivos utilizados. Observou-se também a eficácia do discurso, dividindo-se o número total de palavras utilizadas pelo número de macroposições. Essa análise foi realizada manualmente pela pesquisadora.

Palavras de classe aberta são aquelas cujo conjunto de palavras tem alta possibilidade de criação de novos membros: substantivos, adjetivos, advérbios, verbos. Palavras de classe fechadas são consideradas as classes de palavras que

apresentam baixa possibilidade de criação de novos membros: artigos, pronomes, numerais, preposições e conjunções.

4 ESTUDO 1

Será apresentado a seguir o Estudo 1, na forma de manuscrito em inglês, publicado no jornal *Muscle&Nerve*. (indexado na base PubMed, classificação Qualis A, fator de impacto: 3.4 - 2022).

DOI: 10.1002/mus.28109

Observação: Por questões autorais, esta é uma versão preliminar distinta da versão publicada na revista.

LANGUAGE IMPAIRMENT IN SPORADIC AND FAMILIAL (TYPE 8) AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A COMPARATIVE STUDY

Caroline M de Araújo, MSc [1], Cássia de Alcântara, PhD [1], Mariana A Alencar, PhD [2], Natália S da Gama, MSc [1], Marcelo M Cruzeiro, M.D., PhD [3], Marcondes C França Jr, M.D., PhD [4], Antônio Jaeger, PhD [5], Sarah T Camargos, M.D., PhD [1,6], Thais H Machado, PhD [7], Leonardo C de Souza, M.D., PhD [1,6]

[1] Postgraduate Program in Neuroscience, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

[2] Department of Physical Therapy, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[3] Department of Internal Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

[4] Department of Neurology, State University of Campinas, Campinas, Brazil.

[5] Department of Psychology, Faculty of Philosophy and Human Sciences, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[6] Department of Internal Medicine, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[7] Department of Speech-Language-Hearing Sciences, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[*] Correspondence to:

Leonardo Cruz de Souza – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sl 243, Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP 30.130-100. Phone: + 55 31 3409 8074. E-mail: leocruzsouza@ufmg.br

Statement of financial disclosure

LCS, AJ, and MCFjr are supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – *bolsa de produtividade em pesquisa*) and CAPES – Finance Code 001.

CMA and CA received a scholarship from CAPES – Finance Code 001.

Disclosure of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

We express our sincere gratitude towards patients and caregivers, for their devotion to scientific research. We thank Dr. Antônio Lúcio Teixeira (M.D., PhD), Dr. Carla Ferreira (M.D.), Dr. Luiz Sérgio Mageste (M.D.), and Dr. Rodrigo Santiago Gomez (M.D.) for their continuous support to the medical assistance of ALS patients in the University Hospital of the Federal University of Minas Gerais.

Number of words for the abstract: 231

Number of words for the manuscript (without references and legends): 3146

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, cognition, *VAPB*, language impairment

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

ABSTRACT

Introduction/Aims: Language is frequently affected in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS), with reduced performance in naming, syntactic comprehension, grammatical expression, and orthographic processing. However, the language profile of patients with familial type 8 ALS (ALS8), linked to p.P56S *VAPB* mutation, remains unclear. We investigated language in patients with ALS8 by examining their auditory comprehension and verbal production.

Methods: We included three groups of participants: 1) patients with sALS (n = 20); 2) patients with familial ALS8 (n = 22), and 3) healthy controls (n = 21). The groups were matched for age, sex, and education level. All participants underwent a comprehensive language battery, including the Boston Diagnostic Aphasia Examination, the reduced Token Test, letter fluencies (FAS), categorical fluency (animals), word definition from the Cambridge Semantic Memory Research Battery, and a narrative discourse analysis. We also applied the Addenbrooke's Cognitive Exam - Revised Version (ACE-R), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), and the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R).

Results: Compared to controls, sALS and ALS8 patients had impaired performance on oral (syntactic and phonological processing) comprehension and inappropriate discourse cohesion. sALS and ALS8 did not differ in any language measure. There was no correlation between language scores and functional and psychiatric scales.

Discussion: ALS8 patients exhibit language deficits that are independent of motor features. These findings are consistent with the current evidence suggesting that ALS8 has prominent non-motor features.

INTRODUCTION

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) can exist as a pure motor syndrome or coexist with behavioral changes (ALS-si), cognitive or language changes (ALS-ci) or both (ALS-cbi); a subset of ALS patients fulfill criteria for frontotemporal dementia (ALS-FTD). Taken together, these possible phenotypes , make up the ALS-Frontotemporal Spectrum Disorder (1). It has been well demonstrated that ALS patients exhibit cognitive deficits, mainly in the executive, social cognition, and episodic memory domains (2-4).

Behavioral symptoms, such as apathy, are also observed (4, 5). Language is frequently affected in sALS (6, 7), with reduced performance in naming tests, as well as in tasks assessing semantics in the comprehension of isolated words or sentences (8), in syntactic comprehension and expression with failures in the use and interpretation of essential syntactic elements for the construction and adequate understanding of sentences (7, 9, 10), and orthography processing by duplicating, omitting or substituting graphemes in regular words or making regularizations in irregular words (7). The ability to organize the narrative discourse is also impaired (11), characterized by discourse inadequacy, connectedness failures, and difficulty in maintaining a narrative theme (12). These deficits occur early in the course of the disease and seem independent of executive dysfunction and motor deficits (6, 7). Importantly, language, cognitive, and behavioral disorders in ALS are similar to those observed in frontotemporal dementia (FTD). FTD can be divided into the behavioral variant (bvFTD) and primary progressive aphasias (PPA, semantic [svPPA], and non-fluent [nfPPA] variants). PPAs present language deficits as their first symptoms and the bvFTD, over time, also develops language impairments (13). The co-occurrence between PPA and motor neuron disease (MND) and FTD is 19% (14).

In ALS, pathogenic genetic mutations account for around 10% of cases, with chromosome 9 open reading frame 72 (*c9orf72*) being the most frequent genetic cause in populations of

European descent (15, 16). In Brazil, the *VAPB* gene (p.P56S) is the most frequent cause of familial ALS (17) *VAPB* mutation causes type 8 ALS (ALS8), and its phenotype is characterized by marked involvement of lower neurons, with tremors, autonomic dysfunction, and abdominal protrusion (18-21) . In contrast to sALS, the progression of symptoms is slow in ALS8, resulting in a longer survival (18-21).

Cognitive and behavioral disorders have been recently described in ALS8 (20, 21), with patients presenting subtle executive deficits, mainly in tasks of inhibitory control and flexibility (22, 23). Previous studies have demonstrated cognitive and linguistic changes in fALS with mutations such as *TARDBP, UBQLN2, VCP, FUS, SOD1* and *C9orf72 (24)*, for example. Motor neuron disease (MND) patients with a *TARDBP* mutation showed greater impairment at action and noun naming compared to healthy controls and NMD patients without a *TARDBP* mutation (25). However, language and its subdomains have not been investigated in ALS8 (*VABP* mutation) so far.

This study aimed to provide a detailed assessment of language in patients with ALS8, by examining auditory comprehension and verbal production, including narrative discourse organization. Considering that cortical atrophy seems more pronounced in sALS than in ALS8 (26) we hypothesized that the language deficits of ALS8 patients would be milder than those observed in sALS.

METHODS

This study was conducted at two university hospitals, those of the Federal University of Minas Gerais (UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil) and the Federal University of Juiz de Fora (Juiz de Fora, Minas Gerais, Brazil). The UFMG Ethics Committee approved the study, and all participants gave written consent prior to their enrollment.

We included three groups of participants:

1) Patients with probable or definite sporadic ALS (n = 20), defined according to Awaji criteria (27); 2) patients with familial ALS8 (n = 22); i.e. symptomatic individuals with confirmed p.P56S *VAPB* mutation, and 3) healthy controls (n = 21), recruited by convenience through a volunteer network, with no history of major neurological or psychiatric disorders, no cognitive complaints, and expected score for education level on the Mini-Mental State Examination (MMSE) (28). Moreover, controls did not present clinically significant depression or anxiety, according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (29).

Of note, we did not include sALS or ALS8 patients who scored below 20 on the MMSE to prevent significant cognitive impairment from interfering with linguistic performance. No ALS patient had coexistent FTD. Moreover, we did not include patients with moderately to severely reduced speech intelligibility or respiratory effort during speech to ensure that speech motor dysfunction did not interfere with the interpretation of linguistic data, thus preventing bias in the comparative analysis and avoiding false-negative results.

All participants had Portuguese as their primary language. Data from ALS8 patients were partially derived from our first study (23).

Instruments

The hospitals where this study was carried out are part of the public health system in Brazil. Patients referred to the neurology clinic were invited for clinical speech-language-hearing assessment, including dysarthria and functional assessment with the ALS Functional Rating Scale-Revised (30). Patients whose speech met the research criteria were then invited and had the consent form explained to them. Those who agreed with it signed the consent form. We collected demographic and clinical data. All participants were submitted to HADS and the Brazilian version of the Addenbrooke's Cognitive Exam - Revised Version (ACE-R) (31, 32), as a measure of global cognitive efficiency.

The language assessment was conducted by a speech-language-hearing pathologist specializing in language with more than 10 years of experience in language assessment. We analyzed auditory comprehension and verbal production in the following language domains: phonological, lexical, syntactical, semantical, and discourse. Except for verbal fluency tests, our battery did not require a time limit.

To assess auditory comprehension, we used subitem commands and the ideational complex material of the verbal comprehension item of the Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE) - Brazilian version (33) and the reduced Token Test (34). Both tests allow us to investigate phonological, semantic, and syntactic skills and sentence processing.

We applied the following tests to assess verbal production:

1) Letter fluency test (FAS) (35) and Category fluency (animals). The participants were given 1 minute to speak as many words as possible, and after that, they read the words they said to calculate the correction coefficient (fluency index - *fi*) (36). The correction coefficient controls the effect of dysarthria on fluency. Despite being tests that depend on executive operations, they respectively investigate the phonological and semantic routes of language.

2) The following BDAE items:

- Narration ("cookie theft picture"), oral expression: This test is analyzed by 25 pre-defined information units (IU) – themes, places, objects, and actions – related to the image presented. They provide information about the lexical domain and informativeness (which represents the number of pre-defined central ideas to which participants refer).
- Boston naming test. This test provides information about the lexical, semantic, and phonological domains.

3) Word definition test: In this instrument, the individual had to describe what they knew about the rabbit, kangaroo, ostrich, and pineapple ("living" nouns) and helicopter, watering can, envelope, and axe ("non-living" nouns). A quantitative analysis was carried out, giving one

point for each characteristic attributed to the noun (personal opinions such as “pineapples are delicious” or “rabbits are beautiful” were not considered valid characteristics). the analysis considered the sum of the points for “living” and “non-living” nouns from the Cambridge Semantic Memory Research Battery (CSMRB) (37). This test investigates the semantic domain. 4) Oral discourse - a story is presented in a logical sequence of six frames drawn in black and white, and participants are instructed to tell what they think is happening in the story. The oral production is recorded, transcribed, and analyzed regarding the number of functional units pre-defined in the test (eight macro positions), the number of complementary ideas (total micro positions, relevant or non-relevant micro positions), discourse coherence and cohesion, the type of discourse used (narrative or descriptive), the number of words used, the number of open and closed-class words used in speech, the number of repeated words, words used with a descriptive function, and the number of verbs and nouns used. The speech effectiveness index was also observed by dividing the total number of words used by the number of macro positions (38, 39). Repeated ideas were counted in the total micro positions, though not in the relevant and non-relevant micro positions.

Statistical analysis

We used the SPSS software (version 20.0), visually inspected the histograms, and used Shapiro-Wilk tests to check the normality of the data included in the analysis. Data did not follow Gaussian distribution, and non-parametric tests were then applied. We compared continuous variables between groups using Kruskal-Wallis and conducted *post-hoc* analysis using Mann-Whitney, whenever appropriate. Chi-Square tests were conducted to compare qualitative variables (e.g., sex distribution). In the case of matched samples, the Wilcoxon signed-ranks test was used. We report the effect size (Cohen’s *d*) for group comparisons ($d < 0.2$: small effect size; $d = 0.3 – 0.7$: medium effect size; $d \geq 0.8$: large effect size). Finally, we conducted

correlation analyses using Spearman tests. Bonferroni correction was adopted in all analyses ($p < 0.01$).

RESULTS

Sixty-three participants were enrolled in this study (20 sALS, 22 ALS8, and 21 healthy controls), (Figure 1). There was no difference between groups regarding age, education level, or sex distribution. Table 1 presents the groups' demographic and clinical data.

Compared to controls, both clinical groups had lower scores on the ACE-R (Table 2).

Figure 1: Flowchart with the recruitment of research participants

Auditory comprehension

As shown in Table 3, patients with sALS and ALS8 underperformed on auditory comprehension in comparison to controls, but no difference between the clinical groups was found (sALS = ALS8 < Controls). Similarly, sALS and ALS8 groups performed worse than controls on the Token Test, Total Score and Part 6, while there was no difference between clinical groups (sALS = ALS8 < Controls). Regarding the total score of the Token, 22,2% (4/18) of the ALSs group and 9.1% (2/22) of the ALS8 group presented abnormal results, while 100% (21/21) of the control group presented results within the normal range. Regarding the complex ideational material score, 72.7% (16/22) of the ALS8 group and 60% (12/20) of the sALS group presented abnormal results according to Brazilian norms (33).

Verbal production tests

Patients with sALS performed worse than controls on letter fluency (total score – FAS), with impaired performance for letter A (Table 4). There was no difference between sALS and ALS8 groups.

Compared to controls, patients from sALS and ALS8 groups had impaired performance in the repetition of low-probability phrases from the BDAE (Table 4). Clinical groups did not differ in repetition scores. There was no difference between sALS and ALS8 groups in any BDAE score (Table 4). Regarding Boston Naming, patients in both the ALS and ALS-8 groups benefitted more from phonological cues than semantic cues.

In the low-frequency phrase repetition task, 40.9% (9/22) of ALS8, 45% (9/20) of ALSs, and 4.8% (1/21) of controls had abnormal results.

There were significant differences between groups in the discourse analysis (Table 5), as 100% of controls used narrative discourse while 25% (5/20) of sALS patients and 31.8% (7/22) of ALS8 patients used descriptive discourse. There was also a significant difference between patients and controls in the "total macro positions from coherence", with controls performing better than patients. Moreover, discourse cohesion also differed between groups: 81% (17/22) of controls constructed a discourse with adequate cohesion, while around 55% of patients from both groups (11/20 sALS and 12/22 ALS8) constructed a discourse with inappropriate cohesion.

Correlations

We investigated the correlations (Spearman's test) between language scores (FAS, categorical fluency-animals, Token Test-Total, naming) and ALSFR-R, HAD-Depression, HAD-Anxiety and ACE-R (total score and subscores), within the groups of patients (ALS8 and sALS, separately). No significant correlations were found within the ALS8 group. On the sALS group, the BDAE naming score correlated with the ACE-R total score ($rho = 0.86$; $p < 0.0001$) and with the MMSE ($rho = 0.64$; $p < 0.001$).

DISCUSSION

We found that ALS8 patients performed poorly in syntactics and inadequately in discourse, while their semantics were seemingly unaffected. Our data also point to a possible phonological difficulty. These deficits were overall similar to those observed in sALS.

One of the main findings of our study is that ALS8 patients exhibit narrative discourse deficits. Discourse-level tasks are complex functional assessments that utilize linguistic and cognitive resources and are widely used in acquired language deficits. They depend on multiple language skills, with extensive cortical activation in networks linking different brain areas (40, 41). Impaired narrative skills have been previously reported in sALS (12) and, although rarely studied in this population, linguistic discourse analysis may be more sensitive for identifying subtle language deficits (42). Patients from both groups used fewer main concepts (macro positions) than controls, although no significant difference was observed concerning the use of non-relevant concepts (micro positions), suggesting that the difficulty of coherence in ALS patients may be associated with a failure in planning and attention and not in semantic processing. Regarding textual cohesion, as the organization of the discourse depends on syntactic processing and executive-related skills, these observed deficits may partially reflect executive dysfunction (43).

Patients with ALS8 had reduced performance in oral language comprehension and production, suggesting impairment in syntactic processing, at a similar level as that of sALS. Interestingly, sALS and ALS8 did not differ from controls in Parts 1 to 5 of the Token Test, but had worse scores in Part 6, thus indicating an impaired ability to process complex syntactic structures. Even if we did not find correlations between the Token Test and ACE-R/attention, we cannot exclude that these deficits may be related in part to executive deficits. Indeed, both sALS and ALS8 groups had reduced cognitive efficiency as measured by the ACE-R (total

score), with particularly low scores for attention. Although this task may be related to a probable impairment of working memory (1), the low performance in complex ideational material also points to syntactic impairments, especially because we did not observe differences between the group of patients and controls in part 5 of the Token test - which also requires more of the working memory and, in turn, does not require as much syntactic processing. Previous studies have reported syntactic deficits in sALS (7, 10), which were associated with brain atrophy in frontotemporal regions, including the left inferior frontal gyrus and the anterior temporal cortex (10) . White matter dysfunction, with functional disruption of the superior longitudinal and inferior frontal-occipital fasciculi, also accounts for syntactic impairments in sALS (10). A previous study reported basal ganglia atrophy in ALS8 patients but did not find cortical atrophy in comparison to controls (26). The atrophy of basal ganglia structures may affect fronto-striatal connections involved in language (44, 45) as well as in cognitive operations (46). It has also been demonstrated that syntactic comprehension may be impaired in ALS due to the atrophy of the caudate and putamen (47). Thus, we hypothesize that the current syntactic deficits exhibited by ALS8 are associated with basal ganglia involvement. Future research should investigate the role of basal ganglia structures in different aspects of language processing in ALS8 through neuroimaging analysis.

Patients (sALS and ALS8) performed worse than controls in the Boston Naming Test. Moreover, phonological cues contributed more significantly than semantic cues to lexical access. This finding suggests that the deficit of word access was not due to difficulty in semantic access but to difficulty in the phonological route. Future studies may include reading and writing tasks to confirm this finding.

Even though our study did not include a detailed assessment of semantics (e.g., the Palm Tree Test), our data suggest that semantic processing is spared in ALS8. The involvement of semantic processing in sALS is a matter of debate, as some studies found semantic impairment

in sALS (8) while others did not, especially in the early stages of the disease (7). Future studies should include a comprehensive exam of semantic processing to elucidate the semantic profile of ALS8 patients.

We did not find correlations between language scores and ALSFRS-R (Total score), suggesting that language deficits do not follow the severity of the disease. In line with this, the different measures of language did not correlate with ACE-R and its subscores within the ALS8 group. Again, this suggests that language deficits in ALS8 occur independently of general clinical and cognitive deterioration and represent a distinctive feature of the disease. Moreover, language scores did not correlate with depression and anxiety scales, thus providing support to the hypothesis that language impairment in ALS8 is not due to mood disorders.

Interestingly, the language deficits observed in ALS8 in this study are somehow similar to those observed in non-fluent PPA, namely: grammatical difficulties, difficulty understanding complex sentences, preserved understanding of isolated words, and preserved knowledge of objects (48, 49). A previous study reported 18% of patients with nfvPAA presented with ALS concomitantly (50).

These results are of clinical relevance, as language impairment impacts functionality and quality of life (51). For instance, health care teams should consider these findings on the clinical management of patients, providing medical recommendations with accessible language to patients to ensure they understand them correctly. This is crucial to guarantee adherence to treatments and optimize motor and cognitive training.

We acknowledge the limitations of the study, such as the small sample size and its cross-sectional design. Further studies with more patients and longitudinal follow-up are necessary to confirm the present findings and elucidate whether language deficits follow functional decline in ALS8. Due to the potential effect of fatigue on language performance, we could not apply a more comprehensive cognitive battery. Another critical issue is that we did not include

patients with advanced bulbar symptoms. This might have reduced the representativeness of the sample, and further studies should assess patients with moderate to severe bulbar dysfunction. It would have been important to include more tests of specific executive skills, such as mental flexibility, categorization, and abstract thinking, thus allowing a more accurate investigation of the influence of executive dysfunction in language deficits in ALS8. It would have been of value to use the Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen (ECAS) (52), as it is a specific tool to evaluate cognitive and behavioral symptoms in ALS. Even though the ACE-R is not fully adapted to investigate cognition in ALS, it has been previously employed in research in the field (8, 53). It would also be of interest to explore the influence of social cognition and apathy on language impairment. Finally, future research with neuroimaging investigation is warranted to explore the neural underpinnings of language deficits in ALS8.

Notwithstanding these caveats, our findings add original data to the growing body of evidence suggesting that besides the dramatic motor features, ALS8 may also have marked language, cognitive, and behavioral features. The clinical management of ALS8 should include these non-motor aspects to provide these patients with optimal assistance.

Acknowledgements

We express our sincere gratitude towards patients and caregivers, for their devotion to scientific research. We thank Dr. Antônio Lúcio Teixeira (M.D., PhD), Dr. Carla Ferreira (M.D.), Dr. Luiz Sérgio Mageste (M.D.), and Dr. Rodrigo Santiago Gomez (M.D.) for their continuous support to the medical assistance of ALS patients in the University Hospital of the Federal University of Minas Gerais.

LCS, AJ, and MCFjr are supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – *bolsa de produtividade em pesquisa*) and CAPES – Finance Code 001.

Disclosure of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data availability

Data is available upon reasonable request to the corresponding author.

Authors' contributions

CMA collected cognitive/clinical data, performed statistical analyses, and drafted the first version of the manuscript. CA, MAA, MMC, NSG, and STC collected cognitive/clinical data and critically reviewed the manuscript for intellectual content. AJ and MCFJr critically reviewed the manuscript for intellectual content. THM designed the study and critically reviewed the manuscript for intellectual content. LCS designed the study and drafted the first version of the manuscript.

List of abbreviations

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised Version

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis

ALS8: Amyotrophic lateral sclerosis type 8

ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised

BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination

bvFTD: Frontotemporal dementia - behavioral variant

CBI-R: Cambridge Behaviour Inventory-Revised

CSMRB: Cambridge Semantic Memory Research Battery

fALS: familiar Amyotrophic lateral sclerosis

FTD: Frontotemporal dementia

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

MMSE: Mini-Mental State Exam

nfPPA: Primary progressive aphasia – non-fluent variant

sALS: sporadic Amyotrophic lateral sclerosis

UFMG: Federal University of Minas Gerais

VAPB: vesicle-associated membrane protein B

PPA: Primary progressive aphasia

svPPA: Primary progressive aphasia – semantic variant

REFERENCES

1. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;18(3-4):153-74.
2. Beeldman E, Raaphorst J, Klein Twennaar M, *et al*. The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89(9):995-1002.
3. Lillo P, Caramelli P, Musa G, *et al*. Inside minds, beneath diseases: social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(12):1279-82.
4. Pender N, Pinto-Grau M, Hardiman O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. Curr Opin Neurol. 2020;33(5):649-54.
5. Lillo P, Mioshi E, Zoing MC, *et al*. How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? Amyotroph Lateral Scler. 2011;12(1):45-51.
6. Taylor LJ, Brown RG, Tsermentseli S, *et al*. Is language impairment more common than executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013;84(5):494-8.
7. Pinto-Grau M, Donohoe B, O'Connor S, *et al*. Patterns of Language Impairment in Early Amyotrophic Lateral Sclerosis. Neurol Clin Pract. 2021;11(5):e634-e44.
8. Leslie FV, Hsieh S, Caga J, *et al*. Semantic deficits in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(1-2):46-53.
9. Kamminga J, Leslie FVC, Hsieh S, *et al*. Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. Neurobiol Aging. 2016;41:11-8.
10. Ash S, Olm C, McMillan CT, *et al*. Deficits in sentence expression in amyotrophic lateral sclerosis. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2015;16(1-2):31-9.
11. Nevler N, Ash S, McMillan C, *et al*. Automated analysis of natural speech in amyotrophic lateral sclerosis spectrum disorders. Neurology. 2020;95(12):e1629-e39.
12. Ash S, Menaged A, Olm C, *et al*. Narrative discourse deficits in amyotrophic lateral sclerosis. Neurology. 2014;83(6):520-8.
13. Boeve BF, Boxer AL, Kumfor F, *et al*. Advances and controversies in frontotemporal dementia: diagnosis, biomarkers, and therapeutic considerations. Lancet Neurol. 2022; 21(3):258-272. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00341-0
14. Aiello EN, Feroldi S, De Luca G, *et al*. Primary progressive aphasia and motor neuron disease: A review. Front Aging Neurosci. 2022; 8;14:1003792. doi: 10.3389/fnagi.2022.1003792.
15. van Es MA, Hardiman O, Chio A, *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet. 2017;390(10107):2084-98.
16. Kim G, Gautier O, Tassoni-Tsuchida E, *et al*. ALS Genetics: Gains, Losses, and Implications for Future Therapies. Neuron. 2020;108(5):822-42.
17. Nunes Goncalves JP, Leoni TB, Martins MP, *et al*. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. Neurobiol Aging. 2021;102:227 e1- e4.
18. Kosac V, Freitas MR, Prado FM, *et al*. Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: report of 42 cases in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(10):788-90.
19. Marques VD, Barreira AA, Davis MB, *et al*. Expanding the phenotypes of the Pro56Ser VAPB mutation: proximal SMA with dysautonomia. Muscle Nerve. 2006;34(6):731-9.

