



CATOLICA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE E ENFERMAGEM

LISBOA · PORTO

A Influência da Reserva Cognitiva no Desempenho Cognitivo em Indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica:

Uma Revisão Sistemática

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de mestre em
Neuropsicologia

Por

Beatriz Xavier de Castro Villas Bôas

Lisboa, 2024



CATOLICA
FACULDADE DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE E ENFERMAGEM

LISBOA · PORTO

A Influência da Reserva Cognitiva no Desempenho Cognitivo em Indivíduos com Esclerose Lateral Amiotrófica:

Uma Revisão Sistemática

Exploring the Impact of Cognitive Reserve on Cognitive Outcomes In
Amyotrophic Lateral Sclerosis:

A Systematic Review

Dissertação apresentada à Universidade Católica Portuguesa para
obtenção do grau de mestre em
Neuropsicologia

Por

Beatriz Xavier de Castro Villas Bôas

sob a Orientação de Professora Doutora Maria Vânia Silva Nunes

Lisboa, 2024

RESUMO

Introdução Tradicionalmente, a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é vista como uma Doença do Neurónio Motor (DNM) com impacto principalmente no sistema motor, como o próprio nome indica. No entanto, descobertas recentes têm vindo a desfiar esta visão, revelando que os défices cognitivos são uma característica significativa desta doença. O conceito da Reserva Cognitiva (RC), que se refere à resiliência do cérebro para lidar com danos neuropatológicos, tem vindo a ser explorado em várias condições neurológicas, neuro degenerativas e não só, e a ELA não é exceção. Porém, uma Revisão Sistemática (RS) deste conceito nesta população nunca foi realizada. Assim o presente trabalho tem como objetivo rever sistematicamente a literatura relativa ao impacto da RC no funcionamento cognitivo de indivíduos com ELA.

Metodologia Realizou-se uma RS da literatura que seguiu a metodologia definida pelo *PRISMA guidelines*. Foi efetuada uma pesquisa de literatura em revistas científicas de estudos publicados nas bases de dados *PubMed*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*, *Psychology & Behavioral Sciences Collection*, *Cochrane Library*, *Web of Science Core Collection* até maio de 2024, tendo posteriormente sido adicionado um estudo de agosto relevante para a RS.

Resultados Foram selecionados e analisados dezasseis estudos publicados entre 1996 e 2024. A análise dos estudos incluídos na RS permite constatar que a RC tem um efeito positivo sobre o estado cognitivo de indivíduos com ELA, sendo que maiores níveis de RC, ou *proxies* de RC, estão associados a menores défices cognitivos nestes indivíduos e a um melhor prognóstico da doença. Para além disto, evidenciou-se um papel positivo da RC consoante o tipo de ELA, sendo no fenótipo bulbar que a RC apresenta maior benefício.

Conclusões Apesar de ser necessária mais investigação para uma melhor compreensão do impacto da RC na cognição dos indivíduos com ELA, pode-se concluir que a RC tem influência na proteção do estado cognitivo na ELA. Estes resultados suportam o papel da RC no estado cognitivo nestes doentes, o que fornece informação relevante face ao prognóstico dos pacientes, e promove uma melhor tomada de decisão relativamente à abordagem dos planos de reabilitação.

PALAVRAS-CHAVE esclerose lateral amiotrófica; reserva cognitiva; cognição; estado cognitivo

ABSTRACT

Introduction Traditionally, Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is seen as a Motor Neuron Disease (MND) with an impact mainly on the motor system, as the name implies. However, recent discoveries have been unraveling this view, revealing that cognitive deficits are a significant feature of this disease. The concept of Cognitive Reserve (CR), which refers to brain's resilience to deal with neuropathological damage, has been explored in various neurological conditions, neurodegenerative and others, and ALS is no exception. However, a Systematic Review (SR) of this concept in this population has never been carried out. The aim of this paper is to systematically review the literature on the impact of CR on cognitive functioning in individuals with ALS.

Methodology SR was carried out following the methodology defined by the PRISMA guidelines. A literature search was carried out in scientific journals of studies published in PubMed, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), Psychology & Behavioral Sciences Collection, Cochrane Library, Web of Science Core Collection, until May 2023, after which an August study relevant to the SR was added.

Results Sixteen studies published between 1996 and 2024 were selected and analyzed. The analysis of the studies included in the SR shows that CR has a positive effect on the cognitive status of individuals with ALS, with higher levels of CR being associated with lower cognitive deficits in these individuals and a better prognosis of the disease. In addition, a positive role for CR was found depending on the type of ALS, with the bulbar phenotype showing the greatest benefit from CR.

Conclusions Although more research is needed to better understand the impact of CR on cognition, it can be concluded that CR has an influence on protecting cognitive status in ALS. These results support the role of CR in cognitive status in these patients, which provides relevant information regarding patient prognosis and promotes better decision-making regarding the approach to rehabilitation plans.

KEYWORDS amyotrophic lateral sclerosis; cognitive reserve; cognition; cognitive function

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar a minha gratidão à minha Supervisora, Professora Doutora Maria Vânia Silva Nunes, pela orientação, apoio e feedback ao longo das etapas mais cruciais desta investigação. A sua experiência e incentivo foram fundamentais para a direção e a qualidade deste trabalho.

Estou igualmente grata aos meus colegas, cujas discussões e partilhas construtivas contribuíram significativamente para a melhoria do meu trabalho. O ambiente colaborativo que criámos tornou esta jornada enriquecedora e gratificante.

À minha mãe e irmão, devo um agradecimento especial pela compreensão, paciência e motivação ao longo deste ano.

Ao Sebastião, agradeço todo o apoio, carinho e inspiração.

LISTA DE SIGLAS

AAN	Academia Americana de Neurologia
ACE III	<i>Addenbrooke's cognitive examination III</i>
ACE-R	<i>Addenbrooke's cognitive examination revised</i>
ALS-FTD-Q	<i>ALS Frontotemporal degeneration questionnaire</i>
ANART	<i>American version of the national adult reading test</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BNT	<i>Boston Naming Test</i>
BRC	<i>Brain Reserve Capacity</i>
CINAHL	<i>Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature</i>
CRIq	<i>Cognitive Reserve Index questionnaire</i>
CVLT	<i>California verbal learning test</i>
CWIT	<i>Colour-Word Interference Test</i>
DA	Doença de Alzheimer
DFT	Demência Fronto Temporal
DNM	Doença do Neurónio Motor
DP	Doença de Parkinson
ECAS	<i>Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen</i>
ELA	Esclerose Lateral Amiotrófica
ESD	<i>Extended Scale for Dementia</i>
EUA	Estados Unidos da América
FAB	<i>Frontal Assessment Battery</i>
FBI	<i>Frontal Behavioral Inventory</i>
FESN	Federação Europeia de Sociedades Neurológicas
LCA	Lesão Cerebral Adquirida

MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
QI	Quociente de Inteligência
RAVLT	<i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i>
RC	Reserva Cognitiva
RCe	Reserva Cerebral
RM	Reserva Motora
RMET	<i>Reading the Mind in the Eyes Test</i>
ROCF	<i>Rey-Osterrieth Complex Figure Test</i>
RS	Revisão Sistemática
TMT	<i>Trail Making Test</i>
ToM	<i>Theory of Mind</i>
WAIS	<i>Weschler Adult Intelligence Scale</i>
WCST	<i>Wisconsin Card Sorting Test</i>
WMS	<i>Weschler Memory Scale</i>

ÍNDICE

I - INTRODUÇÃO.....	1
II - ENQUADRAMENTO TEÓRICO	3
1. RESERVA - CONCEITO	3
1.1. Modelo Passivo - Reserva Cerebral	3
1.2. Modelos Ativos - Reserva Cognitiva e Compensação	4
1.3. <i>Proxies</i> de RC.....	6
1.4. Os Efeitos da Reserva	9
2. ELA – DOENÇA DO NEURÓNIO MOTOR	11
2.1. Definição e Terminologia.....	11
2.2. Apresentação Clínica e Genética.....	12
2.3. Epidemiologia da ELA.....	14
2.4. Etiologia e Tratamento	15
3. RELAÇÃO ENTRE COGNIÇÃO E ELA	16
3.1. O Estado Cognitivo na ELA.....	16
3.2. O Efeito do Estado Cognitivo na Progressão de ELA	18
III - METODOLOGIA.....	21
1.1. Caracterização do Estudo	21
1.2. Questão de Investigação e Objetivos	21
1.3. Critérios de Seleção de Estudos	22
1.4. Estratégia de Pesquisa	22
1.5. Procedimento de Seleção de Estudos	27
1.6. Extração de Dados.....	28
1.7. Análise de Qualidade	28
IV - RESULTADOS.....	29
V - DISCUSSÃO	48
VI - CONCLUSÃO	57
VII - REFERÊNCIAS.....	59
VIII - ANEXO	68

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia PEO	21
Tabela 2. Esquema RS.....	30
Tabela 3. Características dos Estudos Incluídos.....	33
Tabela 4. Dados dos estudos incluídos na RS	47

I - Introdução

A esclerose lateral amiotrófica (ELA) é uma doença progressiva caracterizada pela degeneração dos neurónios motores superiores e inferiores. Pela sua devastação clara a nível motor, em que os indivíduos que sofrem desta rapidamente ficam com a sua funcionalidade severamente afetada, esta doença está classificada como uma doença do neurónio motor (Harrison & Owen, 2002). No entanto, com o avançar da investigação, tornou-se evidente que a doença não afeta apenas os neurónios motores do cérebro, mas também o funcionamento cognitivo e comportamental, sendo hoje reconhecida como um distúrbio multi sistémico (Xu & Yuan, 2021).

A ELA, considerada clássica, tem dois tipos de apresentação clínica: a ELA espinal, que afeta cerca de dois terços dos pacientes, e a ELA bulbar que se manifesta em cerca de um terço dos pacientes (Masrori & Van Damme, 2020). Esta última, é considerada a forma mais devastadora da doença, pois leva a um rápido declínio funcional, motor e cognitivo (Shellikeri et al., 2017). A disfunção cognitiva associada à doença é heterogénea, porém, o indício de maior disfunção é a nível das funções executivas, fluência verbal, linguagem e cognição social, tal como é avaliado pelo *Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen* (ECAS), instrumento de rastreio cognitivo criado para ultrapassar o constrangimento motor destes indivíduos. Para além disto, há evidência que indica que a ELA sobrepõe-se patológica, genética e clinicamente à Demência Fronto Temporal (DFT), o que sugere a existência do transtorno do espectro frontotemporal (ELA-DFT) (Huynh et al., 2020).

Tendo isto em conta, o impacto que a ELA terá no indivíduo irá depender das particularidades individuais neuroanatômicas, fisiológicas, e das características pessoais prévias à lesão, levando ao conceito de Reserva Cognitiva (RC). Este conceito, medido através de medidas indiretas, os *proxies*, como o nível educacional, a ocupação profissional e as atividades de lazer, refere-se à capacidade de otimizar ou maximizar o desempenho de diferentes redes cerebrais perante uma patologia (Stern et al., 2019), sendo equiparável a um *software* no sentido em que, através desta, é possível utilizar paradigmas cognitivos alternativos para resolver um problema quando a abordagem principal não está operacional (Stern et al., 2019; Stern et al., 2002). A RC é considerada

pertinente para investigar as respostas adaptativas do cérebro face a adversidades o que permite uma melhor compreensão da variabilidade da performance de cada indivíduo.

Considerando o impacto cognitivo da ELA, a sua atual consideração como uma doença multi sistémica e a sua sobreposição com a variante da DFT, e, simultaneamente a abrangência crescente do constructo de RC a diferentes patologias e alterações do sistema nervoso, torna-se pertinente explorar e sistematizar a informação presente na literatura relativa ao potencial efeito protetor da RC no estado cognitivo na ELA. Para este efeito, uma pesquisa preliminar realizada na *Cochrane Library*, PROSPERO, *PubMed* e *Scopus*, revelou que não existe nenhuma revisão de literatura, publicada ou a ser realizada, sobre a influência da RC no estado cognitivo em indivíduos com ELA. Posto isto, decidiu-se realizar uma Revisão Sistemática (RS), orientada pela metodologia do PRISMA *guidelines* (Page et al., 2020).

II - Enquadramento teórico

1. Reserva - Conceito

Existem diferenças individuais marcadas na resposta perante uma doença, alguns indivíduos apresentam uma deterioração cognitiva evidente, enquanto outros mantêm o seu desempenho cognitivo até ao fim da vida. São vários os fatores que determinam a forma como cada um responde às consequências de uma determinada patologia, sendo que algumas pessoas demonstram ser mais resilientes do que outras aos efeitos prejudiciais e às alterações patológicas associadas. No final da década de 1960, surgiu o conceito de resiliência individual após cientistas terem observado diferenças entre o nível da patologia e o desempenho cognitivo. Estas descobertas, combinadas com várias observações de neuro imagem de pacientes com demência, levaram à hipótese de que alguns indivíduos retêm uma reserva, podendo esta ser conceptualizada em processos passivos e ativos, que lhes permite resistir cognitivamente ao ataque a que o cérebro é sujeito perante uma doença que acarreta neuropatologia (Stern et al., 2019).

1.1. Modelo Passivo - Reserva Cerebral

A reserva cerebral (RCe), modelo de reserva passiva, é um recurso neuro anatómico que através das estruturas cerebrais permite ao cérebro ser capaz de proporcionar uma capacidade de defesa para manter a função cognitiva, apesar da perda substancial neuronal. Este conceito cresceu da investigação *post-mortem* realizada em indivíduos com Doença de Alzheimer (DA). Quanto maior o volume cerebral e maior o número de neurónios presentes, menor a perda dos mesmos, ou seja, maior reserva (Katzman et al., 1988) . O modelo de Satz (1993), denominado de *threshold model*, é um dos modelos passivos melhor articulados. Este modelo consiste no constructo “*brain reserve capacity*” (BRC), que reconhece haver diferenças individuais neste constructo através de um limiar crítico de BRC, no qual quando ultrapassado, surgem os sintomas clínicos. Dois indivíduos, com níveis diferentes de BRC, quando perante uma lesão, terão manifestações clínicas diferentes, sendo a situação mais favorável à do sujeito com maior nível de BRC. De outra forma, mais BRC pode ser considerado um fator de proteção para um indivíduo que a possua, enquanto que um menor nível de BRC traduz-se numa maior vulnerabilidade (Stern, 2002).

A BRC é um constructo hipotético, no entanto, pode ser operacionalizada e medida através do tamanho geral do encéfalo ou através das relações anatómicas e funcionais específicas, ou através da manifestação de patologia, por exemplo, o número de corpos de *Lewy* (Satz, 1993). Apesar da RCe ser um constructo fixo, a manutenção cerebral pode potencializá-la. Este conceito consiste em demonstrar que um certo historial genético, exposição ambiental e estilo de vida resultam num cérebro mais saudável. Isto traduz-se numa menor perda de volume cerebral, menor aglomeração de alterações cerebrais microvasculares e menor acumulação de proteínas tóxicas (Stern et al., 2020).

1.2. Modelos Ativos - Reserva Cognitiva e Compensação

A reserva cognitiva (RC), modelo de reserva ativa, explica que as competências e capacidades cognitivas adquiridas antes do início da deterioração neuronal servem como proteção contra a perda da função. Segundo Stern (2002), existem dois modelos de reserva ativa relevantes, sendo a primeira a RC. De forma sucinta, consiste no recrutamento de redes cerebrais ou paradigmas cognitivos que são menos suscetíveis a alterações e é um processo utilizado por indivíduos saudáveis quando lidam com tarefas exigentes. O segundo é a compensação, em que são solicitadas estruturas e redes cerebrais que não seriam normalmente utilizadas por indivíduos saudáveis como forma de compensar as alterações cerebrais.