20. Marques VD, Marques W, Jr. Neurophysiological findings of the late-onset, dominant, proximal spinal muscular atrophies with dysautonomia because of the VAPB PRO56SER mutation. J Clin Neurophysiol. 2008;25(4):233-5.
21. Trilico MLC, Lorenzoni PJ, Kay CSK, *et al*. Characterization of the amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of the VAPB gene in Southern Brazil. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020;21(3-4):286-90.
22. de Alcantara C, Cruzeiro MM, Franca MC, Jr., *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study. J Neurol. 2019;266(8):1980-7.
23. de Alcantara C, Cruzeiro MM, Franca MC, Jr., *et al*. A comparative study of cognitive and behavioral profiles between sporadic and type 8 amyotrophic lateral sclerosis. Muscle Nerve. 2023.
24. Martinelli I, Zucchi E, Simonini C, *et al*. The landscape of cognitive impairment in superoxide dismutase 1-amyotrophic lateral sclerosis. Neural Regen Res. 2023 Jul;18(7):1427-1433. doi: 10.4103/1673-5374.361535.
25. Spinelli EG, Ghirelli A, Riva N, *et al*. Profiling morphologic MRI features of motor neuron disease caused by *TARDBP* mutations. Front Neurol. 2022 Jul 15;13:931006. doi: 10.3389/fneur.2022.931006.
26. Leoni TB, Rezende TJR, Peluzzo TM, *et al*. Structural brain and spinal cord damage in symptomatic and pre-symptomatic VAPB-related ALS. J Neurol Sci. 2022;434:120126.
27. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, *et al*. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clin Neurophysiol. 2008;119(3):497-503.
28. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, *et al*. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. Arq Neuropsiquiatr. 2003;61(3B):777-81.
29. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, *et al*. [Mood disorders among inpatients in ambulatory and validation of the anxiety and depression scale HAD]. Rev Saude Publica. 1995;29(5):355-63.
30. Guedes K, Pereira C, Pavan K, *et al* Cross-cultural adaptation and validation of als Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68(1):44-7
31. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R). Dement Neuropsychol. 2007;1(2):212-6.
32. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. Cogn Behav Neurol. 2012;25(2):72-6.
33. Radanovic M, Mansur LL. Performance of a Brazilian population sample in the Boston Diagnostic Aphasia Examination: a pilot study. Braz J Med Biol Res. 2002;35(3):305-17.
34. Moreira L, Schlottfeldt C, de Paula J, *et al*. Normative study of the Token Test (short version): preliminary data for a sample of Brazilian seniors. Rev Psiq Clín. 2011;38(3):97-101.
35. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, *et al*. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. Dement Neuropsychol. 2009;3(1):55-60.
36. Abrahams S, Leigh PN, Harvey A, *et al*. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). Neuropsychologia. 2000;38(6):734-47.
37. Adlam AL, Patterson K, Bozeat S, *et al*. The Cambridge Semantic Memory Test Battery: detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. Neurocase. 2010;16(3):193-207.
38. Zimmermann N. Tarefa de discurso narrativo por estímulo visual. Avaliação de linguagem e funções executivas em adultos. 1a edição ed. São Paulo: Memnon; 2017.

39. Bryant L, Ferguson A, Spencer E. Linguistic analysis of discourse in aphasia: A review of the literature. Clin Linguist Phon. 2016;30(7):489-518.
40. Doedens W, Meteyard L. Measures of functional, real-world communication for aphasia: a critical review. Aphasiology. 2020;34:1-23.
41. Turken AU, Dronkers NF. The neural architecture of the language comprehension network: converging evidence from lesion and connectivity analyses. Front Syst Neurosci. 2011;5:1.
42. Roberts-South A, Findlater K, Strong MJ, *et al.* Longitudinal changes in discourse production in amyotrophic lateral sclerosis. Semin Speech Lang. 2012;33(1):79-94.
43. Coelho C, Le K, Mozeiko J, *et al.* Characterizing discourse deficits following penetrating head injury: a preliminary model. Am J Speech Lang Pathol. 2013;22(2):S438-48.
44. Sambin S, Teichmann M, de Diego Balaguer R, *et al.* The role of the striatum in sentence processing: disentangling syntax from working memory in Huntington's disease. Neuropsychologia. 2012;50(11):2625-35.
45. Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, *et al.* The role of the striatum in processing language rules: evidence from word perception in Huntington's disease. J Cogn Neurosci. 2006;18(9):1555-69.
46. O'Callaghan C, Bertoux M, Hornberger M. Beyond and below the cortex: the contribution of striatal dysfunction to cognition and behaviour in neurodegeneration. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2014;85(4):371-8.
47. Long Z, Irish M, Piguet O, *et al*. Clinical and neuroimaging investigations of language disturbance in frontotemporal dementia-motor neuron disease patients. J Neurol. 2019;266(4):921-33.
48. Gorno-Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, *et al.* Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology. 2011; 15;76(11):1006-14. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821103e6.
49. Mesulam M-, Coventry C, Bigio EH, *et al*. Nosology of Primary Progressive Aphasia and the Neuropathology of Language. Adv Exp Med Biol. 2021;1281:33-49. doi: 10.1007/978-3-030-51140-1_3.
50. Tan RH, Guennewig B, Dobson-Stone C, *et al*. The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. Neurology. 2019 Mar 19;92(12):e1354-e1366. doi: 10.1212/WNL.0000000000007146.
51. Londral A, Pinto A, Pinto S, *et al.* Quality of life in amyotrophic lateral sclerosis patients and caregivers: Impact of assistive communication from early stages. Muscle Nerve. 2015;52(6):933-41.
52. Abrahams S, Newton J, Niven E, *et al*. Screening for cognition and behaviour changes in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2014;15(1-2):9-14.
53. Lillo P, Mioshi E, Burrell JR, *et al.* Grey and white matter changes across the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal dementia continuum. PLoS One. 2012;7(8):e43993.

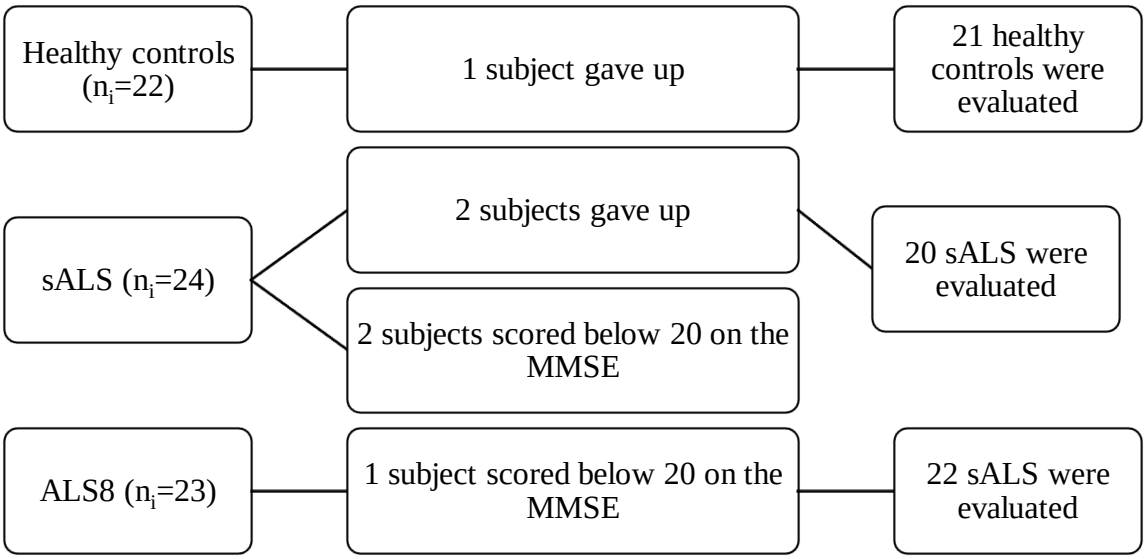


Figure 1: Flowchart with the recruitment of research participants.

Table 1: Clinical and demographic data

	Healthy controls (*n*=21)	sALS (*n*=20)	ALS8 (*n*=22)
Age (years)	46.3 (± 10.3)	54.4 (± 11.3)	50.5 (± 7.7)
Education level (years)	10.6 (± 2.8)	10.0 (± 4.5)	8.4 (± 4.1)
Age at onset of symptoms	-	51.8 (± 11.4)	44.0 (± 6.9)
Sex (Males, %)	17 (81%)	15 (75%)	12 (55%)
ALSFRS-R total score	-	36.8 (± 7.7)	40.0 (± 5.7)
ALSFRS-R bulbar score	-	11.3 (± 1.5)	11.6 (± 0.9)
ALSFRS-R fine motor activity score	-	7.4 (± 3.7)	10.4 (± 1.6)[b]
ALSFRS-R strong motor activities score	-	7.1 (± 3.2)	6.9 (± 3.2)
ALSFRS-R respiratory function score	-	11.0 (± 2.0)	11.0 (± 1.9)
HAD anxiety score	5.5 (± 2.8)	6.4 (± 4.5)	8.4 (± 3.7)
HAD depression score	2.7 (± 2.2)	5.5 (± 2.9) [a]	5.3 (± 3.9)

Legend

Data are reported as means (± standard deviation)

ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale – Revised; HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale; sALS: sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

a: $p < 0.01$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test), b: $p \leq 0.01$ (vs. sALS; Mann–Whitney test)

Table 2: Data on Global cognitive efficiency

	Healthy controls (*n*=21)	sALS (*n*=20)[x]	ALS8 (*n*=22)	*d*
ACE-R score (/100)	91.9 (± 4.9)	79.94 (± 9.2) [b]	80.4 (± 9.0) [b]	1.63* 1.44**
Orientation/attention	17.8 (± 0.5)	16.6 (± 1.6) [a]	15.9 (± 1.8)[b]	1.01* 1.44**
Memory	21.4 (± 3.0)	18.55 (± 5.1)	16.7 (± 5.0) [a]	1.14**
Verbal Fluency	11.4 (±2.0)	9.1 (± 2.5) [a]	10.6 (± 1.7)	1.02*
Language	25.7 (± 0.8)	22.8 (± 3.1) [b]	23.5 (±1.8) [b]	1.28* 1.58**
Visuospatial	15.6 (± 0.7)	13.7 (± 2.5) [a]	13.7 (± 2.4) [a]	1.03* 1.07**
MMSE (/30)	28.9 (± 0.9)	26.6 (± 1.6) [b]	25.4 (±2.6) [b]	1.77* 1.80**

Legend

Data are reported as means (± standard deviation)

ACE-R: Addenbrooke´s cognitive examination – Revised; ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; MMSE: Mini-mental state examination; sALS: sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

x: *n*=18 in language score and n=17 in visuospatial score, ACER-score and MMSE score.

a: $p < 0.01$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test)

b: $p \leq 0.001$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test)

* sALS vs. controls

** ALS8 vs. controls

Table 3: Language assessment – Auditory comprehension tests

	Healthy controls (*n*=21)	sALS (*n*=20)[x]	ALS8 (*n*=22)	*d*
BDAE				
Commands	11.0 (± 0.0)	10.6 (± 0.9)	10.8 (± 0.7)	
Complex Ideational material	11.7 (± 0.6)	9.9 (± 1.8) [a]	9.5 (± 2.1) [a]	1.34* 1.42**
Token Test – total	35.2 (± 1.4)	31.4 (± 3.1) [a]	31.9 (± 2.8) [a]	1.58* 1.49**
Token – part 1	7 (± 0.0)	7 (± 0.0)	7 (± 0.0)	
Token – part 2	4 (± 0.0)	4 (± 0.0)	3.9 (± 0.2)	
Token – part 3	4 (± 0.0)	3.8 (± 0.5)	3.7 (± 0.5)	
Token – part 4	4 (± 0.0)	3.8 (± 0.5)	3.7 (± 0.5)	
Token – part 5	3.9 (±0.2)	3.5 (± 0.7)	3.5 (± 0.7)	
Token – part 6	12.3 (± 1.4)	9.4 (± 2.3) [a]	10.0 (± 2.4) [a]	1.52* 1.17**

Legend

Data are reported as means (± standard deviation)

ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; BDAE: Boston diagnostic aphasia examination; sALS: sporadic amyotrophic lateral sclerosis. x: *n*=18 in Token Test.

a: $p \leq 0.001$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test)

* sALS vs. controls

** ALS8 vs. controls

Table 4: Language assessment – Verbal production tests

	Healthy controls (*n*=21)	sALS (*n*=20)	ALS8 (*n*=22)	*d*
Verbal Fluency Index				
Letter fluency index FAS – total	4.0 (± 1.0)	5.6 (± 1.7) [b]	4.5 (± 2.0)	1.15*
Letter fluency index F	3.8 (± 1.4)	5.1 (± 2.1)	4.3 (± 2.1)	
Letter fluency index A	3.9 (± 1.0)	6.6 (± 2.7) [b]	5.1 (± 2.7)	1.33*
Letter fluency index S	4.7 (± 1.2)	6.4 (± 2.8)	4.9 (± 2.9)	
Category fluency index (animals)	3.0 (± 0.9)	4.2 (± 2.4)	3.3 (± 1.1)	
BDAE				
The Cookie Theft picture	13.8 (± 2.5)	12.7 (± 3.8)	12.1 (± 3.2)	
Oral agility				
Nonverbal agility	11.9 (± 0.4)	8.5 (±2.5) [b]	8.4 (± 2.5) [b]	1.90* 1.96**
Verbal agility	13.9 (± 0.4)	12.1 (± 2.3) [b]	12.9 (± 1.9) [a]	1.09* 0.73**
Automatized sequences	7.9 (± 0.3)	7.8 (± 0.4)	7.7 (± 0.5)	
Repetition				
Words	10 (± 0.0)	9.9 (± 0.2)	10.0 (± 0.0)	
High-probability phrases	7.9 (± 0.2)	7.8 (± 0.4)	7.6 (± 0.6)	
Low-probability phrases	7.9 (± 0.2)	7.1 (± 1.1) [a]	7.4 (± 0.8) [a]	1.01* 0.86**
Oral reading				
Words	30 (± 0.0)	29.7 (± 0.9)	28.4 (± 3.1) [a]	0.73**
Sentences	10 (± 0.0)	9.6 (± 0.8)	9.7 (± 0.5)	

Naming				
Responsive	27.0 (± 0.0)	27.0 (± 0.0)	26.9 (± 0.2)	
Boston Naming Spontaneous	47.5 (± 6.0)	39.1 (± 10.3) [a]	42.9 (± 6.2)	1.00*
Boston Naming Semantic cue	0.24 (± 0.6)	1 (± 1.3) [a, c]	1 (± 1.2) [a, c]	0.75* 0.80**
Boston Naming Phonologic Cue	2.6 (± 1.8)	4.5 (± 2.3) [a, c]	3.8 (2.1) [a, c]	0.92* 0.61**
Definition				
Living	24.1 (± 7.6)	18.6 (± 7.4)	20.1 (± 6.5)	
Nonliving	17.8 (± 5.0)	17.4 (± 4.2)	15.0 (± 3.2)	

Legend

Data are reported as means (± standard deviation)

ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; BDAE: Boston diagnostic aphasia examination; sALS: sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

a: $p < 0.01$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test), b: $p \leq 0.001$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test)

c = $p < 0.001$ (Boston Naming semantic cue vs. Boston Naming phonological cue) - Wilcoxon signed-ranks test.

Table 5: Oral discourse – Logical Sequence

	Healthy controls (*n*=21)	**sALS (*n*=20)**	**ALS8 (*n*=22)**	***d***
Time	68.6 (± 32.7)	65.8 (± 23.5)	55.27 (± 23.1)	
Type of discourse				
Narrative	21 (100%)	15 (75%)	15 (68.2%)	
Descriptive	0	5 (25%)	7 (31.8%)	
Structure of discourse				
Complete	6 (28.6%)	2 (10 %)	0	
Incomplete	15 (71.4%)	18 (90%)	22 (100%)	
Coherence				
Macro positions total	6.2 (± 1.4)	3.9 (± 2.4)[b]	4..2 (± 1.7) [b]	1.17* 1.28**
Micro positions total	5.3 (± 7.2)	4.2 (± 1.8)	3.9 (± 4.2)	
Relevant micro positions	3.0 (± 3.3)	2.4 (± 1.7)	2.0 (± 2.1)	
Non-relevant micro positions	0.8 (± 0.8)	1.7 (± 1.8)	1.9 (± 2.3)	
Cohesion				
Appropriate	17 (81%)	9 (45%)	10 (45.5%)	
Inappropriate	4 (19%)	11 (55%)	12 (54.5%)	
Number of words	122.43 (± 60.6)	97.5 (± 35.1)	93.8 (± 48.7)	
Major word classes	71.38 (± 36.3)	58.2 (± 19.4)	56.7 (± 29.9)	
Other word classes	51.0 (± 24.6)	39.3 (± 17.4)	37.0 (± 19.4)	
Repeated word	8.4 (± 8.8)	5.0 (± 5.0)	6.0 (± 7.1)	
Descriptive words	1.3 (± 3.0)	2.1 (± 3.1)	2.7 (± 3.0)	
Noun	20.4 (± 7.2)	17.1 (± 6.5)	17.14 (± 6.1)	
Verbs	21.5 (± 8.8)	21.0 (± 5.4)	19.1 (± 9.0)	

Effectiveness index	20.4 (± 10.1)	38.2 (± 28.2)	28.0 (± 21.7)

Legend

Data are reported as means (± standard deviation)

ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; sALS: sporadic amyotrophic lateral sclerosis.

a: $p < 0.01$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test), b: $p \leq 0.001$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test)

5 ESTUDO 2

Será apresentado a seguir o Estudo 2, na forma de manuscrito em inglês. O artigo será submetido (revista a definir) em breve tempo.

LANGUAGE PERFORMANCE AS A PROGNOSTIC FACTOR FOR FUNCTIONAL DECLINE IN SPORADIC AND FAMILIAL (TYPE 8) AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A LONGITUDINAL STUDY

Caroline M de Araújo, MSc [1], Mariana A Alencar, PhD [2], Cássia de Alcântara, PhD [1], Marcelo M Cruzeiro, M.D., PhD [3], Marcondes C França Jr, M.D., PhD [4], Sarah T Camargos, M.D., PhD [1,5], Thais H Machado, PhD [6], Leonardo C de Souza, M.D., PhD [1,5]

[1] Postgraduate Program in Neuroscience, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

[2] Department of Physical Therapy, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[3] Department of Internal Medicine, Federal University of Juiz de Fora, Juiz de Fora, Brazil.

[4] Department of Neurology, State University of Campinas, Campinas, Brazil.

[5] Department of Internal Medicine, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[6] Department of Speech-Language-Hearing Sciences, School of Medicine, UFMG, Belo Horizonte, Brazil.

[*] Correspondence to:

Leonardo Cruz de Souza – Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais. Avenida Professor Alfredo Balena, 190/sl 243, Belo Horizonte, MG, Brazil. CEP 30.130-100. Phone: + 55 31 3409 8074. E-mail: leocruzsouza@ufmg.br

Statement of financial disclosure

LCS, and MCFjr are supported by the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq – *bolsa de produtividade em pesquisa*) and CAPES – Finance Code 001.

CMA and CA received a scholarship from CAPES – Finance Code 001.

Disclosure of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgements

We express our sincere gratitude towards patients and caregivers, for their devotion to scientific research. We thank Dr. Antônio Lúcio Teixeira (M.D., PhD), Dr. Carla Ferreira (M.D.), Dr. Luiz Sérgio Mageste (M.D.), and Dr. Rodrigo Santiago Gomez (M.D.) for their continuous support to the medical assistance of ALS patients in the University Hospital of the Federal University of Minas Gerais.

Number of words for the abstract: 336

Number of words for the manuscript (without references and legends): 3317

Keywords: amyotrophic lateral sclerosis, cognition, *VAPB*, language impairment

We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

ABSTRACT

Introduction/Aims: Language is affected in sporadic and familial (type 8) amyotrophic lateral sclerosis. Cognitive changes were associated with worse prognosis in patients with sporadic amyotrophic lateral sclerosis (sALS). However, the prognostic value of language deficits in these patients as well as in patients with familial type 8 amyotrophic lateral sclerosis (ALS8) remains unknown. The objective of this study is to identify whether language impairment has prognostic value in patients with sALS and ALS8. **Methods:** First, we performed a cross-sectional evaluation (T1). We included three groups of patients: 1) sALS (n = 17); 2) ALS8 (n = 22), and 3) healthy controls (n=21). The participants were matched for age, sex, and education level. All participants underwent the Addenbrooke's Cognitive Exam - Revised Version (ACE-R), the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) and a comprehensive language battery including partially the oral language item of the Boston Diagnostic Aphasia Examination, the reduced Token Test, letter fluencies (FAS), categorical fluency (animals), word definition from the Cambridge Semantic Memory Research Battery, and a discourse analysis. We also applied Cambridge Behavioural Inventory revised (CBI-R).

To assess functionality, we used the ALS Functional Rating Scale Revised (ALSFRS-R) that was also used as an outcome variable for the longitudinal study (T2). We investigated whether language and cognitive deficits predict decline in ALSFRS-R total scale and its subscores. **Results:** The ACE-R´s memory sub-item was able to predict the rate of progression of the fine motor subscore (R^2 = 0.625, p<0.001), and the task letter fluency index and the item eating from CBI test were able to predict functional worsening in the motor subscore (R^2 = 0.573, p = 0.002) in sALS group. In the ALS8 group, the repeated words used in the logical sequence test and Boston naming phonologic cue were able to predict the functional worsening of the total ALSFRS-R score (R^2 = 0.600, p<0.001) and of the motor subscore (R^2 =0.506, p<0.001), both from progression rate.

Conclusion: Our data suggest that language decline may have prognostic value in cases of sALS and ALS8.

INTRODUCTION

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is an adult-onset neurodegenerative and progressive disease with motor disorders that can coexist with cognitive and/or behavioral changes and also can be associated with fronto-temporal dementia, together forming ALS-Frontotemporal Spectrum Disorder [1].

ALS is heterogeneous in clinical presentation, with several variants and a variable clinical course. ALS can be sporadic (sALS, 90% of patients) or familial (fALS, 10% of patients)[2]Familial forms are also considered heterogeneous, with around 30 genes associated with ALS having been recognized [3]. In Brazil, the mutation in the *VAPB* gene (p.P56S) is the most frequent cause of fALS and responsible for familial ALS type 8 (ALS8)[4]. The ALS8 phenotype is rare, with autosomal dominant inheritance and mainly involves lower motor neurons, with specific clinical features such as abdominal protrusion, autonomic dysfunction, tremors, and degeneration starting in the lower limbs [5–8]. In ALS8, the progression of symptoms is slower than in the sporadic form, resulting in longer survival [5–8].