A definição proposta de RC é a capacidade de otimizar ou maximizar o desempenho através do recrutamento de diferentes redes cerebrais, que se refletem no uso de estratégias cognitivas alternativas. Uma vez que este processo é considerado uma resposta normal perante tarefas mais exigentes, é de se esperar que a RC esteja presente tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com algum tipo de patologia cerebral. Fundamentalmente, um sujeito que utilize redes cerebrais de forma mais eficiente, ou que seja capaz de invocar estratégias cognitivas em resposta a uma maior demanda, tem um maior nível de RC (Stern et al., 2019).

Enquanto que no modelo de reserva passiva a capacidade da reserva consiste em sinapses adicionais ou num maior número de redes neuronais, a RC seria equiparável a um *software* no sentido em que, através desta, é possível utilizar paradigmas cognitivos alternativos para resolver um problema quando a abordagem principal não está

operacional. Tendo em conta este conceito, dois indivíduos que tenham o mesmo nível de BRC, se um deles tiver um maior nível de RC isto irá traduzir-se em mecanismos mais eficientes de processamento, ou seja, a hipótese da RC tem como principal foco o que resta e não o que já foi perdido. Enquanto que o modelo ativo implica uma variabilidade anatómica a nível das redes neuronais, o modelo passivo implica a diferença da quantidade de substrato neuronal disponível (Stern et al., 2019; Stern et al., 2002).

Por outro lado, a compensação é designada como o mecanismo adaptativo do cérebro para funcionar perante a disfunção, é a resposta face ao dano cerebral. A distinção deste conceito emergiu devido a estudos de imagem funcional que compararam a ativação relacionada a tarefas específicas em indivíduos com lesão e sem lesão. Face a uma ativação mais extensa e marcada dos pacientes com DA comparativamente a indivíduos saudáveis, os autores interpretaram esta evidência como compensatória perante a DA. Isto é, como a doença danificou a capacidade de mediar as tarefas através das mesmas redes neuronais utilizadas pelo grupo de controlo, os doentes com DA compensaram ao recrutar outras áreas durante a tarefa. A diferença aqui face à RC é que esta está mais associada à resiliência do cérebro para resistir ou atrasar o declínio cognitivo, enquanto que a compensação é a resposta adaptativa do cérebro já perante o défice. Se a compensação representa uma mudança que é induzida pelo dano cerebral, então torna-se relevante fazer a distinção relativamente à RC (Stern et al., 2019; Scarmeas et al., 2001). Compreender se certas respostas cerebrais são parte do comportamento normal do cérebro ou se ocorrem devido à presença de patologia é fundamental para interpretar adequadamente os resultados de estudos que comparam grupos com e sem patologia.

Todos os conceitos descritos são cruciais para perceber como o cérebro lida com o envelhecimento, com uma doença, ou com uma lesão. É importante destacar que estes dois modelos não são mutuamente exclusivos, tanto o modelo ativo como passivo podem ser modulados por vários fatores psicossociais, como a escolaridade e a qualidade do sono (Soloveva et al., 2018). No entanto, cada modelo oferece uma perspetiva diferente sobre como as experiências, educação e ocupação profissional se relacionam com a reserva. No modelo passivo, é postulado que as diferenças de QI e educação irão refletir-se em modificações a nível da anatomia do encéfalo (Satz, 1993), mas não oferecem uma explicação clara de como estas características influenciam diretamente a RC. Por outro lado, tendo por base o modelo ativo, sugere-se que fatores como a educação não afetam

diretamente a anatomia do cérebro, mas sim a resistência do mesmo para lidar com os efeitos da patologia (Stern et al., 2019).

O conceito de RC mais aceite na literatura é o que foi descrito neste enquadramento (Pinto et al., 2024), que tem como base a hipótese de Stern (Stern, 2002). A RC é pertinente para investigar as respostas adaptativas do cérebro face a adversidades o que permite uma melhor compreensão da variabilidade da performance de cada indivíduo, no entanto, a forma como esta é medida, de modo a que englobe a complexidade do constructo, ainda está em discussão (Kremen et al., 2022).

1.3. *Proxies* de RC

Assumindo a RC como um conceito teórico e hipotético, esta não pode ser medida diretamente, recorrendo-se assim a vários indicadores (*proxies*) de modo a estimar este conceito. É comum utilizar medidas como questionários de escolaridade, atividade profissional, quociente de inteligência (QI) pré-mórbido, participação em atividades sociais, de lazer e *hobbies* visto que existe uma associação entre o envolvimento nestas dimensões e o funcionamento cognitivo (Jones et al., 2011). É de se salientar que a RC não é um constructo fixo, mas sim um processo contínuo que resulta de várias exposições ao longo da vida.

Dentro destes indicadores de reserva, a educação é a mais estudada e é comum encontrar estudos que somente a utilizem como conceito de RC. O raciocínio teórico por detrás deste indicador advém do facto da educação aumentar a reserva cerebral ao promover a densidade sináptica, o que fomenta a RC ao gerar novas estratégias cognitivas (Stern, 2004; Stern, 2002). Ainda, a robusta associação entre a educação e o risco de demência leva a ressaltar esta variável como um fator de risco para desenvolver esta condição degenerativa. Existe então evidência que suporta a educação como uma variável importante na forma como as alterações no cérebro afetam a performance cognitiva. Por outro lado, a educação é também um *proxy* pouco específico pois parece favorecer a performance cognitiva em várias medidas cognitivas, sugerindo que a utilização isolada desta medida pode não ser exata ao refletir a RC de um indivíduo. Para além disto, o nível de educação pode variar consoante a fase de vida em que for avaliada, adicionado outra camada de complexidade ao utilizá-la como *proxy* de RC (Pinto et al., 2024). Da mesma forma que existe uma relação positiva entre o nível educacional no início da vida e o

desempenho cognitivo na vida adulta, adultos mais velhos que se envolvam numa educação formal complementar apresentam melhores capacidades em vários domínios cognitivos (Thow et al., 2018). Contudo, uma maior escolaridade potencia a probabilidade de ter um cargo que envolva um maior nível de esforço intelectual, que por sua vez enaltece a cognição, o que pressupõe consequências positivas como um maior rendimento financeiro, um maior nível de bem e estar e o envolvimento em atividades estimulantes ao longo da vida (Kramer et al., 2004).

O tipo de ocupação profissional é também conhecido como um marco de RC, tendo sido demonstrado um efeito modulador de sobrevivência tanto no contexto do envelhecimento saudável como no contexto da DA (Massimo et al., 2015). Esta premissa parte do pressuposto que a exposição diária a atividades cognitivamente estimulantes modifica o padrão cerebral utilizado em determinadas tarefas, tornando-o mais eficiente e resiliente quando perante uma patologia cerebral. Alguns estudos tiveram como resultado uma relação positiva entre uma maior exigência mental proveniente do ambiente de trabalho e um melhor desempenho cognitivo na vida adulta. O estudo de Correa Ribeiro et al. (2013) demonstrou que a complexidade no trabalho está associada a uma melhor performance cognitiva numa fase de vida mais avançada, sendo esta associação independente do sexo, escolaridade e da duração da ocupação. É importante referir que alguns autores chegaram à conclusão de que as exigências intelectuais não explicam por si só esta relação, mas também as interações sociais no ambiente de trabalho, constituindo outra dimensão associada a um melhor desempenho cognitivo (Potter et al., 2006) e um menor risco de demência na vida adulta. Por outro lado, há estudos que não encontraram nenhuma associação entre a ocupação e o desempenho cognitivo e demência na idade adulta (Murray et al., 2011), apontando para outros fatores, como a educação no início da vida ou realização de outras atividades mentais.