Besides marked motor features, ALS is also associated with non-motor deficits. Language is affected in both groups (sALS/ALS8) with impairment in syntactic and phonological processing and in ability to organize the narrative discourse, with no significant difference between the groups (data are derived from our previous study -under revision).

ALS is a disease with variable life expectancy. Some clinical characteristics, which can be observed at the initial stages of the disease, have been linked to shorter survival times. These include bulbar onset, a short delay in diagnosis, rapid functional loss, pronounced weight loss (or body mass index), an older age at onset of symptoms, and a low forced vital capacity[9]. Cognitive changes were associated with worse prognosis in patients with sALS [10–12] regardless of factors such as age, site of onset of symptoms or respiratory function [10]. Furthermore, progression of cognitive symptoms has also been associated with reduced survival[11]. Executive

dysfunction was associated with faster motor progression and was predictive of worsening bulbar function[11].

However, the prognostic value of language deficits in these patients as well as in patients with ALS8 remains unknown. It is possible that language impairments can predict functional worsening. The objective of this study is to identify whether language has prognostic value in patients with sALS and ALS8.

METHODS

Patients were recruited at the Federal University of Minas Gerais (UFMG, Belo Horizonte, Brazil) and at the Federal University of Juiz de Fora (UFJF, Juiz de Fora, Brazil) where a multidisciplinary team involving a neurologist, physiotherapist, and speech therapist takes care of them. We selected sALS patients diagnosed according to Awaji criteria [13] and patients with familial ALS8; i.e. symptomatic p.P56S *VAPB* mutation carriers. The patients were compared with healthy individuals recruited through a network of volunteers without cognitive complaints. Controls did not present clinically significant depression or anxiety, according to the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [14] and who presented the expected score for education on the Mini-Exam. Mental State (MMSE). Individuals with a history of major neurological or psychiatric disorders were not included.

This is a convenience sampling and patients who had normal speech intelligibility or mild dysarthria were invited to participate in the research. We did not include patients under invasive ventilatory support. This study was approved by the local Ethics Committee and all participants provided written consent before enrollment.

All participants had Portuguese as their primary language. Patients who presented a Mini Mental State Examination (MMSE) below 20 were excluded to prevent significant cognitive impairment from interfering with the linguistic performance of this study.

First, we performed a cross-sectional evaluation (T1) to language and functional assessment. These data are derived from our previous study (under revision). Both groups underwent a comprehensive language battery, including the Boston Diagnostic Aphasia Examination-Brazilian version [15], the reduced Token Test[16], letter fluencies (FAS) [17], categorical fluency (animals) [18], word definition from the Cambridge Semantic Memory Research Battery [19], and a narrative discourse analysis[20,21]. We also applied the Addenbrooke's Cognitive Exam - Revised Version (ACE-R) [22] and the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [14].

For the functional assessment we used the ALS Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R)[23] This scale evaluates 12 functional activities, divided into 4 parts: bulbar function (speech, salivation and swallowing), fine motor activity (writing, handling food and utensils and clothing and hygiene), gross motor activity (turning over in bed and adjusting bedding, walking and climbing stairs) and respiratory function (dyspnea, orthopnea, respiratory failure). Each item on the scale can be evaluated from 0 to 4 points, so that a total of 48 points means that the patient has normal functionality, while a total of 0 points represents severe disability.

The ALSFRS-R was used as the outcome variable. Patients were followed up and, on average, every 6 months they underwent ALSFRS-R (T2)[23]. The progression rate was calculated through the formula ΔScore on ALSFRS- R /Interval between clinical assessments (in months)[24,25]. We established the progression rate for the following scores: ALSFRS-R (total score), bulbar function, fine motor activity, gross motor activity and respiratory function. The minimum interval accepted in our study between T1 and T2 was a period of 10 months.

Statistical analysis

We used the SPSS software (version 29.0.2), visually inspected the histograms, and used Shapiro-Wilk tests to check the normality of the data included in the analysis. Data did not follow Gaussian distribution, and non-parametric tests were then applied. We compared

continuous variables between groups using Mann-Whitney, whenever appropriate. Chi-Square tests were conducted to compare qualitative variables (e.g., sex distribution). In the case of matched samples, the Wilcoxon signed-ranks test was used. We report the effect size (Cohen's *d*) for group comparisons ($d < 0.2$: small effect size; $d = 0.3 – 0.7$: medium effect size; $d \geq 0.8$: large effect size). We conducted correlation analyses using Kendall tests. Bonferroni correction was adopted in all analyses ($p < 0.01$). Finally, we performed multivariate regression with the variables (language, cognition, and behaviour) that presented correlations ($p<0.05$) in relation to the outcome variables (progression rates). We considered the progression rate on the ALSFRS-R total score and its subscores as dependent variables in the model. We considered the normality, correlation, and homoscedasticity of the residuals.

RESULTS

Thirty-nine patients were enrolled in this study: 17 sALS and 22 ALS8 (Figure 1) and compared with 21 healthy subjects. Groups did not differ in age, sex distribution, or education level. Table 1 summarizes demographic and clinical data. In the group of patients with sALS, 11.8% presented bulbar onset. In a period of 50 months of follow-up, 9 patients with sALS died (1 patient < 24 months of illness, 3 patients between 24 and 26 months of illness and 5 patients between 36 and 48 months of illness). There were no deaths in the ALS8 group.

There was no difference between the clinical groups in relation to global cognitive efficiency, however the clinical groups performed worse than controls (sALS = ALS8 < Controls). In the language assessment, patients with sALS and ALS8 underperformed compared to controls, but no difference was found between the clinical groups (sALS = ALS8 < Controls). Table 2 presents summarized data. Other data can be found in the supplementary material (sALS and ALS8).

Regarding the functional scale, there was no difference between the clinical groups at baseline (p=0.147). At follow-up, a significant difference was observed between the sALS and ALS8 groups (p=0.010) with greater functional decline in patients with sALS. The progression rate was presented by total score and subscores in table 3.

Figure 1: Flowchart with the recruitment of research participants.

Correlations

Correlations (p<0.005) were found between global cognitive performance as well as language data and total progression rate and subdomains:

Progression rate – ALSFRS-R **score total**

In the sALS group, we observed correlations between the progression rate on the ALSFRS-R total score and: age at onset of symptoms (r= 0.372, p=0.045), duration of symptoms in months (r= -0.588, p= 0.002), letter fluency index FAS-total (r= 0.361, p= 0.047) and CBI-eating habits (r=0.480 p= 0.027).

For the ALS8 patients, there were correlations between the progression rate on ALSFRS-R total score and: definition test – living subitem (r= -0.367, p=0.028), logical sequence test- subitem repeated words (r=0,409, p= 0.015), Boston Naming test - phonologic cue (r=0.522, p= 0.002) and in CBI – stereotyped and motor behaviors (r= - 0.412, p=0.033).

Progression rate – Bulbar subscore

In the sALS group, we observed a correlation between the progression rate on ALSFRS-R-Bulbar score and: the subitems of the Boston test: repetition of phrases (r= 0.415, p=0.049) and repetition of high-frequency phrases (r= 0.490, p= 0.031).

In the ALS8 group there was no significant correlation.

Progression rate – Fine motor subscore

In the sALS group, the progression rate on the ALSFRS-R-Fine motor subscore correlated with: age (r= 0.433, p=0.023), age at onset of symptoms (r= 0.517, p= 0.007), ACE-R memory subitem (r= - 0.546, p= 0.004), ACE-R total score (r= - 0.478, p= 0.022), letter fluency index FAS-total (r= 0.494, p= 0.009), letter fluency index – letter F (r=0.446, p=0.017), definition test – living elements (r= - 0.393, p= 0.037) and inanimate elements (r= - 0.420, p= 0.027) sub-items and token test -subitem 4 (r= - 0.420, p= 0.040).

In the ALS8 group, there was a correlation between the progression rate on the ALSFRS-R-Fine motor subscore and the Boston Naming test - phonologic cue (r= 0.537, p=0.010).

Progression rate – Gross motor subscore

In the ALS group there was a correlation between the progression rate on the ALSFRS-R-Gross motor subscore and: the duration of symptoms in months (r= -0.519, p=0.011) and CBI-mood subitem (r= 0.480, p=0.026).

There was no correlation in the ALS8 group with the rate of gross motor progression.

Progression rate – Motor (total) subscore

There was a correlation in the sALS group between progression rate on the ALSFRS-R-Motor subscore and: age at onset of symptoms (r= 0.394, p=0.038), duration of symptoms in months (r= - 0.502, p=0.009), ACE-R memory subitem (r= - 0.439, p=0.021), letter fluency index FAS-total (r= 0.444, p= 0.017), letter fluency index – letter F (r= 0.429, p=0.021), definition test – living elements subitem (r= - 0.393, p=0.036), CBI-eating habits (r= 0.513, p = 0.021).

In the ALS8 group the progression rate on the ALSFRS-R-Motor subscore correlated with: the definition test – living elements subitem (r= - 0.546, p=0.019), logical sequence test- subitem repeated words (r= 0.415, p= 0.038), Boston Naming test - phonologic cue (r= 0.623, p=0.002).

Progression rate – Respiratory subscore

In the sALS group we observed a correlation between progression rate on the ALSFRS-R-Respiratory subscore and: education level (r= 0.437, p=0.033) and HADS-D (r= 0.482, p=0.021).

There was no correlation in the ALS8 group.

We also investigated the correlations between the scores of age at onset of symptoms, location of onset of symptoms and the memory item of the ACE-R and observed:

In the sALS group there was a correlation between the age at onset of symptoms and: the memory item of the ACE-R (r= - 0.403, p=0.030), the language item of the ACE-R (r= - 0.442, p=0.032), letter fluency index (r= 0.379, p=0.038), definition of living elements (r= - 0.382, p=0.037), speech effectiveness index (r = 0.013, p = 0.455), complex ideational material (r = -0.389, p=0.042), Boston naming test(r=- 0.369, p= 0.045) and token test – total score (r= -0.433, p= 0.033).

In the ALS8 there was a correlation between the age at onset of symptoms and: the use of non-relevant micropositions in the logical sequence test (r= 0.359, p=0.035).

In the sALS group, the ACE-R memory item correlated with: age (r= - 0.378, p= 0.041), education level(r= 0.500, p=0.007), letter fluency index (r= -0.481, p= 0.008), category fluency (r = -0.496, p=0.006), definition of living elements (r=0.432, p=0.018), Boston Naming test (r=0.366, p=0.046), token test – part 4 (r =0.549, p=0.014)

In the ALS8 group, the ACE-R memory item correlated with: education level (r=0.013, p=0.403), use of non-relevant micropositions in the logical sequence test (r= - 0.341, p=0.044), use of words descriptive in the logical sequence test (r= - 0.339, p=0.039), in the token test – part 6 (r= 0.393, r=0.016)

Multivariate regression models

In the sALS group, the memory subitem of the ACE-R was able to predict the rate of progression – fine motor subscore (R2 = 0.625, p<0.001). The items letter fluency index and the eating habits subitem of the CBI test were able to predict functional worsening in the total motor subscore (R2 = 0.573, p = 0.002). (Table 04)

In the ALS8 group, the word repetition subitem of the logical sequence test and Boston naming phonologic cue were able to predict the functional worsening of the progression rate – score total (R2 = 0.600, p<0.001) and the progression rate – total motor subscore (R2 =0.506, p<0.001). (Table 05)

DISCUSSION

In the present study, we investigated whether language deficits have prognostic value in predicting functional decline in ALS. In our sample we found cognitive and linguistic changes associated with a worse prognosis in sALS and ALS8.

In the group of patients with sALS, 88.2% presented appendicular onset. About 25% to 30% of ALS cases have a bulbar onset[2]. Our sample was slightly different from what was observed in the literature, possibly because we did not include patients with moderate to severe dysarthria or using ventilatory support. It is a progressive disease with an average survival of around 3 to 5 years in cases of sALS [2] and longer survival in cases of ALS8 [8], which can be observed in

our sample in which 52% of patients with sALS had a survival period of less than 48 years. disease and patients with ALS8 with significantly longer disease duration.

It is important to highlight that at baseline, when the language assessment was carried out, the groups did not show a significant difference in the functional scale.

Although heterogeneity in cortical patterns in ALS remains a challenge, there is evidence that extramotor neurodegeneration and multisystem involvement in the structural and functional architecture of ALS have a significant influence on the disease's worse prognosis [26]. Language is supported by a distributed network in the fronto-pariental region including visual areas and basal nuclei [27].

In our sample, memory impairment was associated with a worsening in the progression rate fine motor subscore.

Gross motor skills involve large muscles of the body and are related to movements of the trunk and limbs, while in fine motor skills the involvement is related to small muscles of the body such as wrist and finger movements[28]. Previous studies describe functional decline in the fine motor and gross motor domains appearing earlier than the other domains [29,30]. In our sample we did not include individuals with significant bulbar and respiratory changes. With this, we possibly constructed a sample predominantly with motor losses, which may justify the extramotor involvement associated mainly with fine motor and gross motor decline.

It is also interesting to note that, in the ALS group, the memory item (ACE-R) correlated with the letter fluency index and Boston Naming test, which is reasonable to expect. This correlation can be justified both by the executive functions pathway and the linguistic pathway. However, we did not observe a correlation between memory and the use of semantic or phonological cues, which reinforces the executive functions pathway to justify our data. However, we still consider the possibility of the linguistic pathway being involved. A recent study showed that in patients with ALS, performance on memory tasks was correlated with executive functions in 20.5% of

cases[31]. The reasoning surrounding aphasia has presented a change in the paradigm that has directed reflections towards the processes involved in accessing linguistic representations[32]. Future studies involving a more in-depth correlation analysis between executive functions and language data may help to better elucidate this issue.

Gross and fine motor skills partially share the same cognitive processes[33]. Motor skills involve neural pathways responsible for the movement of the body in space but are also associated with the cognitive processes that plan and organize the execution of such movements. Previous studies have demonstrated a significant correlation between executive functions and gross and fine motor skills[33,34]. And also, executive functions have been associated in previous studies with worse prognosis in ALS patients without dementia[10,35].

However, it is also important to highlight that the difficulty in lexical access may be related to the phonological route. Furthermore, it has also been demonstrated that patients with sALS present changes in temporal brain regions[26] that may support our hypothesis. Furthermore, patients benefited from the use of phonological cues in the Boston Naming test, which makes us question the integrity of the phonological pathway in these patients.

Therefore, it is possible that executive functions and/or phonological processing have prognostic value in relation to motor worsening.

We also found in our sample with sALS patients that the worse the behavior in eating habits, the higher the progression rate total motor subscore. A previous study [36] showed that patients with cognitive and behavioral changes had lower survival compared to the group that did not present such changes.

In the ALS8 group, using the same word repeatedly in the logical sequence test showed a positive association with progression rate total score and with progression rate total motor subscore. This repetition is not about verbal perseveration. It was demonstrated in our first study that patients with ALS8 had difficulty with textual cohesion. In this context, the repeated

use of the same word reflects a disorganization in the choice of syntactic elements that replace the references of the message that is intended to be expressed. Added to this is a reduced number of information units, which are the minimum information expected to be counted from the visual stimulus offered (in this case the figure of the logical sequence test). It is possible that this reflect a semantic difficulty in the situation of these patients, however, at first, because these patients did not insert so much information out of context (non-relevant microposition) we can think that there was a failure in the selection of pertinent content to be addressed and, with this, a reduction in information units. In other words, the textual macrostructure is inadequate and reflects a tangential speech with a greater number of repeated words. Previous study showed changes in basal nuclei in patients with ALS8[37]. One hypothesis is that the dorsolateral prefrontal circuit may be compromised in these patients, resulting in a planning difficulty. Our data appear to converge on the emerging idea in aphasiology that language performance is the end product of the interaction between linguistic and non-linguistic functions. Patients with ALS8 seem to be an interesting population to study in more depth the processes that facilitate or hinder access to linguistic representations.

Furthermore, including language assessment that involves detailed discourse analysis in early assessment protocols for these patients will be valuable for their clinical management.

Another interesting aspect is the use of phonological cues as a predictor of functional worsening in the ALS8 group in progression rate total score and in progression rate total motor subscore. It is possible that phonological processing has prognostic value in both sALS and ALS8 patients.

Our findings include language assessment as having important clinical relevance in the early assessment of these patients. Future studies on the role of language rehabilitation in early stages can guide the clinical management of these patients.

We acknowledge the limitations of the study, such as the fact that we did not include individuals with significant bulbar or respiratory changes. This may even justify the fact that we did not observe regression models for bulbar and respiratory regression rates. Future studies that include patient staging and an assessment battery accessible to the most severe stages of the disease should be analyzed. Another aspect is the small sample size. Future multicenter studies should be encouraged to ensure more robust samples. Finally, a more comprehensive assessment of semantic and phonological processing as well as a larger cognitive battery must be inserted to evaluate these patients.

Notwithstanding these caveats, our findings are original and add important evidence for understanding ALS as a multisystem disease with language as an important prognostic driver.

Data availability

Data is available upon reasonable request to the corresponding author.

Authors' contributions

CMA collected cognitive/clinical data, performed statistical analyses, and drafted the first version of the manuscript. CA, MAA, MMC, NSG, and STC collected cognitive/clinical data and critically reviewed the manuscript for intellectual content. AJ and MCFJr critically reviewed the manuscript for intellectual content. THM designed the study and critically reviewed the manuscript for intellectual content. LCS designed the study and drafted the first version of the manuscript.

List of abbreviations

ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination – Revised Version

ALS: Amyotrophic lateral sclerosis

ALS8: Amyotrophic lateral sclerosis type 8

ALSFRS-R: Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised

BDAE: Boston Diagnostic Aphasia Examination

CBI-R: Cambridge Behaviour Inventory-Revised

CSMRB: Cambridge Semantic Memory Research Battery

FTD: Frontotemporal dementia

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

MMSE: Mini-Mental State Exam

sALS: sporadic Amyotrophic lateral sclerosis

UFMG: Federal University of Minas Gerais

VAPB: vesicle-associated membrane protein B

REFERENCES

1. Strong MJ, Abrahams S, Goldstein LH, Woolley S, Mclaughlin P, Snowden J, *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2017;3–4(18):153–74.
2. van Es MA, Hardiman O, Chio A, Al-Chalabi A, Pasterkamp RJ, Veldink JH, *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis. The Lancet [Internet]. 2017;390(10107):2084–98. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4
3. Tan RH, Guennewig B, Dobson-Stone C, Kwok JBJ, Kril JJ, Kiernan MC, *et al*. The underacknowledged PPA-ALS: A unique clinicopathologic subtype with strong heritability. Neurology. 2019 Mar 19;92(12):E1354–66.
4. Nunes Gonçalves JP, Leoni TB, Martins MP, Peluzzo TM, Dourado MET, Saute JAM, *et al*. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. Neurobiol Aging [Internet]. 2021;102:227.e1-227.e4. Available from: https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.007
5. Marques VD, Barreira AA, Davis MB, Abou-Sleiman PM, Silva WA, Zago MA, *et al*. Expanding the phenotypes of the Pro56Ser VAPB mutation: Proximal SMA with dysautonomia. Muscle Nerve. 2006;34(6):731–9.
6. Marques VD, Marques W. Neurophysiological findings of the late-onset, dominant, proximal spinal muscular atrophies with dysautonomia because of the VAPB PRO56SER mutation. Journal of Clinical Neurophysiology. 2008;25(4):233–5.
7. Kosac V, de Freitas MRG, Prado FM, Nascimento OJM, Bittar C. Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: Report of 42 cases in Brazil. Arq Neuropsiquiatr. 2013;71(10):788–90.
8. Trilico MLC, Lorenzoni PJ, Kay CSK, Ducci RDP, Fustes OJH, Werneck LC, *et al*. Characterization of the amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of the VAPB gene

in Southern Brazil. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020 Apr 2;21(3–4):286–90.

9. Westeneng HJ, Debray TPA, Visser AE, van Eijk RPA, Rooney JPK, Calvo A, *et al*. Prognosis for patients with amyotrophic lateral sclerosis: development and validation of a personalised prediction model. Lancet Neurol. 2018 May;17(5):423–33.
10. Elamin M, Phukan J, Bede P, Jordan N, Byrne S, Pender N, *et al*. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. Neurology. 2011 Apr 5;76(14):1263–9.
11. Bersano E, Sarnelli MF, Solara V, Iazzolino B, Peotta L, De Marchi F, *et al*. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: a longitudinal study. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2020 Jul 2;21(5–6):373–9.
12. Elamin M, Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, *et al*. Cognitive changes predict functional decline in ALS. Neurology. 2013 Apr 23;80(17):1590–7.
13. de Carvalho M, Dengler R, Eisen A, England JD, Kaji R, Kimura J, *et al*. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. Clinical Neurophysiology. 2008;119(3):497–503.
14. Botega NJ, Bio MR, Zomignani MA, Garcia Jr C, Pereira WAB. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. Rev Saude Publica. 1995 Oct;29(5):359–63.
15. Radanovic M, Mansur LL. Performance of a Brazilian population sample in the Boston Diagnostic Aphasia Examination: A pilot study. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2002 Mar;35(3):305–17.
16. Moreira L, Guilherme Schlottfeldt C, De Paula JJ, Teixeira Daniel M, Paiva A, Cazita V, *et al*. Normative study of the Token Test (short version): preliminary data for a sample of Brazilian seniors Estudo normativo do Token Test versão reduzida: dados preliminares para uma população de idosos brasileiros. Rev Psiq Clín. 2011;3838(33):1–5.

17. Machado TH, Fichman HC, Santos EL, Carvalho VA, Fialho PP, Koenig AM, *et al*. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. Dement Neuropsychol. 2009;3(1):55–60.
18. Fichman HC, Fernandes CS, Nitrini R, Lourenço RA, Paradela EMP, Carthery-Goulart MT, *et al*. Age and educational level effects on the performance of normal elderly on category verbal fluency tasks | Efeitos da idade e escolaridade no desempenho de idosos normais em tarefas de fluência verbal. Dementia e Neuropsychologia. 2009;3(1):49–54.
19. Adlam ALR, Patterson K, Bozeat S, Hodges JR. The cambridge semantic memory test battery: Detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. Neurocase. 2010;16(3):193–207.
20. Zimmermann N FR. Tarefa de discurso narrativo por estímulo visual. In: Avaliação de linguagem e funções executivas em adultos. 1 ed. Toy B, editor. São Paulo; 2017. 138–151 p.
21. Bryant L, Ferguson A, Spencer E. Linguistic analysis of discourse in aphasia: A review of the literature. Clin Linguist Phon. 2016;30(7):489–518.
22. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke ' s Cognitive. Dement Neuropsychol. 2007;1(2):212–6.
23. Guedes K, Pereira C, Pavan K, Valério BCO. Cross-cultural adaptation and validation of ALS Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. Arq Neuropsiquiatr. 2010;68(1):44–7.
24. Lu CH, Allen K, Oei F, Leoni E, Kuhle J, Tree T, *et al*. Systemic inflammatory response and neuromuscular involvement in amyotrophic lateral sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016 Aug;3(4).
25. Prado L de GRousseff, Bicalho ICS, Vidigal-Lopes M, Prado V de GR, Gomez RS, de Souza LC, *et al*. Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. Einstein (Sao Paulo). 2017;15(1):58–60.

26. Dharmadasa T, Huynh W, Tsugawa J, Shimatani Y, Ma Y, Kiernan MC. Implications of structural and functional brain changes in amyotrophic lateral sclerosis. Vol. 18, Expert Review of Neurotherapeutics. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 407–19.
27. Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. Mol Psychiatry. 2012 Aug 3;17(8):841–54.
28. Sorgente V, Cohen EJ, Bravi R, Minciacchi D. Crosstalk between Gross and Fine Motor Domains during Late Childhood: The Influence of Gross Motor Training on Fine Motor Performances in Primary School Children. Int J Environ Res Public Health. 2021 Oct 29;18(21):11387.
29. Thakore NJ, Lapin BR, Pioro EP. Trajectories of impairment in amyotrophic lateral sclerosis: Insights from the Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials cohort. Muscle Nerve. 2018 Jun 11;57(6):937–45.
30. Rooney J, Burke T, Vajda A, Heverin M, Hardiman O. What does the ALSFRS-R really measure? A longitudinal and survival analysis of functional dimension subscores in amyotrophic lateral sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017 May;88(5):381–5.
31. Machts J, Bittner V, Kasper E, Schuster C, Prudlo J, Abdulla S, *et al*. Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: A comparative neuropsychological study of amnestic mild cognitive impairment. BMC Neurosci. 2014;15(1):1–7.
32. Minkina I, Rosenberg S, Kalinyak-Fliszar M, Martin N. Short-Term Memory and Aphasia: From Theory to Treatment. Semin Speech Lang. 2017 Feb 15;38(01):017–28.
33. Oberer N, Gashaj V, Roebers CM. Motor skills in kindergarten: Internal structure, cognitive correlates and relationships to background variables. Hum Mov Sci. 2017 Apr;52:170–80.
34. van der Fels IMJ, Smith J, de Bruijn AGM, Bosker RJ, Königs M, Oosterlaan J, *et al*. Relations between gross motor skills and executive functions, controlling for the role of

information processing and lapses of attention in 8-10 year old children. PLoS One. 2019 Oct 24;14(10):e0224219.

35. Bede P, Byrne S, Jordan N, Gallagher L, Wynne B, O'brien C, *et al*. Marwa Elamin, MRCP Cognitive changes predict functional decline in ALS A population-based longitudinal study [Internet]. 2013. Available from: www.neurology.org
36. Kabir V, Ombelet F, Hobin F, Lamaire N, De Vocht J, Van Damme P. Prognostic value of motor and extramotor involvement in ALS. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener. 2024 Jan 2;25(1–2):67–74.
37. Leoni TB, Rezende TJR, Peluzzo TM, Martins MP, Neto ARC, Gonzalez-Salazar C, *et al*. Structural brain and spinal cord damage in symptomatic and pre-symptomatic VAPB-related ALS. J Neurol Sci [Internet]. 2022;434(January):120126. Available from: https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120126

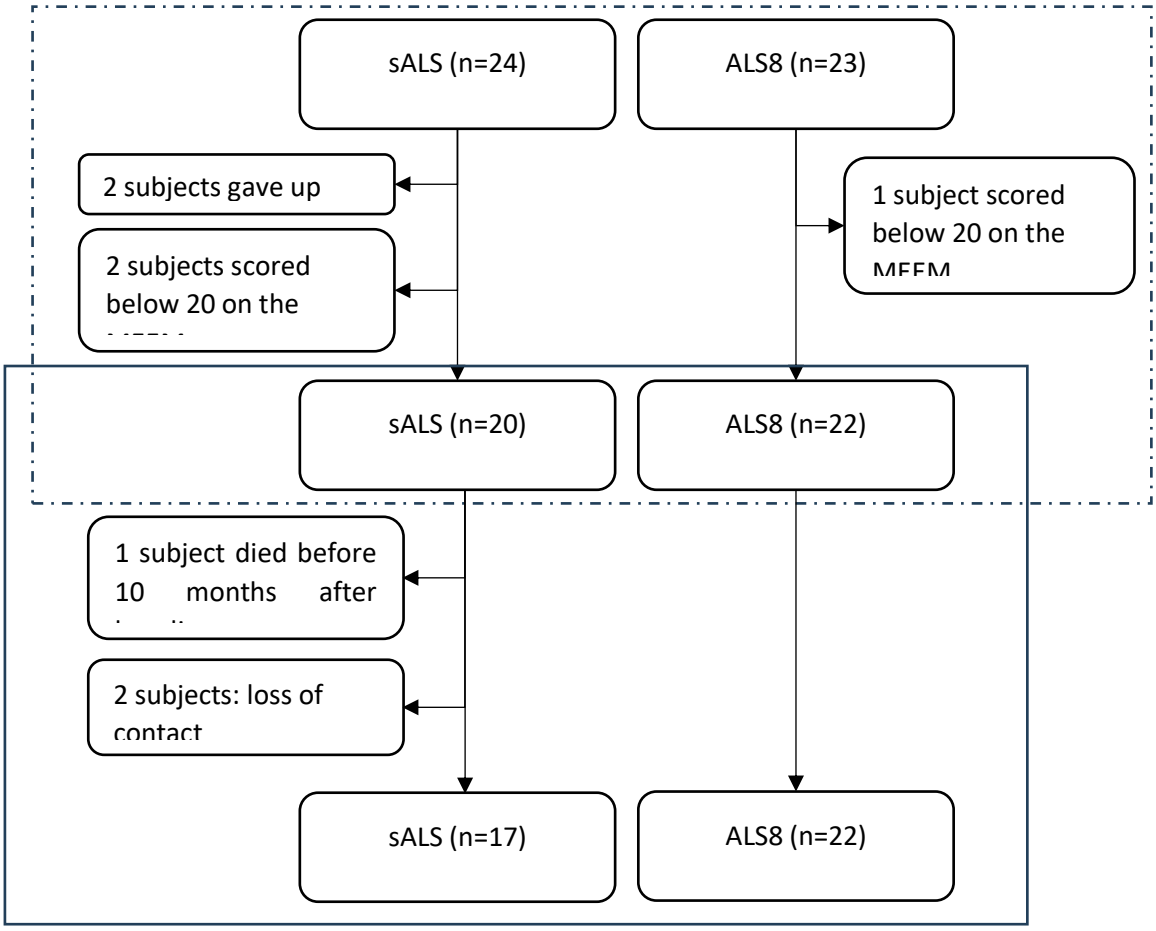


Figure 1: Flowchart with the recruitment of research participants.
Dashed line = transversal study. Solid line = longitudinal study.

Table 1. Demographic and Clinical data

	Healthy controls (*n*=21) Mean (±SD)	**sALS (n=17)** Mean (±SD)	**ALS8 (n=22)** Mean (±SD)
Sex (M/F)	17/4	12/5	12/10
Age (years)	46.3 (± 10.3)	53.7(±11.8)	50.5(±7.7)
Education level (years)	10.6 (± 2.8)	9.1(±4.2)	8.4(±4.1)
Age at onset of symptoms	-	51.2(±11.8)	44(±6.9)
Disease Duration	-	2.5(±1.98)	6.7(± 4.7)[c]
HADS-A	5.5 (± 2.8)	6.2(±4.7)	8.4(±3.7)
HADS - D	2.7 (± 2.2)	5.4(±2.6)[a]	5.3(± 3.9)
CBI-R:			
Total score	-	36.7(±29.3)	21.2(±16.3)
Memory and orientation	-	2.4(±4.2)	2.7(±2.7)
everyday skills	-	9.6(±7.7)	3.1(±4.5)[b]
Self care	-	8.3(±5.8)	2.7(±4)[b]
Challenging behaviour	-	3.4(±6.1)	2.2(±3.1)
Mood	-	5(±3.4)	4.3(±3.6)
Beliefs	-	0(±0)	0.2(±0.5)
Eating habits	-	1.3(±2.4)	1.2(±2.1)
Sleep	-	3.4(±2.6)	2.2(±1.9)
Stereotypic and motor behaviours	-	2.8(±3.5)	1.1(±2)
Motivation	-	5.2(±5.3)	3.5(±3.3)

sALS = Sporadic Amyotrophic lateral sclerosis, ALS8 = Amyotrophic lateral sclerosis type 8, P = Percentile, HADS-A = Hospital Anxiety and Depression Scale – Anxiety symptoms, HADS-D = Hospital Anxiety and Depression Scale – Depression symptoms. CBI-R = Cambridge Behavioural Inventory revised. Mann-Whitney test. a: $p < 0.01$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test), b: $p \leq 0.01$ (vs. sALS; Mann–Whitney test), c: $p < 0.001$ (vs. sALS; Mann–Whitney test)

Table 2. Summary of the global cognitive efficiency and language assessment data.

	Healthy controls (*n*=21)	**sALS (n=17)**	**ALS8 (n=22)**	***d***
	Mean (±SD)	Mean (±SD)	Mean (±SD)	
ACE-R score (/100)	91.9 (± 4.9)	79.3 (± 9.5)[b]	80.4 (± 9)[b]	1.72* 1.44**
MMSE (/30)	28.9 (± 0.9)	26.6 (± 1.3)[b]	25.4 (± 2.6)[b]	2.06* 1.80**
Letter fluency index FAS – total	4.0 (± 1.0)	5.6(± 1.9)[a]	4.5 (± 2.0)	1.05*
Category fluency index (animals)	3.0 (± 0.9)	4.3 (± 2.6)	3.3 (± 1.1)	
BDAE:				
CIM	11.7 (± 0.6)	9.6 (± 1.8)[b]	9.5 (± 2.1)[b]	1.57* 1.42**
Repetition phrases	15.9 (± 0.3)	14.9 (± 1.3)[a]	15 (± 1.4)	1.06*
Repetition HPp	7.9 (± 0.2)	7.8 (± 0.3)	7.6 (± 0.6)	
Repetition LPp	7.9 (± 0.2)	7.1 (± 1.1)[a]	7.4 (± 0.8)[a]	1.01* 0.86**
BN- Spontaneous	47.5 (± 6.0)	38.2 (± 10)[a]	42.9 (± 6.2)	1.13*
BN - semantic cue	0.24 (± 0.6)	0.9 (± 1.3)[a]	1 (± 1.2)[a]	0.65* 0.80**
BN- phonologic cue	2.6 (± 1.8)	4.6 (± 2.3)[a]	3.8 (± 2.1)[a]	0.97* 0.61**
Token Test - total	35.2 (± 1.4)	31.3 (± 3.3)[b]	31.9 (± 2.8)[b]	1.54* 1.49**
Definition – Living	24.1 (± 7.6)	17.9 (± 7.7)	20.1 (± 6.5)	
Definition - Nonliving	17.8 (± 5.0)	17 (± 4.3)	15 (± 3.2)	
BDAE - The Cookie Theft picture	13.8 (± 2.5)	12.5 (± 4)	12.1 (±3.2)	
LS- MP-total	6.2 (± 1.4)	3.5 (± 2.2)[b]	4.2(±1.7)[b]	1.46* 1.28**
LS-N^{o} of words	122.43 (± 60.6)	96.6 (± 35.3)	93.8 (± 48.7)	
LS-Repeated word	8.4 (± 8.8)	5.3 (± 5.4)	6 (± 7.1)	
LS-Effectiveness index	20.4 (± 10.1)	41.5 (± 29.3)[a]	28 (± 21.7)	0.96*

ALS8 = Amyotrophic lateral sclerosis type 8, sALS = Sporadic Amyotrophic lateral sclerosis, P = Percentile, ACE-R= Addenbrooke´s Cognitive Examination – Revised, MMSE: Mini-mental state examination, BDAE =Boston diagnostic aphasia examination, CIM: Complex ideational material, HPp: high-probability phrases, LPp: low-probability phrases, BN: Boston Naming, LS: Logical sequence, MP: Macro positions, N^{o} of words: Number of words. Mann-Whitney test. a: $p < 0.01$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test), b: $p \leq 0.001$ (vs. healthy controls; Mann–Whitney test). * sALS vs. controls, ** ALS8 vs. controls

Table 3. Functional scale and progression rate

	sALS (n=17) Mean (±SD)	**ALS8 (n=22)** Mean (±SD)	***p-value***
ALSFRS-R (T1)	36.6 (± 7.7)	40 (± 5.7)	0.147
ALSFRS-R (T2)	27.9 (± 10)	36.2 (± 7.7)	**0.010**
PR – Score total	0.72 (± 0.45)	0.21 (± 0.22)	**<0.001**
PR – Bulbar subscore	0.19 (± 0.18)	0.04 (± 0.07)	**0.007**
PR – Fine motor subscore	0.25 (± 0.21)	0.07 (± 0.08)	**0.001**
PR – Gross motor subscore	0.2 (± 0.16)	0.09 (± 0.09)	**0.009**
PR – Total motor subscore	0.4 (± 0.3)	0.15 (± 0.13)	**<0.001**
PR – Respiratory subscore	0.08 (± 0.1)	0.04 (± 0.1)	**0.037**

sALS = Sporadic Amyotrophic lateral sclerosis, ALS8 = Amyotrophic lateral sclerosis type 8, P = Percentile, ALSFRS-R= ALS functional rating scale (revised), PR= progression rate. Mann-Whitney test.

Table 4. Multivariate regression data in sALS

	sALS (n=17)				
	R^2	p-value	B	95% CI for B	
				Lower	Upper
Progression rate – Fine motor subscore	0.625	<0.001			
ACE-R - Memoria		<0.001	- 0.31	- 0.044	- 0.019
Progression rate – Total motor subscore	0.573	0.002			
Letter fluency index		0.013	0.080	0.020	0.141
CBI-eating habits		0.004	0.076	0.029	0.123

ALS8 = Amyotrophic lateral sclerosis type 8, sALS = Sporadic Amyotrophic lateral sclerosis, CBI-R = Cambridge Behavioural Inventory revised.

Table 5. Multivariate regression data in ALS8

	ALS8 (n=22)				
	R^2	p-value	B	95% CI for B	
				Lower	Upper
Progression rate – score total	0.600	<0.001			
LS-Repeated word		0.020	0.011	0.002	0.021
Boston Naming phonologic cue		<0.001	0.069	0.037	0.101
Progression rate – Total motor subscore	0.506	<0.001			
LS-Repeated word		0.004	0.009	0.003	0.015
Boston Naming phonologic cue		0.014	0.027	0.006	0.047

ALS8 = Amyotrophic lateral sclerosis type 8, sALS = Sporadic Amyotrophic lateral sclerosis, LS: Logical sequence.

Supplementary material – Global cognitive efficiency and language data

Table 1. Global cognitive efficiency data

	sALS (n=17) Mean (±SD)	ALS8 (n=22) Mean (±SD)	*p-value*	d-Cohen
ACE-R score (/100)	79.3 (± 9.5)	80.4 (±9)	0.987	
Orientation/attention	16.5 (± 1.7)	15.9 (±1.8)	0.222	
Memory	18.2 (± 5.4)	16.7 (±5)	0.410	
Verbal Fluency	9.2 (± 2.7)	10.6 (±1.7)	0.112	
Language	22.7 (± 2.9)	23.5 (±1.8)	0.549	
Visuospatial	13.9 (± 2.1)	13.7 (±2.3)	0.881	
MMSE (/30)	26.6 (±1.3)	25.4 (±2.5)	0.194	
Letter Fluency FAS – total	28.3(±6.8)	36.9 (11.5)	**0.022**	0.91
Letter fluency index FAS – total	5.6 (± 1.9)	4.5 (±1.9)	**0.031**	0,58
Letter fluency - F	10.8 (±3.9)	13 (±4.2)	0.077	
Letter fluency index FAS – F	5.1 (± 2.2)	4.3 (±2.1)	0.123	
Letter fluency – A	8.8 (±2.2)	11.9 (±4.6)	**0.046**	0,86
Letter fluency index FAS – A	6.3 (± 2.2)	5 (±2.7)	0.073	
Letter fluency – S	8.7 (±2.9)	11.9 (±4.3)	**0.023**	
Letter fluency index FAS – S	6.6 (± 3)	4.9 (±2.9)	**0.048**	0,58
Category fluency (animals)	13.7 (±5.7)	15.5 (±3.9)	0.293	
Category fluency index (animals)	4.3 (±2.6)	3.3 (±1.1)	0.642	

ALS8 = Amyotrophic lateral sclerosis type 8, sALS = Sporadic Amyotrophic lateral sclerosis, P = Percentile, ACE-R= Addenbrooke´s Cognitive Examination – Revised, MMSE: Mini-mental state examination. Mann-Whitney test.

Table 2. Language assessment – Auditory comprehension tests

	sALS (n=17) Mean (±SD)	ALS8 (n=22) Mean (±SD)	***p-value***
BDAE – commands	10.5 (± 1)	10.7 (± 0.6)	0.243
BDAE - CIM	9.6 (± 1.8)	9.5 (± 2.1)	0.965
Token Test - total	31.3 (± 3.3)	31.9 (± 2.7)	0.640
Token Test – 1	7(± 0)	7(± 0)	1
Token Test – 2	4 (± 0)	3.9 (± 0.2)	0.409
Token Test – 3	3.7 (± 0.6)	3.7 (± 0.5)	0.880
Token Test – 4	3.7 (± 0.6)	3.7 (± 0.5)	0.880
Token Test – 5	3.5 (± 0.7)	3.5 (± 0.6)	0.773
Token Test – 6	9.3 (± 2.5)	10 (± 2.4)	0.408

sALS: amyotrophic lateral sclerosis, ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; BDAE: Boston diagnostic aphasia examination; CIM: complex ideational material. Mann-Whitney test.

Table 3. Language assessment – Verbal production tests

	sALS (n=17) Mean (±SD)	ALS8 (n=22) Mean (±SD)	*p-value*
BDAE			
Nonverbal agility	8.1 (±2.4)	8.4 (±2.5)	0.906
Verbal agility	11.8 (±2.4)	12.9 (±1.9)	0.155
Automatized sequences	7.8 (± 0.3)	7.8 (±0.5)	0.557
Repetition Words	9.9 (± 0.2)	10 (±0)	0.255
Repetition phrases	14.9 (± 1.3)	15 (±1.4)	0.766
Repetition high-probability phrases	7.8 (± 0.3)	7.6 (±0.6)	0.418
Repetition low-probability phrases	7.1 (± 1.1)	7.4 (±0.8)	0.587
Oral reading words	29.6 (± 0.9)	28.4 (±3.1)	0.138
Oral reading sentences	9.6 (± 0.8)	9.7 (±0.5)	0.932
Naming – responsive	27 (± 0)	26.9 (±0.2)	0.379
Boston Naming Spontaneous	38.2 (± 10)	42.9 (±6.1)	0.129
Boston Naming semantic cue	0.9 (± 1.3)	1 (±1.1)	0.536
Boston Naming phonologic cue	4.6 (± 2.3)	3.8(±2)	0.258
Definition – Living	17.9 (±7.7)	20 (±6)	0.640
Definition - Nonliving	17 (± 4.3)	15 (±3)	0.177

sALS: amyotrophic lateral sclerosis, ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; BDAE: Boston diagnostic aphasia examination. Mann-Whitney test.

Table 4: Oral Discourse

	sALS (n=17) Mean (±SD)	ALS8 (n=22) Mean (±SD)	*p-value*
BDAE - The Cookie Theft picture	12.5 (± 4)	12.9 (±3.2)	0.539
Time	62.9 (± (23.4)	55.3(±23.1)	0.269
Coherence:			
Macro positions total	3.5 (± 2.2)	4.3(±1.7)	0.199
Micro positions total	4.1 (± 1.8)	3.9(±4.2)	0.229
Relevant micro positions	2.2 (± 1.7)	2(±2.1)	0.434
Non-relevant micro positions	1.8 (± 1.7)	1.9(±2.3)	0.907
Number of words	96.6 (± 35.3)	93.7(±48.7)	0.566
Major word classes	58.1 (± 19.6)	56.7(±29.9)	0.372
Other word classes	38.5 (± 17.6)	37(±19.4)	0.660
Repeated word	5.3 (± 5.4)	6(±7.1)	0.887
Descriptive words	2.2 (± 3.3)	2.6(±3)	0.427
Noun	16.5 (± 6.4)	17.1(±6.1)	0.690
Verbs	20.6 (± 5.1)	19(±9)	0.136
Effectiveness index	41.5 (± 29.3)	28(±21.6)	0.130

sALS: amyotrophic lateral sclerosis, ALS8: amyotrophic lateral sclerosis type 8; BDAE: Boston diagnostic aphasia examination. Mann-Whitney test.

6 CONCLUSÃO

A ELA é uma doença multissistêmica que envolve neuro degenerações motora e extra motora e de alta heterogeneidade clínica.

Os dados da avaliação de linguagem mostram declínio nos processamentos fonológico, sintático e ainda no discurso em pacientes com ELA esporádica e ELA familiar do tipo 8, não havendo diferença significativa entre os grupos.

Além disso, a linguagem parece ter valor prognóstico nesses grupos. A fluência verbal corrigida foi associada à taxa de progressão motora em pacientes com ELA. No grupo ELA-8, o uso de palavras repetidas no discurso assim como o benefício de dicas fonológicas na tarefa de nomeação do Teste de Boston foi associado à taxa de progressão total e ainda à taxa de progressão motora.

7 PERSPECTIVAS

A partir da experiência da equipe, realizamos ajustes no nosso protocolo de avaliação com vistas ao aprimoramento da compreensão sobre processos cognitivos e de linguagem nessa população.

Desde então, nossa intenção voltou-se a construir nova coorte de pacientes e a aprofundar as investigações linguística, cognitiva e estrutural na ELA esporádica e ELA tipo 8, com um novo protocolo de avaliação. Por exemplo, inserimos a ECAS (Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen) (REF), como parte da bateria padrão. Esse instrumento, ao contrário do MMSE e da ACE-R, foi especialmente desenvolvido para avaliar a cognição em pacientes com ELA. Esse instrumento permite avaliar pacientes com envolvimento bulbar. Nessa mesma coorte, pretendemos que seja realizada ressonância magnética de encéfalo dos pacientes, com aquisições estruturais e funcionais. A verba para realização de tais exames já está assegurada, por meio de financiamento FAPEMIG.

Com a investigação de neuroimagem, pretendemos investigar a bases neurais dos déficits de linguagem na ELA8.

Pretendemos também ampliar o esforço para consecução de um estudo multicêntrico com potencial de ampliar nossa amostra. Para tanto, pretendemos aprofundar nossas parcerias com as equipes da UFJF (Professor Marcelo Maroco), da Unicamp (Prof Marcondes Cavalcanti) e de outras equipes brasileiras interessadas.

Nossa linha de pesquisa pode contribuir para o esclarecimento das dificuldades linguísticas desses pacientes. Uma avaliação precoce do declínio funcional comunicativo tem potencial de embasar estratégias de estimulação linguístico-cognitivas e estratégias compensatórias que favoreçam a qualidade de vida desses pacientes tal qual ocorre em outras doenças neurodegenerativas como a afasia progressiva primária. No caso de pacientes com ELA frequentemente são oferecidas técnicas de comunicação suplementar alternativa sem análise dos déficits linguísticos que podem exigir adaptações específicas. Um outro aspecto importante é permitir que a equipe médica e familiares se instrumentalizem para o manejo clínico e orientações diante de possíveis déficits comunicativos que acabam por interferir na adesão aos tratamentos oferecidos.

Entender os déficits linguísticos e cognitivos serão úteis ainda na seleção de pacientes para participação em protocolos clínicos.

Por fim, o entendimento do valor prognóstico da linguagem em pacientes com ELAe e ELA8 tem potencial de contribuir para o manejo clínico da doença e orientar a equipe clínica quanto a necessidade de antecipar orientações sobre o curso da doença para permitir a tomada de decisão pelo paciente, sempre que possível.

REFERÊNCIAS

ABRAHAMS, S.; GOLDSTEIN, L. H.; SIMMONS, A.; BRAMMER, M.; WILLIAMS, S. C. R.; GIAMPIETRO, V.; LEIGH, P. N. Word retrieval in amyotrophic lateral sclerosis: A functional magnetic resonance imaging study. **Brain**, vol. 127, nº 7, p. 1507–1517, jul. 2004. https://doi.org/10.1093/brain/awh170.

ABRAHAMS, S; LEIGH, P. N.; HARVEY, A.; VYTHELINGUM, G. N.; GRISÉ, D.; GOLDSTEIN, L. H. Verbal fluency and executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). **Neuropsychologia**, vol. 38, nº 6, p. 734–747, 2000. https://doi.org/10.1016/S0028-3932(99)00146-3.

ABRAHAMS, Sharon. Neuropsychological impairment in amyotrophic lateral sclerosis–frontotemporal spectrum disorder. **Nature Reviews Neurology**, vol. 19, nº 11, p. 655–667, 12 nov. 2023. https://doi.org/10.1038/s41582-023-00878-z.