O QI pré-mórbido é também considerado uma variável que contribui para promover a RC. Estudos destacaram o efeito positivo do QI infantil na evolução cognitiva durante a idade adulta e na velhice, tendo os indivíduos com menor QI maior risco de desenvolver demência. Normalmente, testes de vocabulário ou de leitura são considerados ferramentas confiáveis para medir o QI pré-mórbido, uma vez que este permanece preservado ao longo do envelhecimento, mesmo perante patologias neuro degenerativas (Quattropiani et al., 2021).

Para além destes, e de acordo com o modelo originalmente proposto por Stern, existem outros fatores considerados representativos da RC, tais como a participação em atividades fisicamente e socialmente estimulantes (Scarmeas & Stern, 2003), de lazer e hobbies (Scarmeas et al., 2001), e o bilinguismo (Bialystok, 2021; Bialystok et al., 2007).

Todos estes fatores estão relacionados com o desempenho cognitivo, na medida em que cada um deles pode ter um efeito diferente consoante o domínio cognitivo. Atividades intelectuais como ler livros, jornais, revistas, fazer palavras cruzadas ou jogar jogos de cartas ou tabuleiro, aumentam não só a memória de trabalho como as funções executivas no geral (Karsaki et al., 2024). Indivíduos bilingues, tanto crianças como adultos, demonstram uma vantagem face a tarefas atencionais e de controlo cognitivo. A interpretação face a estes resultados pressupõe que o uso de duas línguas requer um mecanismo de controlo atencional à língua relevante, ignorando ou inibindo a interferência da língua concorrente (Bialystok et al., 2007). A atividade física está associada a uma melhoria do funcionamento cognitivo através do seu efeito nos processos neurais como a neurogénesis hipocampal e maior expressão de fatores neuro tróficos (Pang & Hannan, 2013). Existe ainda uma correlação entre o nível de escolaridade e a memória (Angel et al., 2010). Posto isto, todos estes fatores, exercem uma influência generalizada no desempenho cognitivo.

Todas estas evidências contribuem para crer que estes indicadores contribuem para a RC, protegendo os adultos do declínio cognitivo a que estão sujeitos perante uma doença neuro degenerativa. No entanto, Kremen et al. (2022) fazem uma crítica face à simplificação da forma como a RC é medida. Os autores argumentam contra a utilização de certos *proxies*, como o caso do estatuto socioeconómico como um indicador direto de reserva, pois apesar de este poder influenciar a RC, equipará-lo diretamente ao constructo pode levar a conclusões enganosas por ignorar a complexidade da experiência humana. Os autores sugerem então que fatores como a educação e o estilo de vida devem ser vistos como contribuições para a RC em vez de medidas diretas da mesma, dando o exemplo de que apesar da educação estar associada a uma maior reserva, ela não capta por si só a amplitude do conceito da RC. De uma forma geral, os autores defendem uma abordagem mais heterogénea para medir a RC, que considere a sua natureza complexa de forma a evitar a simplificação excessiva que acontece ao utilizar apenas uma medida isolada.

Para ultrapassar esta dificuldade, vários questionários estandardizados de reserva foram construídos, que têm como vantagem não só incluir vários *proxies*, mas também a obtenção de um só valor, o que facilita estudos comparativos, é mais fácil de administrar e são úteis em estudos epidemiológicos de grande escala (Pinto et al., 2024). De acordo com a revisão realizada por Pinto et al. (2024), que teve como objetivo resumir quais as medidas de RC mais usadas, há três questionários que são mais utilizados. Um deles, o CRIq (*Cognitive Reserve Index questionnaire*), combina num só instrumento as três principais fontes de RC, a escolaridade, ocupação profissional e atividade de lazer (Jones et al., 2010), sendo esta última comum aos três questionários. Os outros dois questionários intitulam-se *Cognitive Reserve Questionnaire* e *Cognitive Reserve Scale*. Posto isto, pode-se concluir que a RC é um conceito multifacetado que oferece um valor significativo para o mundo da investigação e não deve ser simplificado como uma entidade única.

É também de se salientar a utilidade destes questionários nos protocolos de avaliação neuropsicológica. Um paciente com uma alta RC com uma performance cognitiva abaixo do esperado pode indicar um declínio cognitivo, alertando para a importância de uma avaliação e reabilitação neuropsicológica personalizada.

1.4. Os Efeitos da Reserva

A possibilidade de haver algum tipo de relação entre experiências ambientais e a prevalência de demência tem sido um assunto de interesse e discussão há séculos (Stern, 2012). Foi por isto que a RC começou por ser investigada neste contexto. O estudo de Stern et al. (1994) foi o primeiro a ser realizado neste âmbito, partindo da premissa de que os doentes dementes com uma maior reserva devem ser capazes de tolerar uma maior carga patológica, atrasando o surgimento de sintomas clínicos. Este estudo longitudinal analisou os dados de 593 indivíduos, ao longo de quatro anos, com um mínimo 60 anos considerados não dementes. Os autores chegaram à conclusão de que os indivíduos com menos de oito anos de educação tinham um maior risco de desenvolver demência comparativamente aos indivíduos com um maior número de anos de educação. Para além da educação como medida de reserva, os autores também exploraram o impacto da ocupação profissional no risco de vir a desenvolver demência, chegando à mesma conclusão. O que estes resultados sugerem é que a experiência tanto educacional como ocupacional funcionam como uma proteção face à expressão clínica da DA. Noutro

estudo do mesmo grupo, os autores exploraram a relação de outras experiências ambientais em indivíduos não dementes. Estas atividades, consideradas de lazer, consistiam em *hobbies* como ouvir música, passear, ter uma vida social ativa, praticar exercício físico, ir ao cinema ou a restaurantes, ler livros ou revistas, jogar cartas, ver televisão, entre outras. Os resultados apontam para o mesmo, ou seja, os participantes que participavam mais neste tipo de atividades, tinham 38% menos risco de vir a desenvolver demência (Scarmeas et al., 2001).

Estes resultados despertaram o interesse da comunidade científica. Se a RC parece ter um efeito protetor na demência, o mesmo efeito poderá ser replicado face a outras populações clínicas. Posto isto, já existem vários estudos do efeito da RC na doença de Parkinson (DP). A Revisão Sistemática de Hindle et al. (2014) relata que a educação tem uma associação significativa com a performance cognitiva de doentes com DP. Nas lesões cerebrais adquiridas (LCA), a RC possui um efeito protetor da cognição após a LCA enfatizando este constructo como um modelo relevante para melhor compreender as diferenças individuais do funcionamento cognitivo após a lesão (Nunes & Nunes, 2021). No contexto da Esclerose Múltipla, foi corroborado o efeito da RC no funcionamento cognitivo dos doentes, tendo sido observada uma correlação entre a RC e os domínios cognitivos explorados, sendo estes a atenção, velocidade de processamento, fluência verbal, memória verbal, espacial e controlo inibitório (Santangelo et al., 2019). Este conceito foi também estudado no contexto das perturbações psiquiátricas, incluindo a esquizofrenia, a perturbação bipolar e a depressão. Os resultados deste estudo sugerem um impacto da RC nestas perturbações do ponto de vista do risco de vir a desenvolvê-las, da expressão sintomática e da funcionalidade dos pacientes (Barnett et al., 2006). Ainda, no contexto do abuso de substâncias altamente tóxicas como os inalantes, os mecanismos de RC atuam como fatores protetores contra distúrbios neurocognitivos induzido por estes (Toledo-Fernández et al., 2020).

Existem ainda, estudos que demonstram este efeito na DFT (Beyer et al., 2021; Maiovis et al., 2018; Massimo et al., 2015). Os resultados encontrados pelos autores sugerem que a educação, o desempenho ocupacional e o envolvimento em atividades de lazer estão associados a uma maior taxa de sobrevivência de indivíduos com DFT, afirmando que identificar os fatores de proteção associados à sobrevivência desta

demência tem implicações importantes face às estimativas de prognóstico, para a realização de estudos longitudinais e ensaios clínicos.