ADLAM, A. L. R.; PATTERSON, K.; BOZEAT, S.; HODGES, J. R. The cambridge semantic memory test battery: Detection of semantic deficits in semantic dementia and Alzheimer's disease. **Neurocase**, vol. 16, nº 3, p. 193–207, 2010. https://doi.org/10.1080/13554790903405693.

ALENCAR, M. A.; SILVA, I. M. M. da; HILÁRIO, S. M.; RANGEL, M. F. de A.; ABDO, J. S.; ARAÚJO, C. M. de; SOUZA, L. C. de. Quality of life, disability, and clinical variables in amyotrophic lateral sclerosis. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, , p. 1–7, 2021. https://doi.org/10.1590/0004-282x-anp-2021-0201.

AMARAL-CARVALHO, V.; CARAMELLI, P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the addenbrooke cognitive examination-revised. **Cognitive and Behavioral Neurology**, vol. 25, nº 2, p. 72–76, 2012. https://doi.org/10.1097/WNN.0b013e318259594b.

ASH, S.; MENAGED, A.; CHRISTOPHER OLM, B.; COREY MCMILLAN, B. T.; BOLLER, A.; DAVID IRWIN, B. J.; MCCLUSKEY, L.; ELMAN, L.; GROSSMAN, M. **Narrative discourse deficits in amyotrophic lateral sclerosis**. [*S. l.*: *s. n.*], 2014.

ASH, S.; OLM, C.; MCMILLAN, C. T.; BOLLER, A.; IRWIN, D. J.; MCCLUSKEY, L.; ELMAN, L.; GROSSMAN, M. Deficits in sentence expression in amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 16, nº 1–2, p. 31–39, 1 mar. 2015. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.974617.

BAMBINI, V.; ARCARA, G.; MARTINELLI, I.; BERNINI, S.; ALVISI, E.; MORO, A.; CAPPA, S. F.; CERONI, M. Communication and pragmatic breakdowns in amyotrophic lateral sclerosis patients. **Brain and Language**, vol. 153–154, p. 1–12, 1 fev. 2016. https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.12.002.

BEELDMAN, E.; RAAPHORST, J.; KLEIN TWENNAAR, M.; GOVAARTS, R.; PIJNENBURG, Y. A. L.; DE HAAN, R. J.; DE VISSER, M.; SCHMAND, B. A. The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 89, nº 9, p. 995–1002, 2018. https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317459.

BENDOTTI, C.; MARINO, M.; CHERONI, C.; FONTANA, E.; CRIPPA, V.; POLETTI, A.; DE BIASI, S. Dysfunction of constitutive and inducible ubiquitin-proteasome system in amyotrophic lateral sclerosis: Implication for protein aggregation and immune response. **Progress in Neurobiology**, vol. 97, nº 2, p. 101–126, maio 2012. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.10.001.

BORA, E. Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. **Cortex**, vol. 88, p. 1–7, 2017. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.11.012.

BOTEGA, N. J.; BIO, M. R.; ZOMIGNANI, M. A.; GARCIA JR, C.; PEREIRA, W. A. B. Transtornos do humor em enfermaria de clínica médica e validação de escala de medida (HAD) de ansiedade e depressão. **Revista de Saúde Pública**, vol. 29, nº 5, p. 359–363, 1995a. https://doi.org/10.1590/s0034-89101995000500004.

BRAAK, H.; BRETTSCHNEIDER, J.; LUDOLPH, A. C.; LEE, V. M.; JOHN, Q.; TREDICI, K. Del. Amyotrophic lateral sclerosis—a model of corticofugal axonal spread. **Nat Rev Neurol.**, vol. 9, nº 12, p. 708–714, 2014. https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.221.Amyotrophic.

BROWN, C. A.; LALLY, C.; KUPELIAN, V.; FLANDERS, W. D. Estimated Prevalence and Incidence of Amyotrophic Lateral Sclerosis and SOD1 and C9orf72 Genetic Variants. **Neuroepidemiology**, vol. 55, nº 5, p. 342–353, 2021. https://doi.org/10.1159/000516752.

BRUCKI, S. M. D.; NITRIN, R.; CARAMELLI, P.; BERTOLUCCI, P. H. F.; OKAMOTO, I. H. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 61, nº 3 B, p. 777–781, 2003. https://doi.org/10.1590/s0004-282x2003000500014.

BRYANT, L.; FERGUSON, A.; SPENCER, E. Linguistic analysis of discourse in aphasia: A review of the literature. **Clinical Linguistics and Phonetics**, vol. 30, nº 7, p. 489–518, 2016. https://doi.org/10.3109/02699206.2016.1145740.

BUENO, A. P. A.; PINAYA, W. H. L.; MOURA, L. M.; BERTOUX, M.; RADAKOVIC, R.; KIERNAN, M. C.; TEIXEIRA, A. L.; DE SOUZA, L. C.; HORNBERGER, M.; SATO, J. R. Structural and functional papez circuit integrity in amyotrophic lateral sclerosis. **Brain Imaging and Behavior**, vol. 12, nº 6, p. 1622–1630, 2018a. https://doi.org/10.1007/s11682-018-9825-0.

CARVALHO, V. A.; CARAMELLI, P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke ' s Cognitive. **Dementia & Neuropsychologia**, vol. 1, nº 2, p. 212–216, 2007. .

CEDARBAUM, J. M.; STAMBLER, N.; MALTA, E.; FULLER, C.; HILT, D.; THURMOND, B.; NAKANISHI, A. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. **Journal of the Neurological Sciences**, vol. 169, nº 1–2, p. 13–21, out. 1999. https://doi.org/10.1016/S0022-510X(99)00210-5.

CHEN, D.; GUO, X.; ZHENG, Z.; WEI, Q.; SONG, W.; CAO, B.; HUANG, R.; YANG, R.; SHANG, H. Depression and anxiety in amyotrophic lateral sclerosis: Correlations between the distress of patients and caregivers. **Muscle and Nerve**, vol. 51, nº 3, p. 353–357, 2015. https://doi.org/10.1002/mus.24325.

CHIEIA, M. A.; OLIVEIRA, A. S. B.; SILVA, H. C. A.; GABBAI, A. A. Amyotrophic lateral sclerosis: considerations on diagnostic criteria. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 68, nº 6, p. 837–842, dez. 2010. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000600002.

CHIÒ, A.; LOGROSCINO, G.; TRAYNOR, B. J.; COLLINS, J.; SIMEONE, J. C.; GOLDSTEIN, L. A.; WHITE, L. A. Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature. **Neuroepidemiology**, vol. 41, nº 2, p. 118–130, 2013. https://doi.org/10.1159/000351153.

CINTRA, V. P.; BONADIA, L. C.; ANDRADE, H. M. T.; DE ALBUQUERQUE, M.; EUSÉBIO, M. F.; DE OLIVEIRA, D. S.; CLAUDINO, R.; GONÇALVES, M. V. M.; TEIXEIRA, A. L.; DE GODOY ROUSSEFF PRADO, L.; DE SOUZA, L. C.; DOURADO, M. E. T.; OLIVEIRA, A. S. B.; TUMAS, V.; FRANÇA, M. C.; MARQUES, W. The frequency of the C9orf72 expansion in a Brazilian population. **Neurobiology of Aging**, vol. 66, p. 179.e1-179.e4, 2018. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.01.007.

CONSONNI, M.; ROSSI, S.; CERAMI, C.; MARCONE, A.; IANNACCONE, S.; FRANCESCO CAPPA, S.; PERANI, D. Executive dysfunction affects word list recall performance: Evidence from amyotrophic lateral sclerosis and other neurodegenerative diseases. **Journal of Neuropsychology**, vol. 11, nº 1, p. 74–90, 2017. https://doi.org/10.1111/jnp.12072.

CROCKFORD, C.; NEWTON, J.; LONERGAN, K.; CHIWERA, T.; BOOTH, T.; CHANDRAN, S.; COLVILLE, S.; HEVERIN, M.; MAYS, I.; PAL, S.; PENDER, N.; PINTO-GRAU, M.; RADAKOVIC, R.; SHAW, C. E.; STEPHENSON, L.; SWINGLER, R.; VAJDA, A.; AL-CHALABI, A.; HARDIMAN, O.; ABRAHAMS, S. ALS-specific cognitive and behavior changes associated with advancing disease stage in ALS. **Neurology**, vol. 91, nº 15, p. E1370–E1380, 2018. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006317.

DE ALCÂNTARA, C.; CRUZEIRO, M. M.; FRANÇA, M. C.; ALENCAR, M. A.; JAEGER, A.; DE ARAÚJO, C. M.; DA GAMA, N. A. S.; CAMARGOS, S. T.; DE SOUZA, L. C. A comparative study of cognitive and behavioral profiles between sporadic and type 8 amyotrophic lateral sclerosis. **Muscle & Nerve**, vol. 68, nº 3, p. 316–322, 10 set. 2023. https://doi.org/10.1002/mus.27927.

DE ALCÂNTARA, C.; CRUZEIRO, M. M.; FRANÇA, M. C.; CAMARGOS, S. T.; DE SOUZA, L. C. Amyotrophic lateral sclerosis type 8 is not a pure motor disease: evidence from a neuropsychological and behavioural study. **Journal of Neurology**, vol. 266, nº 8, p. 1980–1987, 2019. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09369-y.

DE CARVALHO, M.; DENGLER, R.; EISEN, A.; ENGLAND, J. D.; KAJI, R.; KIMURA, J.; MILLS, K.; MITSUMOTO, H.; NODERA, H.; SHEFNER, J.; SWASH, M. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. **Clinical Neurophysiology**, vol. 119, nº 3, p. 497–503, 2008. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.143.

DI, L.; CHEN, H.; DA, Y.; WANG, S.; SHEN, X.-M. Atypical familial amyotrophic lateral sclerosis with initial symptoms of pain or tremor in a Chinese family harboring VAPB-P56S mutation. **Journal of Neurology**, vol. 263, nº 2, p. 263–268, 14 fev. 2016. https://doi.org/10.1007/s00415-015-7965-3.

DIETRICH-NETO, F.; CALLEGARO, D.; DIAS-TOSTA, E.; ALMEIDA SILVA, H.; FERRAZ, M. E.; BRAZ DE LIMA, J. M.; OLIVEIRA, A. S. B. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: 1998 national survey. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 58, nº 3 A, p. 607–615, 2000. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000400002.

DOEDENS, W. J.; METEYARD, L. Measures of functional, real-world communication for aphasia: a critical review. **Aphasiology**, vol. 34, nº 4, p. 492–514, 2020. https://doi.org/10.1080/02687038.2019.1702848.

ELAMIN, M.; PHUKAN, J.; BEDE, P.; JORDAN, N.; BYRNE, S.; PENDER, N.; HARDIMAN, O. Executive dysfunction is a negative prognostic indicator in patients with ALS without dementia. **Neurology**, vol. 76, nº 14, p. 1263–1269, 5 abr. 2011. https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318214359f.

ERAZO, D.; LUNA, J.; PREUX, P. M.; BOUMEDIENE, F.; COURATIER, P. Epidemiological and genetic features of amyotrophic lateral sclerosis in Latin America and the Caribbean: a systematic review. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 23, nº 1–2, p. 4–15, 2022. https://doi.org/10.1080/21678421.2021.1909066.

FICHMAN, H. C.; FERNANDES, C. S.; NITRINI, R.; LOURENÇO, R. A.; PARADELA, E. M. P.; CARTHERY-GOULART, M. T.; CARAMELLI, P. Age and educational level effects on the performance of normal elderly on category verbal fluency tasks | Efeitos da idade e escolaridade no desempenho de idosos normais em tarefas de fluência verbal. **Dementia e Neuropsychologia**, vol. 3, nº 1, p. 49–54, 2009. .

FINKEL, N. A forma pseudomiopática tardia da atrofia muscular progressiva heredo-familial. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 20, nº 4, p. 307–322, dez. 1962. https://doi.org/10.1590/S0004-282X1962000400005.

GALSKI, T.; TOMPKINS, C.; JOHNSTON, M. V. Competence in discourse as a measure of social integration and quality of life in persons with traumatic brain injury. **Brain Injury**, vol. 12, nº 9, p. 769–782, 1998. https://doi.org/10.1080/026990598122160.

GARCIA, L. N.; SILVA, A. V. da; CARRETE JR, H.; FAVERO, F. M.; FONTES, S. V.; MONEIRO, M. T.; OLIVEIRA, A. S. B. de. Relação entre degeneração do trato córtico-espinhal através de ressonância magnética e escala funcional (ALSFRS) em pacientes com esclerose lateral amiotrófica. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 65, nº 3b, p. 869–874, set. 2007. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2007000500029.

GOLDSTEIN, L. H.; ABRAHAMS, S. Changes in cognition and behaviour in amyotrophic lateral sclerosis: Nature of impairment and implications for assessment. **The Lancet Neurology**, vol. 12, nº 4, p. 368–380, abr. 2013. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70026-7.

GOODGLASS, H.; KAPLAN, E. The Assessment of Aphasia and Related Disorders 2nd edn. **Lea & Febiger, Philadelphia, PA, USA**, 1983. .

GORDON, P. H.; GOETZ, R. R.; RABKIN, J. G.; DALTON, K.; MCELHINEY, M.; HAYS, A. P.; MARDER, K.; STERN, Y.; MITSUMOTO, H. A prospective cohort study of neuropsychological test performance in ALS. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, vol. 11, nº 3, p. 312–320, 2010. https://doi.org/10.3109/17482961003622585.

GUEDES, K.; PEREIRA, C.; PAVAN, K.; VALÉRIO, B. C. O. Cross-cultural adaptation and validation of ALS Functional Rating Scale-Revised in Portuguese language. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 68, nº 1, p. 44–47, 2010. https://doi.org/10.1590/S0004-282X2010000100010.

HAMMER, A.; VIELHABER, S.; RODRIGUEZ-FORNELLS, A.; MOHAMMADI, B.; MÜNTE, T. F. A neurophysiological analysis of working memory in amyotrophic lateral sclerosis. **Brain Research**, vol. 1421, p. 90–99, 2011. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.09.010.

HUISMAN, M. H. B.; DE JONG, S. W.; VAN DOORMAAL, P. T. C.; WEINREICH, S. S.; SCHELHAAS, H. J.; VAN DER KOOI, A. J.; DE VISSER, M.; VELDINK, J. H.; VAN DEN BERG, L. H. Population based epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis using capture-recapture methodology. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 82, nº 10, p. 1165–1170, 2011. https://doi.org/10.1136/jnnp.2011.244939.

KAMMINGA, J.; LESLIE, F. V. C.; HSIEH, S.; CAGA, J.; MIOSHI, E.; HORNBERGER, M.; BALLARD, K. J.; KIERNAN, M. C.; HODGES, J. R.; BURRELL, J. R. Syntactic comprehension deficits across the FTD-ALS continuum. **Neurobiology of Aging**, vol. 41, p. 11–18, 1 maio 2016. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.02.002.

KAVÉ, G.; LEVY, Y. Morphology in picture descriptions provided by persons with Alzheimer's disease. **Journal of Speech, Language, and Hearing Research**, vol. 46, nº 2, p. 341–352, 2003. https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/027).

KILANI, M.; MICALLEF, J.; SOUBROUILLARD, C.; REY-LARDILLER, D.; DEMATTEÏ, C.; DIB, M.; PHILIPPOT, P.; CECCALDI, M.; POUGET, J.; BLIN, O. A longitudinal study of the evolution of cognitive function and affective state in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and**

Other Motor Neuron Disorders, vol. 5, nº 1, p. 46–54, 2004. https://doi.org/10.1080/14660820310017560.

KIM, G.; GAUTIER, O.; TASSONI-TSUCHIDA, E.; MA, X. R.; GITLER, A. D. ALS Genetics: Gains, Losses, and Implications for Future Therapies. **Neuron**, vol. 108, nº 5, p. 822–842, 2020. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.08.022.ALS.

KOSAC, V.; DE FREITAS, M. R. G.; PRADO, F. M.; NASCIMENTO, O. J. M.; BITTAR, C. Familial adult spinal muscular atrophy associated with the VAPB gene: Report of 42 cases in Brazil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 71, nº 10, p. 788–790, 2013. https://doi.org/10.1590/0004-282X20130123.

LE BOEUF, C. **Raconte: 55 historiettes en images**. Patis: [*s. n.*], 1976.

LEONI, T. B.; REZENDE, T. J. R.; PELUZZO, T. M.; MARTINS, M. P.; NETO, A. R. C.; GONZALEZ-SALAZAR, C.; CRUZEIRO, M. M.; CAMARGOS, S. T.; DE SOUZA, L. C.; FRANÇA, M. C. Structural brain and spinal cord damage in symptomatic and pre-symptomatic VAPB-related ALS. **Journal of the Neurological Sciences**, vol. 434, nº January, p. 120126, 2022. https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120126.

LEPOW, L.; VAN SWERINGEN, J.; STRUTT, A. M.; JAWAID, A.; MACADAM, C.; HARATI, Y.; SCHULZ, P. E.; YORK, M. K. Frontal and temporal lobe involvement on verbal fluency measures in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology**, vol. 32, nº 9, p. 913–922, nov. 2010. https://doi.org/10.1080/13803391003596439.

LESLIE, F. V. C.; HSIEH, S.; CAGA, J.; SAVAGE, S. A.; MIOSHI, E.; HORNBERGER, M.; KIERNAN, M. C.; HODGES, J. R.; BURRELL, J. R. Semantic deficits in amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 16, nº 1–2, p. 46–53, 1 mar. 2015. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.987301.

LIBON, D. J.; MCMILLAN, C.; AVANTS, B.; BOLLER, A.; MORGAN, B.; BURKHOLDER, L.; CHANDRASEKARAN, K.; ELMAN, L.; MCCLUSKEY, L.; GROSSMAN, M. Deficits in concept formation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. **Neuropsychology**, vol. 26, nº 4, p. 422–429, 2012. https://doi.org/10.1037/a0028668.

LILLO, P.; CARAMELLI, P.; MUSA, G.; PARRAO, T.; HUGHES, R.; ARAGON, A.; VALENZUELA, D.; CEA, G.; ARANGUIZ, R.; GUIMARAES, H. C.; ROUSSEFF, L.; GAMBOGI, L. B.; MARIANO, L. I.; TEIXEIRA, A. L.; SLACHEVSKY, A.; DE SOUZA, L. C. Inside minds, beneath diseases: Social cognition in amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal spectrum disorder. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 91, nº 12, p. 1279–1282, 2020. https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-324302.

LILLO, P.; MIOSHI, E.; ZOING, M. C.; KIERNAN, M. C.; HODGES, J. R. How common are behavioural changes in amyotrophic lateral sclerosis? **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, vol. 12, nº 1, p. 45–51, 2011. https://doi.org/10.3109/17482968.2010.520718.

LOGROSCINO, G.; TRAYNOR, B. J.; HARDIMAN, O.; CHIÓ, A.; MITCHELL, D.; SWINGLER, R. J.; MILLUL, A.; BENN, E.; BEGHI, E. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 81, nº 4, p. 385–390, 2010. https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.183525.

LULÉ, D.; BÖHM, S.; MÜLLER, H. P.; AHO-ÖZHAN, H.; KELLER, J.; GORGES, M.; LOOSE, M.; WEISHAUPT, J. H.; UTTNER, I.; PINKHARDT, E.; KASSUBEK, J.; DEL TREDICI, K.; BRAAK, H.; ABRAHAMS, S.; LUDOLPH, A. C. Cognitive phenotypes of sequential staging in amyotrophic lateral sclerosis. **Cortex**, vol. 101, nº February, p. 163–171, 2018. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.01.004.

LUNA, J.; DIAGANA, M.; AIT AISSA, L.; TAZIR, M.; ALI PACHA, L.; KACEM, I.; GOUIDER, R.; HENNING, F.; BASSE, A.; CISSE, O.; BALOGOU, A. A. K.; KOMBATE, D.; AGBETOU, M.; HOUINATO, D.; MILLOGO, A.; AGBA, T.; BELO, M.; PENOTY, M.; RAYMONDEAU-MOUSTAFA, M.; … MARIN, B. Clinical features and prognosis of amyotrophic lateral sclerosis in Africa: The TROPALS study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 90, nº 1, p. 20–29, 2019. https://doi.org/10.1136/jnnp-2018-318469.

MACHADO, T. H.; FICHMAN, H. C.; SANTOS, E. L.; CARVALHO, V. A.; FIALHO, P. P.; KOENIG, A. M.; FERNANDES, C. S.; LOURENÇO, R. A.; PARADELA, E. M. de P.; CARAMELLI, P. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dementia & Neuropsychologia**, vol. 3, nº 1, p. 55–60, 2009. https://doi.org/10.1590/s1980-57642009dn30100011.

MACHTS, J.; BITTNER, V.; KASPER, E.; SCHUSTER, C.; PRUDLO, J.; ABDULLA, S.; KOLLEWE, K.; PETRI, S.; DENGLER, R.; HEINZE, H. J.; VIELHABER, S.; SCHOENFELD, M. A.; BITTNER, D. M. Memory deficits in amyotrophic lateral sclerosis are not exclusively caused by executive dysfunction: A comparative neuropsychological study of amnestic mild cognitive impairment. **BMC Neuroscience**, vol. 15, nº 1, p. 1–7, 2014b. https://doi.org/10.1186/1471-2202-15-83.

MANTOVAN, M. C.; BAGGIO, L.; DALLA BARBA, G.; SMITH, P.; PEGORARO, E.; SORARU, G.; BONOMETTO, P.; ANGELINI, C. Memory deficits and retrieval processes in ALS. 10., 2003. **European Journal of Neurology** [...]. [*S. l.*: *s. n.*], 2003. vol. 10, p. 221–227. https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.2003.00607.x.

MARQUES, V. D.; BARREIRA, A. A.; DAVIS, M. B.; ABOU-SLEIMAN, P. M.; SILVA, W. A.; ZAGO, M. A.; SOBREIRA, C.; FAZAN, V.; MARQUES, W. Expanding the phenotypes of the Pro56Ser VAPB mutation: Proximal SMA with dysautonomia. **Muscle and Nerve**, vol. 34, nº 6, p. 731–739, 2006. https://doi.org/10.1002/mus.20657.

MARQUES, V. D.; MARQUES, W. Neurophysiological findings of the late-onset, dominant, proximal spinal muscular atrophies with dysautonomia because of the VAPB PRO56SER mutation. **Journal of Clinical Neurophysiology**, vol. 25, nº 4, p. 233–235, 2008. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31817ed219.

MARTÍNEZ, H. R.; MOLINA-LÓPEZ, J. F.; CANTÚ-MARTÍNEZ, L.; GONZÁLEZ-GARZA, M. T.; MORENO-CUEVAS, J. E.; COURET-ALCARAZ, P.; TREVIÑO, S. A.; WEBB-VARGAS, Y.; CARO, E.; GIL-VALADEZ, A.; SANTOS-GUZMÁN, J.; HERNANDEZ-TORRE, M. Survival and clinical features in Hispanic amyotrophic lateral sclerosis patients. **Amyotrophic Lateral Sclerosis**, vol. 12, nº 3, p. 199–205, 2011. https://doi.org/10.3109/17482968.2010.550302.

MARTINS, A. P.; DE GODOY ROUSSEFF PRADO, L.; LILLO, P.; MIOSHI, E.; TEIXEIRA, A. L.; DE SOUZA, L. C. Deficits in emotion recognition as markers of frontal behavioral dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences**, vol. 31, nº 2, p. 165–169, 2019. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18040086.

MATUSZEWSKI, V.; PIOLINO, P.; DE LA SAYETTE, V.; LALEVÉE, C.; PÉLERIN, A.; DUPUY, B.; VIADER, F.; EUSTACHE, F.; DESGRANGES, B. Retrieval mechanisms for autobiographical memories: Insights from the frontal variant of frontotemporal dementia. **Neuropsychologia**, vol. 44, nº 12, p. 2386–2397, 2006. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.031.

MIOSHI, E.; DAWSON, K.; MITCHELL, J.; ARNOLD, R.; HODGES, J. R. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. **International**

Journal of Geriatric Psychiatry, vol. 21, nº 11, p. 1078–1085, 15 nov. 2006. https://doi.org/10.1002/gps.1610.