Partindo então da mesma premissa, é possível que este efeito seja replicável para outras doenças como a ELA, patologia esta que não é tão comum, mas que, no entanto, merece a devida atenção visto que é uma condição com um grande impacto na qualidade de vida destes doentes e das suas famílias (Bates et al., 2015).

2. ELA – Doença do Neurónio Motor

2.1. Definição e Terminologia

A doença foi inicialmente descrita por Jean-Martin Charcot, no século XIX, que a classificou como uma doença do neurónio motor (DNM), uma doença progressiva caracterizada pela degeneração dos neurónios motores superiores e inferiores. A ELA é então considerada a síndrome mais comum que se enquadra nas DNM (Harrison & Owen, 2002). A doença envolve principalmente os neurónios motores no córtex, tronco cerebral e espinal medula. No entanto, as principais alterações ocorrem ao nível da espinal medula, onde os cornos anteriores e laterais são severamente afetados o que resulta na sua degeneração. A doença geralmente segue um curso rápido, tendo como consequência a morte dois a cinco anos após o seu início (Duyckaerts et al., 2021; Masrori & Van Damme, 2020).

A ELA tornou-se conhecida inicialmente quando o basebolista americano Lou Gehrig's foi diagnosticado em 1939, tendo morrido dois anos depois (Aebischer & Kato, 2007). Umhas décadas mais tarde, em 1963, o astrónomo e físico inglês Stephen Hawking também foi diagnosticado. Mais recentemente, a doença voltou a chamar a atenção devido ao desafio viral, o *ice bucket challenge*, em 2014, que tinha como propósito angariar fundos para a investigação da ELA. Com o avanço da investigação, tornou-se evidente que a doença é rapidamente progressiva e que não afeta apenas os neurónios motores do cérebro, do tronco cerebral e da medula, mas também o comportamento e as funções cognitivas. Posto isto, é proposto por parte da comunidade científica não ser válido enquadrar a ELA como um subtipo de DNM (Xu & Yuan, 2021). A ELA foi então recentemente reconhecida como um distúrbio multi sistémico e não como uma doença limitada aos neurónios motores (Ingre et al., 2015).

A palavra amiotrófico vem do grego “amiotrofia” que significa “músculo não nutrido”, descritivo da atrofia característica que ocorre nos músculos. “Lateral” refere-se à área do funículo lateral, localizada no cérebro e na medula espinal, que inclui os tratos corticobulbares e corticoespinal e é a degeneração nestas áreas que leva ao que é conhecido como esclerose lateral (Xu & Yuan, 2021). Tendo como base a definição etimológica da ELA, esta doença deveria manifestar apenas sintomas de atrofia muscular e esclerose lateral. No entanto, veio a provar-se que a apresentação clínica da doença não passa apenas por estes sintomas (Huynh et al., 2020).

2.2. Apresentação Clínica e Genética

A apresentação clínica da ELA é heterogénea e compreender os diferentes fenótipos da doença torna-se crucial para melhor perceber a progressão e prognóstico da mesma. As principais manifestações de ELA incluem fraqueza muscular progressiva, acompanhada por atrofia muscular, fasciculações, câibras musculares e rigidez dos mesmos. O início da fraqueza muscular na ELA é normalmente focal e vai se difundindo a regiões do corpo adjacentes, sendo este padrão compatível com o alastramento da doença no sistema motor, com propagação neuroanatômica nos segmentos da espinal medula e córtex motor (Harrison & Owen, 2002).

O diagnóstico clínico da ELA é feito consoante os critérios do El Escorial (Brooks et al., 2000), que classifica a doença em diferentes níveis tendo em conta a presença de sintomas do neurónio motor inferior e superior na mesma região anatómica, seja no tronco cerebral (fenótipo bulbar) ou na espinal medula (fenótipo espinal) (Brooks et al., 2000).

A doença considerada clássica tem dois tipos de apresentações clínicas, a ELA espinal, que afeta aproximadamente dois terços dos pacientes, e a ELA bulbar, que se manifesta em cerca de um terço dos pacientes (Masrori & Van Damme, 2020). A ELA espinal é caracterizada pela fraqueza muscular unilateral por atrofia nos músculos dos membros superiores ou inferiores, podendo estar ambos envolvidos. No início da doença, pelo comprometimento do membro superior, é mais comum a mão dominante ser afetada, e, no membro inferior, o músculo da tibia ser o primeiro afetado. As disfunções associadas à ELA bulbar são a disartria espástica, caracterizada pelo discurso lento e distorcido e dificuldades na deglutição, sendo que as características dos membros se

manifestam mais tarde neste tipo de ELA. Cerca de um terço destes doentes podem apresentar quadros de crises de riso ou choro descontrolado, conhecido como o efeito pseudobulbar (Masrori & Van Damme, 2020). Esta variante é considerada a mais devastadora da doença, pois leva a um rápido declínio funcional, motor e cognitivo, e, conseqüentemente, menor tempo de sobrevivência, cerca de menos de dois anos após o diagnóstico (Shellikeri et al., 2017). Algo a ter em conta é que estudos que examinaram a neuropatologia por detrás dos casos com défice cognitivo e linguístico, demonstraram que estes casos estão normalmente associados a DFT. Uma Revisão Sistemática de 2017, teve como objetivo comparar as características neuropatológicas das duas variantes de ELA, bulbar e espinal. Os resultados sugerem que ambos os subtipos, apresentam sinais comparáveis com DFT, bem como o envolvimento do tronco cerebral e das estruturas corticais profundas. No entanto, o envolvimento de regiões altamente associadas as funções linguísticas (áreas de Broca e Wernicke), parece ser exclusivo de ELA bulbar (Shellikeri et al., 2017).

Esta informação revela uma associação entre a ELA e DFT, já reconhecida há décadas atrás (Portet et al., 2001). Por terem sido descobertas evidências neurobiológicas num número considerável de casos de ELA e DFT, o interesse na sobreposição destas duas doenças neuro degenerativas progressivas reacendeu. Há evidência que indica que a ELA sobrepõe-se patológica, genética e clinicamente à DFT, o que sugere o transtorno do espectro frontotemporal (ELA-DFT) como um termo mais apropriado por abranger uma variedade de défices frontotemporais associados à ELA (Huynh et al., 2020). A descoberta de mutações nas repetições do gene C9orf72 é a causa frequente de ELA e DFT. Na Europa e América do Norte, esta é a origem genética mais habitual de ambas as doenças, por outro lado, é extremamente rara na Ásia e no Médio Oriente, indicando uma arquitetura genética diferente de ELA e DFT nestas populações. A grande maioria de casos de ELA, e aproximadamente 50% dos casos de DFT, são caracterizadas por inclusões que consistem na proteína de ligação ao RNA TDP-4 nos neurónios e células da glia. A mutação de C9orf72, pode levar a inclusões de TDP-43 tanto na ELA como na DFT, implicando um caminho final comum nestes doenças. Esta patologia é evidente em várias regiões cerebrais, incluindo frontal, temporal e córtex primário, hipocampo, gânglios de base, tálamo e mesencéfalo. Desta forma, pacientes com mutações de C9orf72 que têm predominantemente síndrome de ELA, podem exibir características patológicas extra motores consistentes com DFT, e, de forma semelhante, pacientes com

síndrome predominantemente de DFT, podem demonstrar patologia no sistema motor (Balendra & Isaacs, 2018).