MIOTTO, E. C.; SATO, J.; LUCIA, M. C. S.; CAMARGO, C. H. P.; SCAFF, M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, vol. 32, nº 3, p. 279–282, 2010. https://doi.org/10.1590/S1516-44462010005000006.

MOREIRA, L.; GUILHERME SCHLOTTFELDT, C.; DE PAULA, J. J.; TEIXEIRA DANIEL, M.; PAIVA, A.; CAZITA, V.; COUTINHO, G.; VINÍCIUS SALGADO, J.; MALLOY-DINIZ, F. Normative study of the Token Test (short version): preliminary data for a sample of Brazilian seniors Estudo normativo do Token Test versão reduzida: dados preliminares para uma população de idosos brasileiros. **Rev Psiq Clín**, vol. 3838, nº 33, p. 1–5, 2011. .

NEVLER, N.; ASH, S.; MCMILLAN, C.; ELMAN, L.; MCCLUSKEY, L.; IRWIN, D. J.; CHO, S.; LIBERMAN, M.; GROSSMAN, M. Automated analysis of natural speech in amyotrophic lateral sclerosis spectrum disorders. **Neurology**, vol. 95, nº 12, p. e1629–e1639, 2020. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010366.

NISHIMURA, A. L.; AL-CHALABI, A.; ZATZ, M. A common founder for amyotrophic lateral sclerosis type 8 (ALS8) in the Brazilian population. **Human Genetics**, vol. 118, nº 3–4, p. 499–500, 27 dez. 2005. https://doi.org/10.1007/s00439-005-0031-y.

NISHIMURA, A. L.; MITNE-NETO, M.; SILVA, H. C. A.; RICHIERI-COSTA, A.; MIDDLETON, S.; CASCIO, D.; KOK, F.; OLIVEIRA, J. R. M.; GILLINGWATER, T.; WEBB, J.; SKEHEL, P.; ZATZ, M. A Mutation in the Vesicle-Trafficking Protein VAPB Causes Late-Onset Spinal Muscular Atrophy and Amyotrophic Lateral Sclerosis. **The American Journal of Human Genetics**, vol. 75, nº 5, p. 822–831, nov. 2004. https://doi.org/10.1086/425287.

NOVIS, L. E.; SPITZ, M.; TEIVE, H. A. G. The history behind ALS type 8: From the first phenotype description to the discovery of VAPB mutation. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, vol. 79, nº 8, p. 743–747, 2021. https://doi.org/10.1590/0004-282X-ANP-2020-0548.

NUNES GONÇALVES, J. P.; LEONI, T. B.; MARTINS, M. P.; PELUZZO, T. M.; DOURADO, M. E. T.; SAUTE, J. A. M.; PARANHOS MIRANDA COVALESKI, A. P.; BULLE DE OLIVEIRA, A. S.; CLAUDINO, R.; MARQUES, W.; NUCCI, A.; FRANÇA, M. C. Genetic epidemiology of familial ALS in Brazil. **Neurobiology of Aging**, vol. 102, p. 227.e1-227.e4, 2021. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2021.01.007.

PANOPOULOU, N.; CHRISTIDI, F.; KOURTESIS, P.; FERENTINOS, P.; KARAMPETSOU, P.; TSIRTSIRIDIS, G.; THEODOSIOU, T.; XIROU, S.; ZOUVELOU, V.; EVDOKIMIDIS, I.; RENTZOS, M.; ZALONIS, I. The association of theory of mind with language and visuospatial abilities in amyotrophic lateral sclerosis: a pilot study. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 23, nº 5–6, p. 462–469, 3 jul. 2022. https://doi.org/10.1080/21678421.2021.2013893.

PENDER, N.; PINTO-GRAU, M.; HARDIMAN, O. Cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis. **Current opinion in neurology**, vol. 33, nº 5, p. 649–654, 2020. https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000862.

PHUKAN, J.; ELAMIN, M.; BEDE, P.; JORDAN, N.; GALLAGHER, L.; BYRNE, S.; LYNCH, C.; PENDER, N.; HARDIMAN, O. The syndrome of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis: A population-based study. **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 83, nº 1, p. 102–108, 2012a. https://doi.org/10.1136/jnnp-2011-300188.

PHUKAN, J.; PENDER, NIALL P; HARDIMAN, O. Cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. **Lancet Neurol**, vol. 6, nº 4, p. 994–1003, 2007.

PINTO-GRAU, M.; DONOHOE, B.; O'CONNOR, S.; MURPHY, L.; COSTELLO, E.; HEVERIN, M.; VAJDA, A.; HARDIMAN, O.; PENDER, N. **Patterns of Language Impairment in Early Amyotrophic Lateral Sclerosis**. [*S. l.*: *s. n.*], 2021. vol. 11,https://doi.org/10.1212/cpj.0000000000001006.

PINTO-GRAU, M.; HARDIMAN, O.; PENDER, N. The Study of Language in the Amyotrophic Lateral Sclerosis - Frontotemporal Spectrum Disorder: a Systematic Review of Findings and New Perspectives. **Neuropsychology Review**, vol. 28, nº 2, p. 251–268, 1 jun. 2018. https://doi.org/10.1007/s11065-018-9375-7.

PRADO, L. de G. R.; BICALHO, I. C. S.; VIDIGAL-LOPES, M.; FERREIRA, C. J. A.; MAGESTE BARBOSA, L. S.; GOMEZ, R. S.; DE SOUZA, L. C.; TEIXEIRA, A. L. Amyotrophic lateral sclerosis in Brazil: Case series and review of the Brazilian literature. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 17, nº 3–4, p. 282–288, 18 maio 2016. https://doi.org/10.3109/21678421.2016.1143011.

PRADO, L. de G. R.; ROCHA, N. P.; DE SOUZA, L. C.; BICALHO, I. C. S.; GOMEZ, R. S.; VIDIGAL-LOPES, M.; BRAZ, N. F. T.; VIEIRA, É. L. M.; TEIXEIRA, A. L. Longitudinal assessment of clinical and inflammatory markers in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Journal of the Neurological Sciences**, vol. 394, nº September, p. 69–74, 2018. https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.08.033.

PRADO, L. de G. Rousseff.; BICALHO, I. C. S.; VIDIGAL-LOPES, M.; PRADO, V. de G. R.; GOMEZ, R. S.; DE SOUZA, L. C.; TEIXEIRA, A. L. Depression and anxiety in a case series of amyotrophic lateral sclerosis: frequency and association with clinical features. **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, vol. 15, nº 1, p. 58–60, 2017. https://doi.org/10.1590/S1679-45082017AO3870.

RABKIN, J. G.; GOETZ, R.; FACTOR-LITVAK, P.; HUPF, J.; MCELHINEY, M.; SINGLETON, J.; MITSUMOTO, H. Depression and wish to die in a multicenter cohort of ALS patients. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 16, nº 3–4, p. 265–273, 2015. https://doi.org/10.3109/21678421.2014.980428.

RADANOVIC, M.; MANSUR, L. L. Performance of a Brazilian population sample in the Boston Diagnostic Aphasia Examination: A pilot study. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, vol. 35, nº 3, p. 305–317, mar. 2002. https://doi.org/10.1590/S0100-879X2002000300005.

RAKOWICZ, W. P.; HODGES, J. R. Dementia and aphasia in Motor Neuron Disease: An underrecognised association? **Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 65, nº 6, p. 881–889, 1998. https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.881.

RICHIERI-COSTA, A.; ROGATKO, A.; LEVISKY, R.; FINKEL, N.; FROTA-PESSOA, O.; OPITZ, J. M. Autosomal dominant late adult spinal muscular atrophy, type finkel. **American Journal of Medical Genetics**, vol. 9, nº 2, p. 119–128, 2 jan. 1981. https://doi.org/10.1002/ajmg.1320090206.

RINGHOLZ, G. M.; APPEL, S. H.; BRADSHAW, M.; COOKE, N. A.; MOSNIK, D. M.; SCHULZ, P. E. Prevalence and patterns of cognitive impairment in sporadic ALS. **Neurology**, vol. 65, nº 4, p. 586–590, 23 ago. 2005. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000172911.39167.b6.

ROBERTS-SOUTH, A.; FINDLATER, K.; STRONG, M.; ORANGE, J. B. Longitudinal changes in discourse prouction in amyotrophic lateral sclerosis. **Seminars in Speech and Language**, vol. 33, nº 1, p. 79–94, 2012. https://doi.org/10.1055/s-0031-1301165.

ROONEY, J.; BYRNE, S.; HEVERIN, M.; CORR, B.; ELAMIN, M.; STAINES, A.; GOLDACRE, B.; HARDIMAN, O. Survival Analysis of Irish Amyotrophic Lateral Sclerosis Patients Diagnosed from 1995-2010. **PLoS ONE**, vol. 8, nº 9, 2013. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074733.

ROOS, E.; MARIOSA, D.; INGRE, C.; LUNDHOLM, C.; WIRDEFELDT, K.; ROOS, P. M.; FANG, F. Depression in amyotrophic lateral sclerosis. **Neurology**, vol. 86, nº 24, p. 2271–2277, 2016. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002671.

SIM, P.; POWER, E.; TOGHER, L. Describing conversations between individuals with traumatic brain injury (TBI) and communication partners following communication partner training: Using exchange structure analysis. **Brain Injury**, vol. 27, nº 6, p. 717–742, 2013. https://doi.org/10.3109/02699052.2013.775485.

SOLCA, F.; AIELLO, E. N.; TORRE, S.; CARELLI, L.; FERRUCCI, R.; VERDE, F.; TICOZZI, N.; SILANI, V.; MONTI, A.; POLETTI, B. Prevalence and determinants of language impairment in non-demented amyotrophic lateral sclerosis patients. **European Journal of Neurology**, vol. 30, nº 3, p. 606–611, 11 mar. 2023. https://doi.org/10.1111/ene.15652.

STRONG, M. J.; ABRAHAMS, S.; GOLDSTEIN, L. H.; WOOLLEY, S.; MCLAUGHLIN, P.; SNOWDEN, J.; MIOSHI, E.; ROBERTS-SOUTH, A.; BENATAR, M.; HORTOBÁGYI, T.; ROSENFELD, J.; SILANI, V.; INCE, P. G.; TURNER, M. R. Amyotrophic lateral sclerosis - frontotemporal spectrum disorder (ALS-FTSD): Revised diagnostic criteria. **Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.**, vol. 3–4, nº 18, p. 153–174, 2017. https://doi.org/10.1080/21678421.2016.1267768.Amyotrophic.

STRONG, M. J.; GRACE, G. M.; ORANGE, J. B.; LEEPER, H. A.; MENON, R. S.; AERE, C. A prospective study of cognitive impairment in ALS. **Neurology**, vol. 53, nº 8, p. 1665–1670, 1999. https://doi.org/10.1212/wnl.53.8.1665.

TAHEDL, M.; TAN, E. L.; CHIPIKA, R. H.; LOPE, J.; HENGEVELD, J. C.; DOHERTY, M. A.; MCLAUGHLIN, R. L.; HARDIMAN, O.; HUTCHINSON, S.; MCKENNA, M. C.; BEDE, P. The involvement of language-associated networks, tracts, and cortical regions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis: Structural and functional alterations. **Brain and Behavior**, vol. 13, nº 11, 11 nov. 2023. https://doi.org/10.1002/brb3.3250.

TAVARES DE ANDRADE, H. M.; CINTRA, V. P.; DE ALBUQUERQUE, M.; PICCININ, C. C.; BONADIA, L. C.; DUARTE COUTEIRO, R. E.; SABINO DE OLIVEIRA, D.; CLAUDINO, R.; MAGNO GONÇALVES, M. V.; DOURADO, M. E. T.; DE SOUZA, L. C.; TEIXEIRA, A. L.; DE GODOY ROUSSEFF PRADO, L.; TUMAS, V.; BULLE OLIVEIRA, A. S.; NUCCI, A.; LOPES-CENDES, I.; MARQUES, W.; FRANÇA, M. C. Intermediate-length CAG repeat in ATXN2 is associated with increased risk for amyotrophic lateral sclerosis in Brazilian patients. **Neurobiology of Aging**, vol. 69, p. 292.e15-292.e18, 2018. https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2018.04.020.

TAYLOR, L. J.; BROWN, R. G.; TSERMENTSELI, S.; AL-CHALABI, A.; SHAW, C. E.; ELLIS, C. M.; LEIGH, P. N.; GOLDSTEIN, L. H. Is language impairment more common than executive dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis? **Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry**, vol. 84, nº 5, p. 494–498, 2013. https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-303526.

TRILICO, M. L. C.; LORENZONI, P. J.; KAY, C. S. K.; DUCCI, R. D. P.; FUSTES, O. J. H.; WERNECK, L. C.; SCOLA, R. H. Characterization of the amyotrophic lateral sclerosis-linked P56S mutation of the VAPB gene in Southern Brazil. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 21, nº 3–4, p. 286–290, 2 abr. 2020. https://doi.org/10.1080/21678421.2020.1738495.

TSERMENTSELI, S.; LEIGH, P. N.; TAYLOR, L. J.; RADUNOVIC, A.; CATANI, M.; GOLDSTEIN, L. H. Syntactic processing as a marker for cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. **Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration**, vol. 17, nº 1–2, p. 69–76, 17 fev. 2016. https://doi.org/10.3109/21678421.2015.1071397.

VAN ES, M. A.; HARDIMAN, O.; CHIO, A.; AL-CHALABI, A.; PASTERKAMP, R. J.; VELDINK, J. H.; VAN DEN BERG, L. H. Amyotrophic lateral sclerosis. **The Lancet**, vol. 390, nº 10107, p. 2084–2098, 2017a. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31287-4.

VELLAGE, A. K.; VEIT, M.; KOBELEVA, X.; PETRI, S.; VIELHABER, S.; MÜLLER, N. G. Working memory network changes in ALS: An fMRI study. **Frontiers in Neuroscience**, vol. 10, nº APR, p. 1–10, 2016. https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00158.

WATANABE, Y.; RAAPHORST, J.; IZUMI, Y.; YOSHINO, H.; ITO, S.; ADACHI, T.; TAKIGAWA, H.; MASUDA, M.; ATSUTA, N.; ADACHI, Y.; ISOSE, S.; ARAI, K.; YOKOTA, O.; ODA, M.; OGINO, M.; ICHIKAWA, H.; HASEGAWA, K.; KIMURA, H.; SHIMIZU, T.; … NAKASHIMA, K. Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. **Journal of Neurology**, vol. 267, nº 5, p. 1321–1330, 18 maio 2020. https://doi.org/10.1007/s00415-019-09655-9.

YOSHIZAWA, K.; YASUDA, N.; FUKUDA, M.; YUKIMOTO, Y.; OGINO, M.; HATA, W.; ISHIZAKA, I.; HIGASHIKAWA, M. Syntactic comprehension in patients with amyotrophic lateral sclerosis. **Behavioural Neurology**, vol. 2014, 2014. https://doi.org/10.1155/2014/230578.

ZIGMOND, A. S.; SNAITH, R. P. The Hospital Anxiety and Depression Scale. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, vol. 67, nº 6, p. 361–370, 23 jun. 1983. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.

ZIMMERMANN N, F. R. **Tarefa de discurso narrativo por estímulo visual. In: Avaliação de linguagem e funções executivas em adultos**. 1 ed. São Paulo: [*s. n.*], 2017.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Dimensões perceptivas da fala para critério de inclusão na amostra *

AMOSTRA DE FALA:

Foi usado uma parte inicial da anamnese para verificar a fala do paciente (nome, endereço, telefone, escolaridade e história clínica e queixas atuais). Quando o paciente não entrava para a pesquisa era orientado em relação a alguma queixa fonoaudiológica que apresentasse e/ou fosse identificado.

O que foi analisado:

- Inteligibilidade geral – (incluídos: 1 e 2)
  1. Inteligibilidade normal.
  2. Redução leve da inteligibilidade – é preciso um pouco de atenção para compreender a fala.
  3. Redução moderada da inteligibilidade – É preciso muito esforço para compreender a fala.

RESPIRAÇÃO

- Suporte respiratório – (incluído: 1)
  1. Construção de frases com fluxo de ar adequado.
  2. Encurtamento de frases devido à dificuldade no controle do fluxo de ar.

FONAÇÃO

- Pitch – indiferente.
- Qualidade vocal – alterações leves a moderadas* aceitáveis

*Sem prejuízo para inteligibilidade de fala.

RESSONÂNCIA

- Ressonância – alteração leve a moderada* aceitável.

*Sem prejuízo para inteligibilidade de fala.

ARTICULAÇÃO

- Características articulatórias – (incluídos: 1, 2 e 3)
  1. Produção normal de consoantes e vogais.
  2. Ligeira imprecisão de consoantes e/ou distorção de vogais.
  3. Ligeiro prolongamento dos fonemas.
  4. Imprecisão e/ou distorção de moderada a grave na produção de consoantes e/ou vogais.

PROSÓDIA

- Velocidade de fala – (incluídos: 1 e 2)
  1. Velocidade de fala adequada para a situação.
  2. Velocidade de fala lenta ou moderada para a situação.
  3. Velocidade de fala excessivamente lenta.

Baseado em: Murdoch BE, Vitorino J. Disartria – Uma abordagem Fisiológica para Avaliação e Tratamento. 1 ed. (português). Ed. LOVISE. 2005. 53-85 p.

APÊNDICE B – Formulário para caracterização da amostra

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

1. Data: _____/_____/_____

I- DADOS DE IDENTIFICAÇÃO

2. N° DE IDENTIFICAÇÃO: _____

3. Nome:_____

4. Endereço: _____

5. *Registro/ prontuário:* _____

6. *Telefone:* _____

7. Gênero: (1) Mas. (2) Fem.

8. Data de nascimento: _____/_____/_____

9. Idade: _____

10. Naturalidade (cidade e estado onde nasceu): _____

10. Cuidador: (1) Não (2) Sim Nome:_____

11. Quem é o cuidador: (1) Formal (2) Informal Quem?_____

II- CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS

12. Estado civil:
- *(1) Casado(a) ou vive com um companheiro(a)*
- *(2) Solteiro (a)*
- *(3) Divorciado(a)/ Separado (a)*
- *(4) Viúvo (a)*
- *(99) NR/ NA*

13. Cor ou raça:
- *(1) Branca*
- *(2) Preta/Negra*
- *(3) Mulata/Cabocla/Parda*
- *(4) Indígena*
- *(5) Amarela/Oriental*
- *(99) NR/NA*

14. Grau de escolaridade
- *(1) Nunca foi á escola (nunca chegou a concluir a 1ª série primária ou o curso de alfabetização para adultos)*
- *(2) Curso de alfabetização para adultos*
- *(3) Primário (atual nível fundamental, 1ª a 4ª série)*
- *(4) Ginásio (atual nível fundamental, 5ª a 8ª série)*
- *(5) Científico, clássico (atuais curso colegial ou normal, curso de magistério, curso técnico)*
- *(6) Curso superior*
- *(7) Pós-graduação*
- *(99) NR/NA*

15. Total de anos de escolaridade: _____
16. Preferência Manual:
17. Línguas faladas:
18. Ocupação atual:
- *(1) Trabalhando*
- *(2) Afastado*
- *(3) Aposentado*
- *(99) NR/NA*

19. Profissão (atual ou prévia): _____
20. Possui filhos (número): _____

III- ASPECTOS CLÍNICOS/ FUNCIONAIS

21. Praticava esporte
    (1) Não
    (2) Sim Qual?_____ Por quantos anos: _____ Por quantas horas semanais:_____
22. Prestou serviço militar
    (1) Não
    (2) Sim Por quantos anos: _____
23. Contato com herbicida, produtos tóxicos, radioativos:
    (1) Não
    (2) Sim Qual?_____
24. Traumas/ choques elétricos prévios
    (1) Não
    (2) Sim Qual?_____
25. Fuma/ já fumou
    (1) Não Já fumou? _____ Por quanto tempo? _____
    (2) Sim Por quantos anos: _____ Quantos cigarros por dia? _____
26. Ingere/ já ingeriu bebida alcoólica
    (1) Não Já ingeriu? _____ Por quanto tempo? _____
    (2) Sim Frequência: _____ Por quantos anos: _____
27. Já passou por alguma cirurgia?
    (1) Não
    (2) Sim Qual(is)?
    _____
28. História familiar de ELA
    (1) Não
    (2) Sim, pai
    (3) Sim, mãe
    (4) Sim, irmão
    (5) Sim, outro: _____
29. Teste Genético para ELA:
    (1) Não
    (2) Sim, Qual? _____
30. Possui outras doenças
    (1) Não
    (2)Sim
    Qual?_____

31. História familiar de Demência:
    (1) Não
    (2) Sim, pai
    (3) Sim, mãe
    (4) Sim, irmão
    (5) Sim, outro: _____
32. Uso de medicamentos
    (1) Não
    (2)Sim
    Qual?_____

33. Em uso de Riluzol?
    (1) Não
    (2) Sim. Há quanto tempo?_____

34. Data (ano) do início dos sintomas:_____

35. Idade ao início dos sintomas: _____

36. Data (ano) do início do diagnóstico: _____

37. Idade ao diagnóstico: _____

APÊNDICE C – Formulário para análise da figura do Roubo dos biscoitos*

ORDEM: Por favor, diga tudo o que você vê nessa imagem.

ANÁLISE: Um ponto para cada Unidade de Informação (UI):

UI: Estas unidades foram divididas em quatro categorias:

1. **Temas – [3]**

☐ Menino	☐ Menina	☐ Mãe (mamãe, mulher)

Quando foram usadas expressões sinônimas, estas foram aceitas (por ex. "Mamãe" e "mãe")

2. **Lugares – [2]**

☐ Cozinha	☐ Exterior visto através da janela

3. **Objetos – [13]**

☐ 1. Armário	☐ 6. Torneira	☐ 11. Banquinho
☐ 2. Cookies	☐ 7. Piso	☐ 12. Água
☐ 3. Balcão	☐ 8. Jarra	☐ 13. Janela
☐ 4. Cortina	☐ 9. Prato	
☐ 5. Pratos na bancada	☐ 10. Pia	

4. Ações

☐ 1. Menino pegando o cookie	☐ 5. A menina pedindo um biscoito
☐ 2. Menino ou banquinho caindo	☐ 6. Mulher despreocupada pelo transbordamento
☐ 3. Mulher secando ou lavando pratos / prato	☐ 7. Mulher indiferente às crianças.
☐ 4. Água transbordando ou derramando	

*Foi construído o formulário para facilitar a análise quantitativa. Todos os itens selecionados como Unidade de informação (UI) foram extraídos de estudo já realizado (KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003)(KAVÉ; LEVY, 2003).

APÊNDICE D ─ Protocolo de Sequência lógica

PROTOCOLO DE SEQUÊNCIA LÓGICA

Esse protocolo é composto por 3 partes

A. **FORMULÁRIO DE ANÁLISE**
B. **DESCRIÇÃO DO FORMULÁRIO DE ANÁLISE**
C. **ESTÍMULO VISUAL**

A. FORMULÁRIO DE ANÁLISE

ORDEM: *Olhe com calma essa sequência de ações e me conte que história você acha que aconteceu aqui.*

ID:
SIGLA:

1	**Tempo em segundos**	
2	**Tipo de discurso**	
	Predominantemente Narrativo	1.☐
	Predominantemente Descritivo	2.☐
3	**Estrutura do Discurso**	
	Completa	1.☐
	Incompleta	2.☐
	Coerência	1 2 3 4 5 6 7 8 ☐☐☐☐☐☐☐☐
4	Total de macroposições	
5	Total de microposições	
6	Microposições pertinentes	
7	Microposições não pertinentes	
8	**Coesão**	
	Adequada	1.☐
	Inadequada	2.☐
9	**Total de Palavras**	
10	Classe aberta	
11	Classe fechada	
12	Palavras repetidas	
13	Palavras com função descritiva	
14	Substantivos	
15	Verbos	
16	**Índice de Eficácia**	

B. DESCRIÇÃO DO FORMULÁRIO DE ANÁLISE

1. **Tempo em segundos:** Tempo necessário para o participante contar a história.