O diagnóstico de ELA-DFT é feito quando os pacientes apresentam alterações comportamentais e cognitivas consistentes com os critérios de DFT. O tipo de DFT frequentemente observado em doentes com ELA é a variante comportamental e os sintomas podem preceder, ocorrer simultaneamente ou após o início dos sintomas motores. Cerca de 58% apresentam declínio cognitivo ou comportamental por mais de três anos antes de aparecerem sintomas motores e 38% dos sintomas de DFT ocorrem concomitantemente ao início da ELA (Huynh et al., 2020). Pode ainda haver características cognitivas e comportamentais leves que não atendem aos critérios de demência, mas que são suficientes para serem detetadas na triagem neuropsicológica. Os défices comuns envolvem as funções executivas, linguagem e personalidade, com um perfil cognitivo de DFT variante comportamental. A nível clínico caracterizam-se pela impulsividade, défices de planeamento e uma deterioração geral na capacidade de realizar tarefas do dia-a-dia, tornando a gestão destes doentes difícil. Ainda, a disfunção cognitiva a nível executivo pode afetar negativamente a adesão do paciente ao tratamento, a capacidade de tomada de decisão e, potencialmente, levantar preocupações éticas e médico-legais (Kiernan et al., 2011).

Torna-se assim relevante fazer a distinção das manifestações clínicas da doença visto que o próprio quadro clínico dependerá do tipo de ELA, e, adicionando uma camada de complexidade tendo como base as observações genéticas, pode sugerir-se que o desfecho da doença poderá variar de acordo com os genes, abrindo uma nova perspetiva acerca da compreensão da ELA.

2.3. Epidemiologia da ELA

A nível mundial, a prevalência da ELA foi estimada entre 4 a 8 casos por 100 000 habitantes (Ingre et al., 2015). Em Portugal, a prevalência da doença nunca foi estudada pela dificuldade de realizar um estudo tendo como base a população sem o registo sistemático destes pacientes. No entanto, uma estimativa indireta desta prevalência em Portugal foi obtida utilizando uma abordagem fármaco-epidemiológica, tendo sido estimada uma prevalência crescente de 10.32 por 100 000 habitantes, com uma grande variabilidade dentro do país, em que cerca de 9.31 casos por 100 000 habitantes se

encontram na região Norte do país, 11.15 na região Centro, 10.74 nas regiões de Lisboa e Alentejo e 5.55 no Algarve. Apesar das limitações do estudo, é provável que a prevalência de ELA seja maior do que esperado (Conde et al., 2019).

Cerca de 10% a 15% dos indivíduos com ELA tem histórico familiar, o que significa que pelo menos dois parentes próximos também têm a doença. Se não houver histórico familiar, a ELA é considerada esporádica (Ingre et al., 2015). A idade de manifestação clínica da doença ronda os 58 a 63 anos quando esta é esporádica e no caso de ser familiar, ronda os 47 a 52 anos de idade. A ELA é ligeiramente mais comum nos homens, com uma proporção de cerca 1:350 para os homens e 1:400 para as mulheres. O número de casos tem vindo a aumentar em alguns países europeus, como na Suécia, Finlândia, Noruega, França e também nos Estados Unidos. É necessário perceber se isto ocorre devido a uma maior conscientização acerca da ELA ou se é devido a melhores métodos de diagnóstico (Ingre et al., 2015).

Apesar de rara, a ELA é uma doença global com consequências negativas na qualidade de vida de quem a tem, aumentando significativamente o fardo das famílias e da sociedade (Xu et al., 2020).

2.4. Etiologia e Tratamento

Quando a doença começou a ser investigada, não havia muita informação relativamente à sua etiologia. Alguns autores consideravam a doença de origem tóxica e viral, enquanto que, a grande maioria, considerava a sua origem genética, baseando-se principalmente na incidência familiar que é particularmente elevada na ilha de Guam, território dos Estados Unidos (Zil'ber et al., 1963). Mais recentemente foram propostos vários fatores associados à ELA, mas os únicos estabelecidos até o momento são a idade avançada, o sexo masculino e o histórico familiar (Ingre et al., 2015).

Relativamente ao tratamento da doença, existem três medicamentos aprovados pela *Food and Drug Administration* dos Estados Unidos como indicação primária para o tratamento da ELA. O riluzol é um antiglutaminérgico que parece retardar o declínio na pontuação dos testes musculares, o que por sua vez, aumenta a esperança de vida dos doentes. O edaravona, que não está aprovada para o tratamento da ELA na Europa, parece retardar modestamente a progressão da doença da ELA, e o sódio fenilbutirato e

taurursidol atua sobre a disfunção mitocondrial. Do ponto de vista do tratamento cognitivo ou comportamental na ELA, a Academia Americana de Neurologia (AAN) reconhece a falta de dados adequados para o seu tratamento (Ilieva et al., 2023).

Por não haver evidência suficiente para o tratamento de sintomas tanto cognitivos como comportamentais, não existem recomendações formais. No entanto, tanto a AAN como a Federação Europeia de Sociedades Neurológicas (FESN) recomendam uma abordagem integrativa devido às complexidades clínicas e psicossociais da doença. Para tal, é necessário ter como base um especialista em ELA, um enfermeiro, pneumologista, terapeuta da fala, nutricionista, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional e assistente social. Outras áreas com funções críticas incluem a psiquiatria e a neuropsicologia. Este modelo centrado no paciente aumenta o envolvimento dos pacientes nos tratamentos e confere benefícios ao nível da qualidade de vida (Ilieva et al., 2023).

3. Relação entre cognição e ELA

3.1. O Estado Cognitivo na ELA

A ELA foi classicamente abordada como uma patologia do sistema motor, no entanto, devido a um crescente acumular de evidência, tornou-se claro que as alterações cognitivas e comportamentais na ELA são mais frequentes do que se esperava, chegando a ser a doença neuromuscular com maior disfunção cognitiva associada (Huynh et al., 2020). Segundo Irwin et al. (2007), existem défices cognitivos em 35,6% a 50,9% dos doentes com ELA. Porém, o estudo mais recente de Watanabe et al. (2020), indica que a incidência de disfunção cognitiva na ELA varia entre 30% e 75% e a taxa de comprometimento comportamental ocorre até 50% dos doentes. Relativamente à gravidade dos défices cognitivos, é bastante variável. 32% a 70% apresentam disfunção leve, 6% e 40% apresentam disfunção grave (Watanabe et al., 2020) e cerca de 15% dos doentes com ELA relatam sintomas completos da variante DFT (Phukan et al., 2012). Por outro lado, não foi detetada nenhuma alteração em cerca de 24% a 46,9% dos doentes (Phukan et al., 2012; Bersano et al., 2020).

O espectro cognitivo na ELA é bastante heterogéneo e consiste em défices nas funções executivas, atenção, fluência verbal, nomeação, linguagem, cognição social, capacidades visuoperceptivas e memória verbal (Beeldman et al., 2018; Rippon et al.,

2006). O déficit mais marcante e consistentemente relatado nos pacientes com a doença é na fluência verbal, que é avaliada através de tarefas que envolvem a geração de palavras faladas. Este déficit reflete um prejuízo da memória de trabalho e funções executivas, em vez de serem simplesmente problemas de recuperação de palavras. Isto porque são testes que exigem que o indivíduo gere respostas o mais rápido possível com o mínimo de recursos a sinais externos, o que exige o funcionamento das funções executivas. Foram também observadas dificuldades na capacidade de abstração e flexibilidade através do *Wisconsin Card Sorting Test* (Irwin et al., 2007) e défices na alternância ao utilizar o *Trail Making Test*, porém, este teste está condicionado à capacidade motora do indivíduo, e, por isto, sujeito aos efeitos da incapacidade (Harrison & Owen, 2002).

Devido às dificuldades motoras subjacentes à ELA, que impossibilitam a aplicação de uma grande parte das provas neuropsicológica, foi desenvolvido o *Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen* (ECAS). Este instrumento de rastreio foi criado para ultrapassar este constrangimento e avalia os seguintes domínios: funções executivas, cognição social, fluência verbal e linguagem, sendo estes considerados específicos da ELA, e memória e capacidades visuoespaciais, não específicos da ELA. Um resultado total elevado indica maior nível de funcionamento cognitivo (Siciliano et al., 2017).

Os doentes que se encontram dentro do espectro da ELA-DFT, apresentam padrões anormais nos lobos frontais e temporais (Mayne et al., 2020) como já seria de esperar, manifestando sintomas como a desinibição, impulsividade, diminuição da atenção, pior desempenho em tarefas de funções executivas e planeamento (Talbot et al., 1995). O perfil é semelhante ao que seria esperado de DFT, mas sem apraxia e desorientação espacial e temporal. Apesar de nem todos os pacientes com ELA desenvolverem demência, existe a hipótese de existir um contínuo entre ELA e DFT (Portet et al., 2001; Huynh et al., 2020).

O déficit na cognição social, em complemento com o síndrome desexecutivo, é uma das características principais da DFT. Assim, pode ser esperado que défices na cognição social sejam uma característica de ELA. A meta-análise de Bora (2017) procurou perceber se o reconhecimento de certas emoções está alteradas na ELA. O estudo evidencia que pacientes com ELA tem pior performance em tarefas de

reconhecimento facial na *Theory of Mind* (ToM) do que os indivíduos saudáveis, utilizados como grupo de controlo. O que isto sugere é que o perfil cognitivo na ELA abrange, para além da disfunção executiva e outros défices, défice na cognição social, sendo esta a razão pela qual o domínio estar inserido na escala ECAS como um domínio específico da doença ELA.

É importante diferenciar a severidade de défices neste domínio entre a ELA e DFT. NA DFT, os défices são muito mais pronunciados e mais extensos nos aspetos avaliados pelo ToM. Na ELA, o perfil cognitivo inclui défices mais específicos no ToM, nomeadamente no reconhecimento de surpresa e nojo. Anormalidades no lobo frontal e as suas conexões insulares e subcorticais podem explicar estes défices, visto que os gânglios da base e ínsula desempenham um papel importante no reconhecimento do nojo (Bora, 2017).

Outro estudo relevante complementa esta informação ao caracterizar a extensão deste défice na cognição social dos pacientes com ELA ao incorporar uma medida mais ecológica, de cognição social, interpretando frases sarcásticas. Como seria de esperar, pacientes com ELA não dementes tiveram uma pior performance do que o grupo de controlo em tarefas que requeriam realizar inferências de alta ordem social, de modo a entender o sarcasmo, indicando uma degradação cortical em regiões pré-frontais orbito frontais e dorso mediais. Porém, não houve diferenças entre grupos ao discriminar emoções positivas e negativas (Staios et al., 2013).

Assim, tanto a inability de interpretar pistas sociais como os restantes défices cognitivos associados à doença, restringem as relações interpessoais do doentes com ELA, constringendo estes indivíduos, ao reduzir a sua qualidade de vida, e a dos seus cuidadores, que ficam sob uma imensa pressão devido à natureza limitativa do ponto de vista físico e cognitivo da doença.

3.2. O Efeito do Estado Cognitivo na Progressão de ELA

Torna-se então relevante perceber se a presença de alterações cognitivas tem algum impacto na progressão da doença. Alguns estudos não mostraram uma diferença significativa na taxa de sobrevivência entre os pacientes com disfunção cognitiva face aos sem disfunção (Rusina et al., 2010; Rippon et al., 2006). Por outro lado, há um

crescente número de estudos que indicam que o comprometimento cognitivo afeta o prognóstico destes doentes (Elamin et al., 2013; Phukan et al., 2012). Esta diferença de resultados pode dever-se à utilização de diferentes instrumentos neuropsicológicos nos estudos.

O estudo longitudinal de Elamin et al. (2013) teve como principal objetivo determinar se o estado cognitivo *baseline* em pacientes com ELA é um bom preditor de declínio motor e cognitivo. O declínio da performance cognitiva foi mais rápido em pacientes já cognitivamente comprometidos na *baseline*, enquanto que os pacientes sem défices cognitivos foram associados a uma tendência a permanecer cognitivamente intactos, com uma progressão motora e cognitiva bastante mais lenta. Os resultados deste estudo sugerem que os doentes com ausência de disfunção cognitiva à partida têm uma progressão mais lenta da doença e uma taxa mais lenta de declínio cognitivo.

Além disso, parece haver consenso no que toca aos fatores cognitivos que afetam o prognóstico dos indivíduos com ELA (Rusina et al., 2010). Os doentes que apresentam disfunção executiva têm não só uma sobrevivência média mais baixa, como uma progressão motora mais rápida comparativamente aos doentes com a cognição intacta. Mais um vez, é esperado que os paciente com início bulbar progridam mais rapidamente na doença, com uma rápida deterioração a nível motor e cognitivo, e que a presença de comprometimento comportamental na ELA possa progredir para o espectro de ELA-DFT. Face à evolução desta, parece haver uma disseminação da disfunção cognitiva para os domínios cognitivos mais posteriores nos doentes que apresentam défices executivos precoces (Huynh et al., 2020).

Recentemente, a RC tem vindo a ser aplicada no contexto da ELA, já havendo vários estudos que apontam para o papel significativo que este constructo pode ter na ELA (Canosa et al., 2021; Consonni et al., 2021; Rhodes et al., 2024; Temp et al., 2021; Temp et al., 2022), tornando-se relevante entender esta potencial influência da RC no estado cognitivo dos pacientes e, possivelmente, na progressão da doença.

Considerando o impacto cognitivo da ELA, a sua atual consideração como uma doença multi sistémica e a sua sobreposição com a variante da DFT, e, simultaneamente a abrangência crescente do constructo de RC a diferentes patologias e alterações do

sistema nervoso, incluindo a ELA, torna-se pertinente explorar e sistematizar a informação presente na literatura relativa ao potencial efeito protetor da RC no estado cognitivo na ELA.

Os principais objetivos desta Revisão são rever e sistematizar a literatura relativa ao efeito protetor da reserva cognitiva no estado cognitivo de doentes com ELA. A análise desta literatura poderá contribuir para uma melhor compreensão de fatores envolvidos no estado cognitivo na ELA.

III - Metodologia

1.1. Caracterização do Estudo

A metodologia escolhida para a realização deste estudo é a Revisão Sistemática da Literatura (RS), que utiliza a estratégia PEO, uma variante da PICO, em que a Intervenção é substituída por Exposição (*Library Guides: Framing Your Research Question: PECO and Its Variations*, 2024). A PEO é acrónimo às palavras População, Exposição e *Outcome* (Tabela 1). Esta estratégia é a indicada perante objetivos como sintetizar o tipo de evidência existente num determinado campo de conhecimento, clarificar conceitos, perceber de que maneira é feita a investigação num determinado tópico, identificar fatores relacionados com um determinado conceito e identificar lacunas no conhecimento científico. Permite fornecer uma visão clara e sem viés do estado atual de conhecimento sobre determinado tópico. O PRISMA *guidelines* serve como uma ferramenta essencial neste processo ao fornecer uma ordem estruturada de como conduzir e reportar uma RS, realçando a transparência e assegurando a replicabilidade de pesquisa (Page et al., 2020).

População	Esclerose Lateral Amiotrófica
Exposição	Reserva Cognitiva
<i>Outcome</i>	Estado Cognitivo

Tabela 1. Estratégia PEO

1.2. Questão de Investigação e Objetivos

Este estudo tem como principal objetivo explorar, identificar e sintetizar a evidência científica disponível na literatura sobre a influência da RC no estado cognitivo de indivíduos com ELA, uma vez que não existe nenhuma revisão feita relativamente a esta patologia. Além disto, esta revisão pretende identificar lacunas existentes de forma a sugerir novas áreas de investigação.

A questão principal à que se procura responder é a seguinte:

“Existe evidência da influência da RC no estado cognitivo em indivíduos com ELA?”

Pretende-se também responder às seguintes questões:

1. Quais os *proxies* de RC mais frequentemente usados nos estudos de doentes com ELA?

2. Quais os instrumentos ou medidas do estado cognitivo mais frequentemente usados nos estudos da RC em doentes com ELA?
3. O efeito protetor da RC no estado cognitivo varia consoante o tipo de ELA?
4. Existe um efeito da RC na progressão dos sintomas cognitivos da ELA?