2. **Tipo de discurso (marcar um X)**

2.1 Narrativo: Pelo menos 50% do discurso apresenta característica narrativa, com ordenação temporal e relação de causalidade entre os fatos geralmente com a narração de uma história já acontecida.

2.2 Descritivo: Observa-se ausência de elementos de coesão entre as frases, com descrições quadro a quadro. Predomínio do tempo presente e de expressões adverbiais como “aqui” ou pronomes demonstrativos como “neste quadro” ou “nesta cena” em 50% ou mais das cenas.

3 Estrutura do Discurso: (marcar um X)

3.1 Completo

Considerado completo quando envolve três aspectos:

Evento inicial: Quando ficou claro quem eram os personagens e o que estava acontecendo inicialmente, caracterizado pela presença da 1ª e 2ª macroproposições.

Desenvolvimento: Quando o participante conseguiu abordar a sequência dos fatos, caracterizado pela presença da 3º a 6ª macroproposições.

Desfecho: Conclusão da história com suas consequências finais, caracterizado pela presença da 7ª e 8ª macroproposições.

3.2 Incompleto: Quando não atender os requisitos da estrutura do discurso completo

Coerência: Ideia central de cada contexto. Verifica se o indivíduo compreendeu o significado global da narrativa e foi capaz de representá-lo com uma produção narrativa coerente.

4 Macroproposição: 08 ideias centrais pré-definidas. Conta-se quantas ideias centrais foram inseridas no discurso.

Cena 01:

1. A mãe estava dirigindo o carro com duas crianças

Cena 02:

2. A mãe parou o carro e saiu para fazer alguma coisa
3. Deixou as duas crianças dentro do carro.

Cena 03:

4. O menino arteiro passou para o banco da frente

Cena 04:

5. O menino puxou o freio de mão

Cena 05:

6. O carro perdeu o controle e desceu a ladeira

Cena 06:

7. O carro bateu no poste.
8. A mãe ficou desesperada quando viu o que havia acontecido.

Substituições possíveis:
Mãe: motorista, mulher, senhora
Duas crianças: Seus filhos, as crianças
Parou: estacionou
Fazer alguma coisa: comprar alguma coisa, ir numa loja, fazer uma compra, buscar algo
Dentro do carro: no banco detrás
Passou: pulou
Arteiro: danadinho, sapeca, levado, travesso
Puxou o freio de mão: mexeu, abaixou, soltou o freio
Desceu a ladeira: começou a andar, disparou
Desesperada: assustada, nervosa, aflita, brava, culpada

5 **Microproposição:** Ideias complementares ao texto. Conta-se quantas ideias complementares foram inseridas no discurso.

6 **Microproposição pertinente:** Ideia complementar dentro do contexto. (Exemplo: “ele pulou pra frente e isso foi muito perigoso”)

7 **Microproposição não pertinente:** Ideia complementar fora do contexto. (“lá em casa eu passo aperto com meus meninos”)

8 **Coesão:** Uso de elementos coesivos entre as sentenças da narrativa e penalidade do nome repetido (PNR). (marcar um X)

8.1 Adequada: quando os elementos de referência foram utilizados corretamente.

8.2 Inadequada: quando houve omissão de elementos de transição, erro ou ambiguidade e presença do fenômeno PNR.

PNR – Ocorre quando o narrador não apresenta o correferente, optando por usar referentes autônomos.

Exemplo: “ A mãe saiu com dois filhos. Ele desceu. A filha começou a brincar com o irmão. O menino passou para o banco da frente”. “Mãe e ele” e “irmão e menino” são usados como referentes autônomos para caracterizar o mesmo sujeito.

9 **Total de Palavras:** Total de palavras faladas de classe aberta e classe fechada.

OBS1: Neste caso, interjeições não serão contabilizadas.

10 **Classe aberta de palavras (categoria lexical):** São consideradas as classes de palavras cujo conjunto de palavras tem alta possibilidade de criação de novos membros: **Substantivos, Adjetivos, Advérbios, Verbos.**

OBS2: As **locuções** são sequências de duas ou mais palavras invariáveis que equivalem a uma única função gramatical, devendo, portanto, serem consideradas uma única palavra. Exemplo: com certeza (locução adverbial).

11 **Classe fechada de palavras (categoria funcional):** São consideradas as classes de palavras que apresentam baixa possibilidade de criação de novos membros. **Artigos, Pronomes, Numerais, Preposições e Conjunções.**

12 **Palavras repetidas:** Considerar a repetição de palavras de classe aberta em uma mesma sentença.

OBS3: *Optamos por definir as sentenças de acordo com as macroposições para evitar a interferência subjetiva da entonação da linguagem oral na determinação das sentenças.*

13 **Palavras com função descritiva:** palavras de classe aberta usadas como parte do discurso descritivo (Ex: “aqui”, “nesse quadro”, “no do meio”, etc).

14 **Substantivos:** Total de substantivos.

15 **Verbos:** Total de verbos.

16 **Índice de eficácia do discurso:** $\frac{\text{Nº total de palavras evocadas}}{\text{número de macroposições.}}$ A relação entre o menor número de palavras e o maior número de macroposições indica um discurso mais eficaz.

ANEXOS

ANEXO 1 – Aprovação do COEP: 19599813.0.0000.5149

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.

Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

Av. Pres. Antonio Carlos, 6627 – Unidade Administrativa II - 2° andar – Sala 2005 – Cep:31270-901 – BH-MG
Telefax: (031) 3409-4592 - e-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO 2 – Termo de consentimento livre e esclarecido

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 portadores de doenças neuropsiquiátricas, como a doença de Alzheimer, a demência frontotemporal e a esclerose lateral amiotrófica, em comparação com indivíduos sadios. 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 31270-901.2/2

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.

Confirmo 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:

ANEXO 3 – Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFRS-R/BR)

1 - Fala	
Processo da fala normal	4
Distúrbio da fala detectável	3
Compreensível com repetição	2
Fala combinada com comunicação não-vocal	1
Perda da utilidade da fala	0
2 - Salivação	
Normal	4
Insignificante, mas notável o excesso de saliva na boca podendo ter babas noturnas	3
Excesso de saliva moderada, podendo ter mínimas babas	2
Excesso acentuado de saliva com alguma baba	1
Baba acentuada exigindo constante uso de babador ou lenço para boca	0
3 - Deglutição	
Normal	4
Problemas precoces para comer, engasgos ocasionais	3
Alteração na consistência da dieta	2
Necessidade de suplemento alimentar pastoso	1
Nada pela boca, exclusivamente parenteral ou enteral	0
4 - Escrita	
Normal	4
Lentificada ou descuidada, todas as palavras são legíveis	3
Nem todas as palavras são legíveis	2
Capaz de segurar a caneta, mas incapaz de escrever	1
Não é capaz de segurar a caneta	0
5 - Manipulação de alimentos e utensílios (Indivíduos sem gastrostomia)	
Normal	4
Um pouco lento e desajeitado, mas não necessita de ajuda	3
Pode cortar o alimento embora lento e desajeitado; necessita de alguma ajuda	2
Alimentos cortados por outra pessoa, mas alimenta-se sozinho lentamente	1
Precisa ser alimentado	0
(Indivíduos com gastrostomia)	
Normal	4
Desajeitado, mas capaz de desempenhar todas as manipulações	3
Alguma ajuda necessária com tampas e fechos	2
Oferece assistência mínima ao cuidador	1
Incapaz de executar qualquer aspecto da tarefa	0
6 - Vestuário e Higiene	
Normal	4
Independente de auto-cuidado com diminuição do rendimento do esforço	3
Assistência intermitente ou substituição dos métodos	2
Necessita do cuidador para auto-cuidado	1
Dependência total	0

7 - Virar na cama e ajustar a roupa de cama

Normal	**4**
Um pouco lento ou desajeitado, não necessita de ajuda	**3**
Pode virar sozinho ou ajustar o lençol com grande dificuldade	**2**
Tem iniciativa, não consegue virar ou ajustar o lençol sozinho	**1**
Incapaz	**0**

8 - Andar

Normal	**4**
Deambulação precoce dificultada	**3**
Passeios com assistência	**2**
Movimento funcional não-deambulatório somente	**1**
Não apresenta movimentação voluntária das pernas	**0**

9 - Subir escadas

Normal	**4**
Lentidão	**3**
Ligeiro desequilíbrio ou fadiga	**2**
Necessita de assistência	**1**
Não realiza	**0**

10 - Dispnéia

Nenhuma	**4**
Ocorre quando caminha	**3**
Ocorre quando come, toma banho e se veste	**2**
Ocorre no repouso, ou sentado ou deitado	**1**
Dificuldade significante, considerando suporte mecânico	**0**

11 - Ortopnéia

Nenhuma	**4**
Alguma dificuldade de dormir, falta de ar, não se utiliza rotineiramente mais que 2 travesseiros	**3**
Necessita de travesseiros extras para dormir (mais que 2)	**2**
Pode dormir somente sentado	**1**
Não consegue dormir	**0**

12 - Insuficiência respiratória

Nenhuma	**4**
Uso intermitente do BIPAP	**3**
Uso contínuo do BIPAP à noite	**2**
Uso contínuo do BIPAP durante o dia e a noite	**1**
Ventilação mecânica invasiva por intubação	**0**

TOTAL: _____/48

ANEXO 4 – Exame Cognitivo de Addenbrooke – Versão revisada (ACE-R)

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

Título original: Addenbrooke's Cognitive Examination - Revised (ACE-R)

Referências bibliográficas - Versão original: Mioshi E, Dawson K, Mitchell J, Arnold R, Hodges JR. The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): a brief cognitive test battery for dementia screening. Int J Geriatr Psychiatry 2006; 21:1 078-85. **Versão adaptada:** Amaral Carvalho V & Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised. Dementia & Neuropsychologia 2007; 2: 212-216.

Nome:
Data de nascimento:
Nome do Hospital:

Data da avaliação: ...../...../.....
Nome do examinador: .....
Escolaridade: .....
Profissão: .....
Dominância manual: .....

ORIENTAÇÃO

➢ Perguntar: Qual é	Dia da semana	O dia do mês	O mês	O ano	A hora aproximada	[Escore 0-5] ☐☐
➢ Perguntar: Qual é	Local específico	Local genérico	Bairro ou rua próxima	Cidade	Estado	[Escore 0-5] ☐☐

REGISTRO

[Escore 0-3] ☐☐

➢ Diga: "Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir: carro, vaso, tijolo "(Dar um ponto para cada palavra repetida acertadamente na 1ª vez, embora possa repetí-las até três vezes para o aprendizado, se houver erros). Use palavras não relacionadas.

Registre o número de tentativas: .....

ATENÇÃO & CONCENTRAÇÃO

[Escore 0-5] ☐☐

➢ Subtração de setes seriadamente (100-7, 93-7, 86-7, 79-7, 72-7, 65). Considere um ponto para cada resultado correto. Se houver erro, corrija-o e prossiga. Considere correto se o examinando espontaneamente se corrigir.
Pare após 5 subtrações (93, 86, 79, 72, 65): ....

MEMÓRIA - Recordação

[Escore 0-3] ☐☐

➢ Pergunte quais as palavras que o indivíduo acabara de repetir. Dar um ponto para cada.

....

MEMÓRIA - Memória anterógrada

[Escore 0-7] ☐

➢ Diga: " Eu vou lhe dar um nome e um endereço e eu gostaria que você repetisse depois de mim. Nós vamos fazer isso três vezes, assim você terá a possibilidade de aprendê-los. Eu vou lhe perguntar mais tarde."

Pontuar apenas a terceira tentativa:

	1ª Tentativa	2ª Tentativa	3ª Tentativa
Renato Moreira	....	....	....
Rua Bela Vista 73	... .	... .	... .
Santarém	.....	.....	.....
Pará	.....	.....	.....

MEMÓRIA - Memória Retrógrada

[Escore 0-4] ☐

➢ Nome do atual presidente da República .....
➢ Nome do presidente que construiu Brasília .....
➢ Nome do presidente dos EUA .....
➢ Nome do presidente dos EUA que foi assassinado nos anos 60 .....

ATENÇÃO E ORIENTAÇÃO

MEMÓRIA

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

FLUÊNCIA VERBAL – Letra "P" e Animais

➢ **Letras**
Diga: " Eu vou lhe dizer uma letra do alfabeto e eu gostaria que você dissesse o maior número de palavras que puder começando com a letra, mas não diga nomes de pessoas ou lugares. Você está pronto(a) ? Você tem um minuto e a letra é "P".

[Escore 0-7] ☐

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg		
				>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				<2	0
				total	acertos

➢ **Animais**
Diga: "Agora você poderia dizer o maior número de animais que conseguir, começando com qualquer letra?"

[Escore 0-7] ☐

0-15 seg	16-30 seg	31-45 seg	46-60 seg		
				>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				total	acertos

FLUÊNCIA

LINGUAGEM - Compreensão

➢ Mostrar a instrução escrita e pedir ao indivíduo para fazer o que está sendo mandado (não auxilie se ele pedir ajuda ou se só ler a frase sem realizar o comando):

[Escore 0-1] ☐☐

Feche os olhos

➢ Comando :
" Pegue este papel com a mão direita, dobre-o ao meio e coloque -o no chão."
Dar um ponto para cada acerto. Se o indivíduo pedir ajuda no meio da tarefa não dê dicas.

[Escore 0-3] ☐☐

LINGUAGEM - Escrita

➢ Peça ao indivíduo para escrever uma frase: Se não compreender o significado, ajude com: *alguma frase que tenha começo, meio e fim; alguma coisa que aconteceu hoje; alguma coisa que queira dizer.* Para a correção não são considerados erros gramaticais ou ortográficos. Dar um ponto.

[Escore 0-1] ☐☐

LINGUAGEM

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

L I N G U A G E M - Repetição

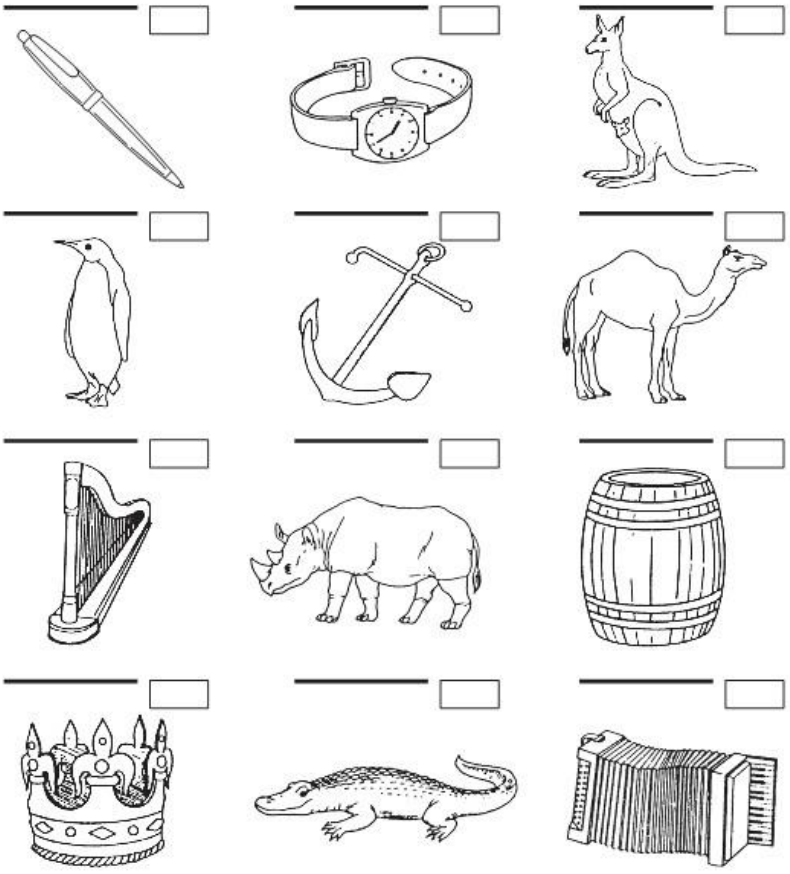
➢ Peça ao indivíduo para repetir: [Escore 0-2]
" hipopótamo" ; "excentricidade"; "ininteligível" ; "estatístico".
Diga uma palavra por vez e peça ao indivíduo para repetir imediatamente depois de você.
Pontue 2, se todas forem corretas; 1, se 3 forem corretas; 0, se 2 ou menos forem corretas.

➢ Peça ao indivíduo que repita: **"Acima, além e abaixo"** [Escore 0-1]

➢ Peça ao indivíduo que repita: **" Nem aqui, nem ali, nem lá"** [Escore 0-1]

L I N G U A G E M - Nomeação

➢ Peça ao indivíduo para nomear as figuras a seguir: [Escore 0-2] caneta + relógio



[Escore 0-10]

L I N G U A G E M - Compreensão

➢ Utilizando as figuras acima, peça ao indivíduo para: [Escore 0-4]

- Apontar para aquela que está associada com a monarquia _____
- Apontar para aquela que é encontrada no Pantanal _____
- Apontar para aquela que é encontrada na Antártica _____
- Apontar para aquela que tem uma relação náutica _____

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

LINGUAGEM - Leitura

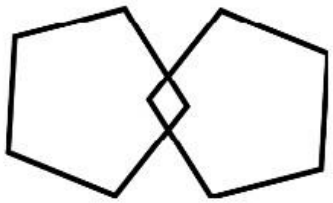
➢ Peça ao indivíduo para ler as seguintes palavras: [Pontuar com 1, se todas estiverem corretas] [Escore 0-1]

táxi
testa
saxofone
fixar
ballet

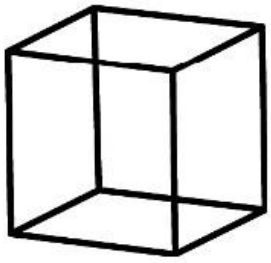
LINGUAGEM

HABILIDADES VISUAIS-ESPACIAIS

➢ **Pentágonos sobrepostos:** Peça ao indivíduo para copiar o desenho e para fazer o melhor possível. [Escore 0-1]



➢ **Cubo**: Peça ao indivíduo para copiar este desenho (para pontuar, veja guia de instruções) [Escore 0-2]



➢ **Relógio:** Peça ao indivíduo para desenhar o mostrador de um relógio com os números dentro e os ponteiros marcando 5:10 h.(para pontuar veja o manual de instruções: círculo = 1; números = 2; ponteiros = 2, se todos corretos) [Escore 0-5]

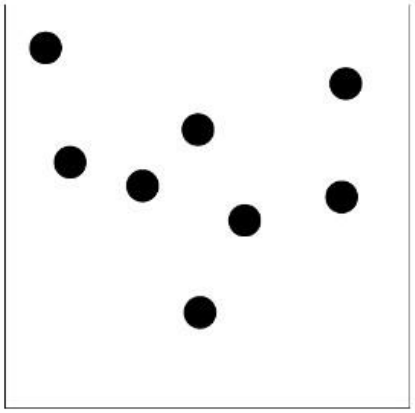
VISUAL - ESPACIAL

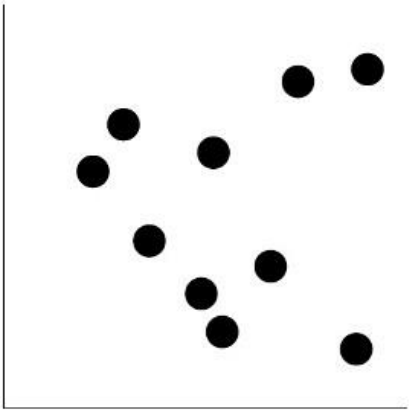
EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

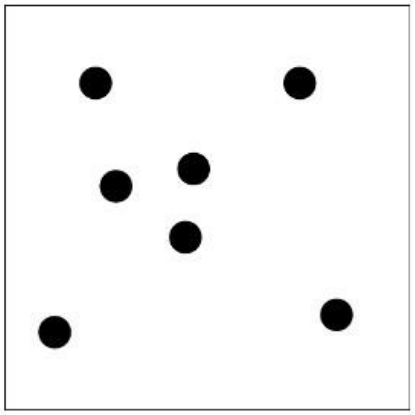
HABILIDADES PERCEPTIVAS

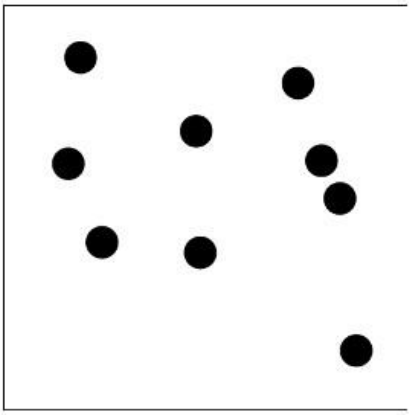
➢ Peça ao indivíduo para contar os pontos sem apontá-los.

[Escore 0-4]







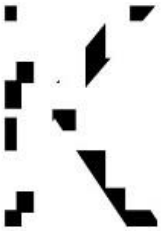
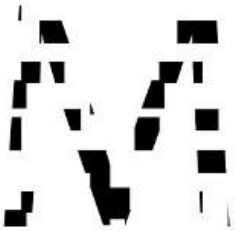


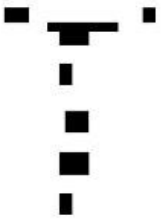
VISUAL - ESPACIAL

EXAME COGNITIVO DE ADDENBROOKE - VERSÃO REVISADA

HABILIDADES PERCEPTIVAS

➢ Peça ao indivíduo para identificar as letras: [Escore 0-4]



VISUAL-ESPACIAL

RECORDAÇÃO & RECONHECIMENTO

➢ Peça " Agora você vai me dizer o que você se lembra daquele nome e endereço que nós repetimos no começo".

Renato Moreira	....	[Escore 0-7]
Rua Bela Vista 73	... .	
Santarém	.....	
Pará	.....	

➢ Este teste deve ser realizado caso o indivíduo não consiga se recordar de um ou mais itens. Se todos os itens forem recordados, salte este teste e pontue 5. Se apenas parte for recordada , assinale os itens lembrados na coluna sombreada do lado direito. A seguir, teste os itens que não foram recordados dizendo "**Bom, eu vou lhe dar algumas dicas: O nome / endereço era X, Y ou Z?**" e assim por diante. Cada item reconhecido vale um ponto que é adicionado aos pontos obtidos pela recordação. [Escore 0-5]

Ricardo Moreira		Renato Moreira		Renato Nogueira		Recordação	
Bela Vida		Boa Vista		Bela Vista		Recordação	
37		73		76		Recordação	
Santana		Santarém		Belém		Recordação	
Pará		Ceará		Paraíba		Recordação	

MEMÓRIA

Escores Gerais

MEEM	/30
ACE-R	/100

Subtotais

Atenção e Orientação	**/18**
Memória	**/26**
Fluência	**/14**
Linguagem	**/26**
Visual-espacial	**/16**

ESCORES

ANEXO 5 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão (HADS)

ANEXO

Escala de Ansiedade e Depressão para Hospital Geral (HAD)

d
o
b
r
a
1

ESCALA DE ANSIEDADE E DEPRESSÃO - HAD*

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na *última semana*.

Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito.

Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

A
3
2
1
0

Eu me sinto tenso ou contraído:
( ) A maior parte do tempo
( ) Boa parte do tempo
( ) De vez em quando
( ) Nunca

D
0
1
2
3

Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
( ) Sim, do mesmo jeito que antes
( ) Não tanto quanto antes
( ) Só um pouco
( ) Já não sinto mais prazer em nada

A
3
2
1
0

Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
( ) Sim, e de um jeito muito forte
( ) Sim, mas não tão forte
( ) Um pouco, mas isso não me preocupa
( ) Não sinto nada disso

D
0
1
2
3

Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
( ) Do mesmo jeito que antes
( ) Atualmente um pouco menos
( ) Atualmente bem menos
( ) Não consigo mais

A
3
2
1
0

Estou com a cabeça cheia de preocupações:
( ) A maior parte do tempo
( ) Boa parte do tempo
( ) De vez em quando
( ) Raramente

D
3
2
1
0

Eu me sinto alegre:
( ) Nunca
( ) Poucas vezes
( ) Muitas vezes
( ) A maior parte do tempo

A
0
1
2
3

Consigo ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
( ) Sim, quase sempre
( ) Muitas vezes
( ) Poucas vezes
( ) Nunca

D
3
2
1
0

Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
( ) Quase sempre
( ) Muitas vezes
( ) De vez em quando
( ) Nunca

A
0
1
2
3

Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
( ) Nunca
( ) De vez em quando
( ) Muitas vezes
( ) Quase sempre

D
3
2
1
0__ Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
( ) Completamente
( ) Não estou mais me cuidando como eu deveria
( ) Talvez não tanto quanto antes
( ) Me cuido do mesmo jeito que antes

A
3
2
1
0 Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
( ) Sim, demais
( ) Bastante
( ) Um pouco
( ) Não me sinto assim

D
0
1
2
3 Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
( ) Do mesmo jeito que antes
( ) Um pouco menos do que antes
( ) Bem menos do que antes
( ) Quase nunca

A
3
2
1
0 De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
( ) A quase todo momento
( ) Várias vezes
( ) De vez em quando
( ) Não sinto isso

D
0
1
2
3 Consigo sentir prazer quando assisto um bom programa de televisão, de rádio, ou quando leio alguma coisa:
( ) Quase sempre
( ) Várias vezes
( ) Poucas vezes
( ) Quase nunca

-A — D —

ANEXO 6 – Teste de Boston para o Diagnóstico das Afasias (itens ordens e material ideacional complexo)

C – Ordens

O paciente deverá realizar as seguintes ordens, pontuando-se cada elemento sublinhado que ele realizar. É permitida uma repetição se solicitada, mas a ordem deve sempre ser repetida totalmente, não segmentada.

1- Feche a mão. ☐
2- Aponte para o teto e depois para o chão. ☐

 # Após dispor sobre a mesa um lápis, relógio e um cartão, nesta ordem.

3- Ponha o lápis acima do cartão, então ponha-o de volta no lugar. ☐
4- Ponha o relógio no outro lado do lápis e vire o papel. ☐
5- Toque cada ombro duas vezes com dois dedos mantendo os olhos ☐ fechados.

☐ Escore total (1 pto. p/ cada item correto)

D- Material Ideacional Complexo

A única resposta requisitada é concordar ou discordar. Ambas questões "a" e "b" para cada item numerado devem ser respondidas corretamente para receber crédito de 1 ponto. Uma repetição para cada questão é permitida. (Leia primeiro a coluna A depois a B).

Pergunta A		Resposta A	Pergunta B		Resposta B	Se A + B corretos = 1 pto
Uma rolha de cortiça afunda na água?	1 a		Uma pedra afunda na água?	1 b		
Um martelo é bom para cortar madeira?	2 a		Você pode usar um martelo para bater pregos?	2 b		
Dois quilos de farinha pesam mais do que um?	3 a		Um quilo de farinha é mais pesado do que dois?	3 b		
A água atravessa um bom par de galochas?	4 a		Um bom par de galochas impede a entrada da água?	4 b		

Vou ler uma pequena história e depois vou fazer algumas perguntas sobre ela. Você está pronto? *(Leia com velocidade normal)*

Sr. João tinha que ir para o Paraná visitar seu irmão. Como estava com pressa, ele decidiu pegar um avião. Sua esposa levou-o ao aeroporto, mas no caminho, o pneu furou. Graças à ajuda de um motorista de taxi que passava, eles chegaram ao aeroporto a tempo de pegar o avião.

Pergunta A		Resposta A	Pergunta B		Resposta B	Se A + B corretos = 1 pto
O Sr. João perdeu o avião?	5 a		Ele chegou no aeroporto a tempo?	5 b		
O Sr. João estava indo para o Paraná?	6 a		Ele estava vindo do Paraná?	6 b		

Vou ler um outro parágrafo. Você está pronto?

A mãe pediu certa vez à sua filhinha que desse um pulo à mercearia para comprar uma lata de óleo, uma dúzia de ovos e meio quilo de açúcar. Não vá se esquecer nem fazer confusão. A menina foi à mercearia e pelo caminho ia repetindo em voz alta as coisas que tinha de comprar. Quando chegou à mercearia ela pediu ao vendedor:

- Dê-me uma lata de óleo, meio quilo de ovos e uma dúzia de açúcar.
- Não é possível! Quanto você trouxe?
- Ah! Esqueci o dinheiro. Logo agora que eu tinha me lembrado de tudo o que precisava comprar.

Pergunta A		Resposta A	Pergunta B		Resposta B	Se A + B corretos = 1 pto
A mãe foi até a mercearia?	7 a		A menina levou o dinheiro para comprar os alimentos?	7 b		
A mãe pediu para a menina ir até a mercearia?	8 a		A menina esqueceu o dinheiro?	8 b		

Vou ler um outro parágrafo. Você está pronto?

Carlos bateu à porta de uma casa grande para pedir dinheiro para dar aos pobres.

Um moço atendeu e Carlos pediu-lhe para dizer ao dono da casa que estava precisando de dinheiro para dar aos necessitados. O moço entrou em casa e voltou logo depois dizendo que o dono da casa havia saído. Então, diga-lhe um conselho: "quando sair não deve deixar a cara na janela porque alguém pode roubá-la".

Pergunta A		Resposta A	Pergunta B		Resposta B	Se A + B corretos = 1 pto
Carlos queria dinheiro?	9 a		Carlos só queria conversar um pouco?	9 b		
Foi o dono da casa que atendeu à porta?	10a		O dono da casa não quis atender à porta?	10 b		

Vou ler mais um parágrafo. Ouça com atenção.

O filhote de leão nasce com um profundo instinto de caça. Um filhote anda na ponta dos pés e avança com a mesma violência e entusiasmo exibido por um gatinho. Durante o ano e meio de seu aprendizado, esta brincadeira transforma-se numa técnica de caçada e homicídio. A agilidade vem de longa prática, imitação de leões mais velhos e obediência aos rugidos de advertência de sua mãe.

Pergunta A		Resposta A	Pergunta B		Resposta B	Se A + B corretos = 1 pto
Este parágrafo conta como os leões aprendem a caçar?	11a		Diz como caçar leões?	11 b		
Este parágrafo diz que os leões são matadores ágeis no momento em que eles nascem?	12a		Diz que os leões precisam de prática antes de matarem suas presas?			

Escore total [ ] (de 1 a 12)

ANEXO 7 – Token Test (versão reduzida)

Círculo grande vermelho	Círculo grande preto	Círculo grande amarelo	Círculo grande branco	Círculo grande verde
Quadrado grande preto	Quadrado grande vermelho	Quadrado grande branco	Quadrado grande verde	Quadrado grande amarelo
Círculo pequeno branco	Círculo pequeno preto	Círculo pequeno amarelo	Círculo pequeno vermelho	Círculo pequeno verde
Quadrado pequeno amarelo	Quadrado pequeno verde	Quadrado pequeno vermelho	Quadrado pequeno preto	Quadrado pequeno branco

Parte 1 (TODAS as peças)

1 Toque em um círculo.
2 Toque em um quadrado
3 Toque uma peça amarela
4 Toque uma peça vermelha
5 Toque uma preta
6 Toque uma verde
7 Toque uma branca

Parte 2 (somente PEÇAS GRANDES)

8 Toque o quadrado amarelo
9 Toque o círculo preto
10 Toque o círculo verde
11 Toque o quadrado branco

Parte 3 (TODAS as peças)

12 Toque o círculo branco pequeno
13 Toque o quadrado amarelo grande
14 Toque o quadrado verde grande
15 Toque o círculo preto pequeno

Parte 4 (somente PEÇAS GRANDES)

16 Toque o círculo vermelho e o quadrado verde
17 Toque o quadrado amarelo e o quadrado preto
18 Toque o quadrado branco e o círculo verde
19 Toque o círculo branco e o círculo vermelho

Parte 5 (TODAS as peças)

20 Toque o círculo branco grande e o quadrado verde pequeno
21 Toque o círculo preto pequeno e o quadrado amarelo grande
22 Toque o quadrado verde grande e o quadrado vermelho grande
23 Toque o quadrado branco grande e o círculo verde pequeno

Parte 6 (somente PEÇAS GRANDES)

24 Ponha o círculo vermelho em cima do quadrado verde
25 Toque o círculo preto com o quadrado vermelho
26 Toque o círculo preto e o quadrado vermelho
27 Toque o círculo preto ou o quadrado vermelho
28 Ponha o quadrado verde longe do quadrado amarelo
29 Se existir um círculo azul, toque o círculo vermelho
30 Ponha o quadrado verde perto do círculo vermelho
31 Toque os quadrados devagar e os círculos depressa
32 Ponha o círculo vermelho entre o quadrado amarelo e o quadrado verde
33 Toque todos os círculos, menos o verde
34 Toque o círculo vermelho. Não! O quadrado branco
35 Em vez do quadrado branco, toque o círculo amarelo
36 Além do círculo amarelo, toque o círculo preto

TOTAL

ANEXO 8 – Teste de Boston para o Diagnóstico das Afasias (item expressão oral e Boston Naming)

III – EXPRESSÃO ORAL

A- Agilidade Oral

1- Agilidade não verbal:				2- Agilidade verbal:			
Ação solicitada	Repetições em 5": 2 pts	Repetições em 5": 1 pto	Pontuação	Palavra Testada (cartão 4)	Repetições em 5": 2 pts	Repetições em 5": 1 pto	Pontuação
a- Franzir os lábios, relaxar	8	4-7		g- vovó-vovó	9	3-8	
b- Abrir e fechar a boca	10	6-9		h- tic-tac	6	2-5	
c- Retrai os lábios	8	4-7		i- pula-pula	5	2-4	
d- Língua tocando os cantos da boca	8	4-7		j- saúde-saúde	9	3-8	
e- Protruir e retrair a língua	8	4-7		k- Filomena	7	3-6	
f- Elevar e abaixar a língua tocando os dentes	7	3-6		l- ponta-direita	5	2-4	
				m- lagartixa	7	3-6	

42. Escore Total: (a-f) _____/12 (g-m) _____/14

B- Seqüências Automatizadas

O paciente deve recitar cada uma das 4 séries seguintes, recebendo auxílio com a primeira palavra, se necessário. Ofereça maior assistência quando necessário, mas interrompa a série quando o paciente falhar com 4 palavras sucessivas. Registre o auxílio oferecido, circulando a palavra e faça uma cruz nas palavras omitidas pelo paciente. Conceda 0, 1 ou 2 pontos, conforme indicado.

	1 pto	2 ptos (todas)	Parafasias
1. Dias da Semana Domingo, segunda, terça, quarta, quinta, sexta, sábado	4 cons		
2. Meses do ano Jan, fev, mar, abr, mai, jun, jul, ago, set, out, nov, dez	5 cons		
3. Contar até 21 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21	8 cons		
4. Alfabeto a,b,c,d,e,f,g,h,i,j,k,l,m,n,o,p,q,r,s,t,u,v,w,x,y,z	7 cons		

43. Escore Total: _____/8

D- Repetição de Palavras

O paciente deve repetir cada uma das seguintes palavras. Pode haver uma repetição do estímulo quando for de auxílio ao paciente ou quando este solicitar. Para o crédito, todas as sílabas devem estar na ordem apropriada, embora sejam permitidas distorções de sons individuais estabelece-se que estejam de acordo com as dificuldades gerais de articulação do paciente e que a palavra seja reconhecida.

Palavra	Acerto / Erro	Transcrição	A	P
Marrom				
Cadeira				
Que				
Rede				
Roxo				
W				
Quinze				
1776				
Enfatizar				
Católico Apostólico				

44. Escore Total: _____/10

E- Repetição de Frases

O paciente deve repetir as seguintes frases. Alternar entre as colunas 1 e 2. É permitida uma única repetição da frase inteira sem perda do crédito, se o paciente solicitar.

1- Alta Freqüência	Resposta	A	P	2- Baixa Freqüência	Resposta	A	P
Você sabe como fazer				O reservatório vaza			
Já para a cama				O jiló é amargo			
Eu fui do trabalho para casa				O espião voou para China			
Você não deveria dizer a ela				Tire a tampa da lata			
Vá em frente e faça o que for possível				A gravata italiana tinha um raro estampado			
Perto da mesa na sala de jantar				A andorinha do telhado comeu um verme gordo			
Ontem eles ouviram, no rádio, falar sobre ladrões				O argumento final do advogado convenceu-o			
Eu parei em frente à sua porta e toquei a campainha				O fantasma desapareceu na neblina da mata escura			

AF: _____/8 **BF: _____/8**

45. Escore Total: _____/16

F- Leitura de Palavras

O paciente deve ler as palavras, uma por vez, no cartão número 5. Confirmar o tempo de espera entre você apontar a palavra e a resposta adequada do paciente. Ajude se for solicitado, mas não dê crédito para respostas obtidas com auxílio.

Pontuação: tempo aproximado para resposta: 0-3" 3 pontos; 3-10" 2 pontos; 10 a 30" 1 ponto; falha 0 ponto

Palavra a ser lida	Tempo	A	P	Resposta
cadeira				
Círculo				
Rede				
Triângulo				
Quinze				
Roxo				
Setecentos e vinte e um				
Pingando				
Marrom				
Fumando				

46. Escore Total: _____/30

G- Denominação (entrada auditiva + pista semântica)
O paciente deverá fornecer respostas com uma palavra requerida pelos estímulos – perguntas. Certificar-se do tempo de espera.

Pontuação: tempo aproximado para resposta: 0-3" 3 pontos; 3-10" 2 pontos; 10 a 30" 1 ponto; falha 0 ponto

Pergunta	Tempo	Resposta	A	P
Onde nós vemos as horas?				
O que você faz com uma navalha?				
O que você faz com sabão?				
O que você faz com um lápis?				
De que cor é a grama?				
Com o que acendemos um cigarro?				
Quantas coisas temos em uma dúzia?				
De que cor é o carvão?				
Onde você vai para comprar remédio?				

47. Escore Total: _____/27

I- Denominação de Animais

48. Escore Total: _____

J- Leitura Oral de Sentenças
O paciente deve ler em voz alta as sentenças dos cartões 6 e 7. Indicar através de marcação no registro qualquer auxílio oferecido, omissões, substituições, etc. Um ponto é creditado para cada sentença completamente correta.

Pontuação: Correta: 1 ponto Falha: 0 ponto

Sentença a ser lida (cartões 6 e 7)	Resposta
Você sabe como fazer	
Já para a cama	
Eu fui do trabalho para casa	
Perto da mesa na sala de jantar	
Ontem, eles ouviram, no rádio, falar sobre ladrões	
O jiló é amargo	
O espião voou para a China	
A andorinha do telhado comeu um verme gordo	
O argumento final do advogado convenceu-o	
O fantasma desapareceu na neblina da mata escura	

49. Escore Total: _____/10

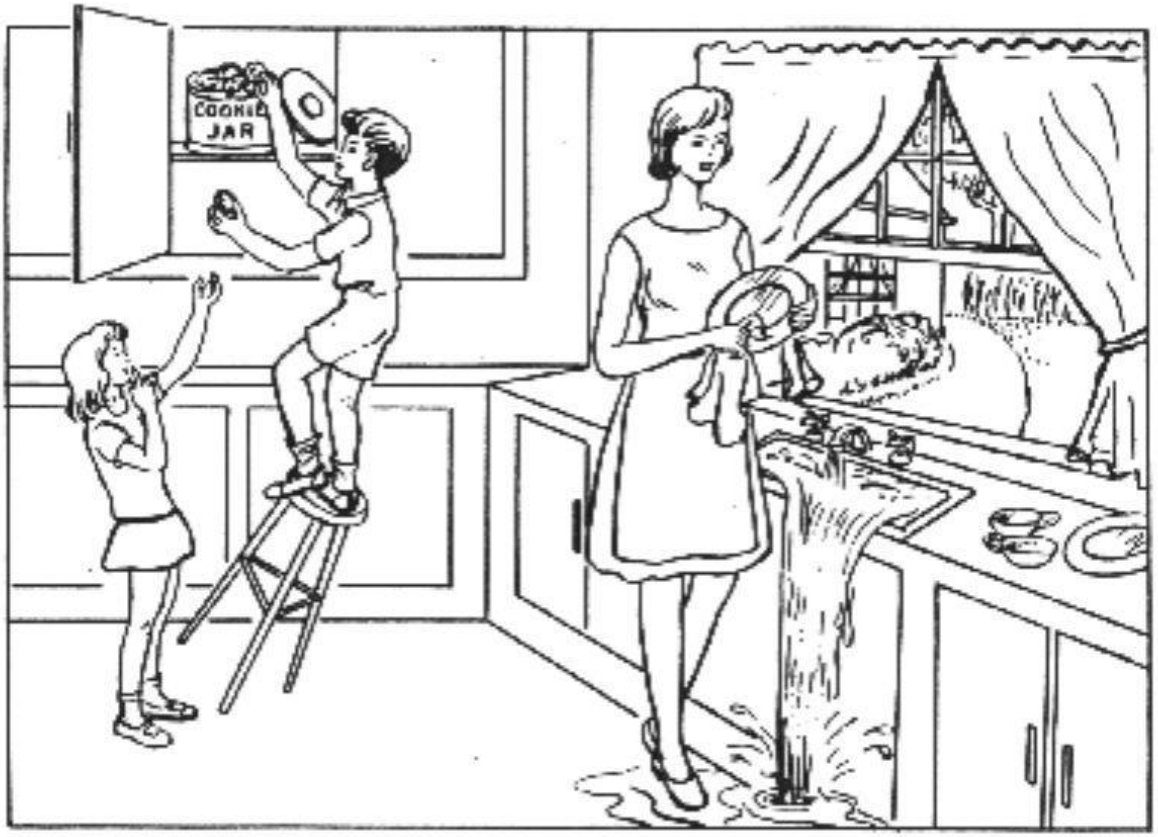
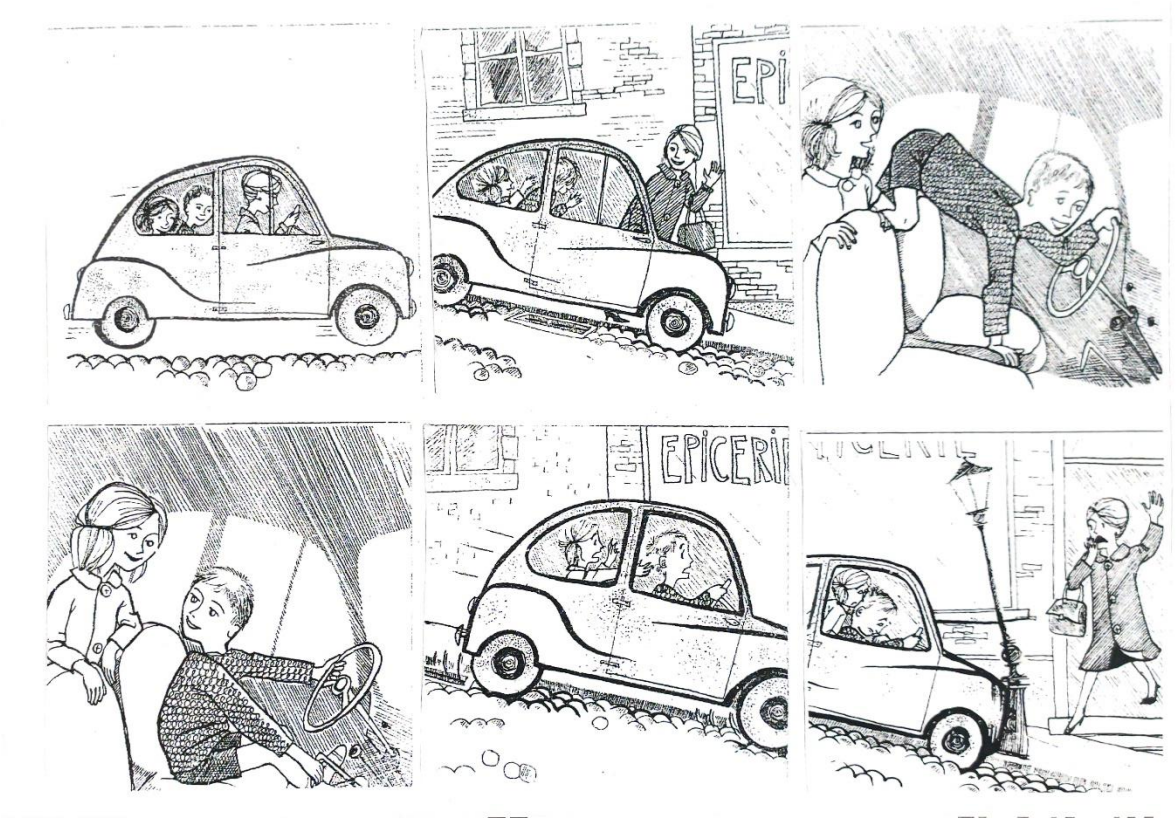
Boston Naming

Figura (pista semântica)	Resp. correta s/ pistas	Lat. (s)	PS		PF	
			C	E	C	E
1 – cama (um móvel)						
2 – árvore (algo que cresce na terra)						
3 – lápis (usado para escrever)						
4 – casa (espécie de construção)						
5 – apito (usado para soprar)						
6 – tesoura (usado para cortar)						
7 – pente (usado para endireitar o cabelo)						
8 – flores (crescem no jardim)						
9 – serrote (usado pelos marceneiros)						
10 - escova de dentes (usado na boca)						
11 – helicóptero (usado para viagens aéreas)						
12 – vassoura (usado para limpar)						
13 – polvo (animal do mar)						
14 – cogumelo (algo para comer)						
15 – cabide (encontra-se no guarda-roupas)						
16 – cadeira de rodas (encontra-se no hospital)						
17 – camelo (animal)						
18- máscara (parte de um fantasma)						
19 – rosca (algo para comer)						
20 – banco (usa-se para sentar)						
21 – raquete (usado para esportes)						
22 – caracol (um animal)						
23 – vulcão (uma espécie de montanha)						
24 – cavalo –marinho (animal do mar)						
25 – dardo (você joga)						
26 - canoa (usada na água)						
27 – globo (uma espécie de mapa)						
28 – guirlanda (usa-se na decoração do natal)						
29 – castor (um animal)						
30 – gaita (instrumento musical)						
31 - rinoceronte (um animal)						
32 – semente (vem da árvore)						
33 – iglu (tipo de casa)						
34 – perna de pau (usa-se para ficar mais alto)						
35 – dominós (um jogo)						
36 – cactos (algo que cresce no deserto)						
37 – escada rolante (você sobe por ela)						
38 – harpa (um instrumento musical)						
39 – rede (você descansa nela)						
40 – aldrava (está na porta)						
41 – pelicano (uma ave)						

42 – estetoscópio (usado por médicos e enfermeiros)						
Figura	Resp. correta s/ pistas	Lat. (s)	PS		PF	
			C	E	C	E
43 – pirâmide (encontra-se no Egito)						
44 – focinheira (usa-se nos cachorros)						
45 – unicórnio (um animal mítico)						
46 – funil (usado para derramar líquido de um)						
47 – acordeon (um instrumento musical)						
48 – laço (usado para enforcar)						
49 – aspargos (algo de comer)						
50 – compasso (para desenhar)						
51 – tranca (parte de uma porta)						
52 – tripé (fotógrafos usam)						
53 – pergaminho (um documento)						
54 – pinça (um utensílio)						
55 – esfinge (encontrada no Egito)						
56 – canga (usada em animais de fazenda)						
57 – treliça (usada no jardim)						
58 – palheta (os artistas usam)						
59 – transferidor (para medir ângulos)						
60 – ábaco (usado para contas)						

Resumo dos Escores	**Resp. correta s/ pistas**	**Resp. c/ pistas semânticas**	**Resp. c/ pistas fonêmicas**
Total de respostas corretas			

ANEXO 9 – Figura do roubo dos biscoitos



ANEXO 10 – Estímulo visual para o teste de sequência lógica