1.3. Critérios de Seleção de Estudos

Foram incluídos na RS estudos que abordam como População adultos com ELA, como Exposição a RC e como *Outcome* o estado cognitivo. A revisão englobou estudos que investiguem a relação entre a RC e o seu efeito protetor no estado cognitivo em indivíduos com ELA.

Foram incluídos estudos com população adulta com doença neuro degenerativa (ELA), estudos que tenham pelo menos uma medida quantitativa da RC (medida formal/ indicador de RC) e estudos que tenham pelo menos uma medida quantitativa do estado cognitivo (testes neuropsicológicos/ medidas de estado cognitivo). A RS considerou estudos escritos em língua espanhola, francesa, inglesa e portuguesa.

Foram excluídos os estudos de revisão, estudos com população animal, estudos qualitativos e estudo que não sejam revistos por pares.

1.4. Estratégia de Pesquisa

A procura de literatura foi feita nas seguintes bases de dados: *PubMed*, *Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL)*, *Psychology & Behavioral Sciences Collection*, *Cochrane Library*, *Web of Science Core Collection*. Foram utilizados para a pesquisa na base de dados as seguintes *MeSH terms*: "*cognitive reserve*", "*education*", "*Leisure Activities*", "*Exercise*" "*Life Style*", "*Cognition*", "*Amyotrophic Lateral Sclerosis*". A pesquisa foi feita através da combinação dos termos pesquisados com a aplicação de operadores booleanos "AND" e "OR".

Foi utilizada a técnica Bola de Neve (*Snowballing*) de modo a ampliar a busca de artigos. Esta técnica consiste em avaliar a lista de referências e a lista de citações de estudos já conhecidos para identificar novos estudos relevantes para a pesquisa, o que a torna uma metodologia simples e intuitiva. Wohlin (2014) apresenta diretrizes para a execução de buscas utilizando a técnica *Snowballing* adequadamente. Define ainda os termos *snowballing backward*, que consiste na recolha e análise das referências citadas

pelos estudos primários, e *snowballing forward*, que consiste na recolha e análise de estudos que citam os estudos primários. Este método é particularmente útil para ampliar a pesquisa para uma RS, uma vez que os estudos mais recentes certamente citam outros estudos já realizados na área de investigação.

i. Estrutura geral da pesquisa

	Livres/naturais	MeSH	CINAHL	PBSC
Conceito 1	"cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive engagement" OR education OR leisure OR "physical activit*" OR exercise OR "social engagement" OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR "social network*" OR neuroprotect*	"cognitive reserve" OR education OR "Leisure Activities" OR Exercise OR "Life Style"	education OR "Leisure Activities" OR Exercise OR "Life Style"	Education OR leisure Exercise OR "Lifestyle"
Conceito 2	"neuropsychological outcome" OR "neuropsychological performance" OR "cognitive outcome" OR cognition OR "Cognitive Function*"	Cognition	Cognition	Cognition
Conceito 3	"Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR ALS OR "Charcot Disease" OR "Motor Neuron Disease" OR "Lou Gehrig's Disease"	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"

ii. Pesquisas por base de dados

PubMed

Pesquisas	Expressão	Resultados
S1	(((((("cognitive reserve"[Title/Abstract] OR "cognitive capacity"[Title/Abstract] OR "brain reserve"[Title/Abstract] OR "neural reserve"[Title/Abstract] OR "residual variance"[Title/Abstract] OR "cognitive engagement"[Title/Abstract] OR education[Title/Abstract] OR leisure[Title/Abstract] OR "physical activit*"[Title/Abstract] OR exercise[Title/Abstract] OR "social engagement"[Title/Abstract] OR lifestyle[Title/Abstract] OR environment[Title/Abstract] OR multilingualism[Title/Abstract] OR skill*[Title/Abstract] OR competence*[Title/Abstract] OR intellect*[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR neuroprotect*[Title/Abstract]) OR ("cognitive reserve"[MeSH Terms])) OR (education[Mesh:NoExp])) OR ("Leisure Activities"[Mesh:NoExp])) OR (Exercise[Mesh:NoExp])) OR ("Life Style"[Mesh:NoExp]))	2 307 749
S2	("neuropsychological outcome"[Title/Abstract] OR "neuropsychological performance"[Title/Abstract] OR "cognitive outcome"[Title/Abstract] OR cognition[Title/Abstract] OR "Cognitive Function*"[Title/Abstract]) OR (Cognition[MeSH Terms])	338 994
S3	("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Title/Abstract] OR ALS[Title/Abstract] OR "Charcot Disease"[Title/Abstract] OR "Motor Neuron Disease"[Title/Abstract] OR "Lou Gehrig's Disease"[Title/Abstract]) OR ("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[MeSH Terms])	45 638
S4	(((((("cognitive reserve"[Title/Abstract] OR "cognitive capacity"[Title/Abstract] OR "brain reserve"[Title/Abstract] OR "neural reserve"[Title/Abstract] OR "residual variance"[Title/Abstract] OR "cognitive engagement"[Title/Abstract] OR education[Title/Abstract] OR leisure[Title/Abstract] OR "physical activit*"[Title/Abstract] OR exercise[Title/Abstract] OR "social engagement"[Title/Abstract] OR lifestyle[Title/Abstract] OR environment[Title/Abstract] OR multilingualism[Title/Abstract] OR skill*[Title/Abstract] OR competence*[Title/Abstract] OR intellect*[Title/Abstract] OR "social network*"[Title/Abstract] OR neuroprotect*[Title/Abstract]) OR ("cognitive reserve"[MeSH Terms])) OR (education[Mesh:NoExp])) OR ("Leisure Activities"[Mesh:NoExp])) OR (Exercise[Mesh:NoExp])) OR ("Life Style"[Mesh:NoExp])) AND (("neuropsychological outcome"[Title/Abstract] OR "neuropsychological performance"[Title/Abstract] OR "cognitive outcome"[Title/Abstract] OR cognition[Title/Abstract] OR "Cognitive Function*"[Title/Abstract]) OR (Cognition[MeSH	191

	Terms])) AND (("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Title/Abstract] OR ALS[Title/Abstract] OR "Charcot Disease"[Title/Abstract] OR "Motor Neuron Disease"[Title/Abstract] OR "Lou Gehrig's Disease"[Title/Abstract]) OR ("Amyotrophic Lateral Sclerosis"[MeSH Terms]))	
--	---	--

CINAHL Complete EBSCO

Pesquisas	Expressão	Resultados
S1	TI ("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive engagement" OR education OR leisure OR "physical activit*" OR exercise OR "social engagement" OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR "social network*" OR neuroprotect*) OR AB ("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive engagement" OR education OR leisure OR "physical activit*" OR exercise OR "social engagement" OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR "social network*" OR neuroprotect*) OR MH (education OR "Leisure Activities" OR Exercise OR "Life Style")	885 286
S2	TI ("neuropsychological outcome" OR "neuropsychological performance" OR "cognitive outcome" OR cognition OR "Cognitive Function*") OR AB ("neuropsychological outcome" OR "neuropsychological performance" OR "cognitive outcome" OR cognition OR "Cognitive Function*") OR MH Cognition	102 417
S3	TI ("Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR ALS OR "Charcot Disease" OR "Motor Neuron Disease" OR "Lou Gehrig's Disease") OR AB ("Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR ALS OR "Charcot Disease" OR "Motor Neuron Disease" OR "Lou Gehrig's Disease") OR MH "Amyotrophic Lateral Sclerosis"	12 045
S4	S1 AND S2 AND S3	51

Psychology & Behavioral Sciences Collection EBSCO

Pesquisas	Expressão	Resultados
S1	TI ("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive engagement" OR education OR leisure OR "physical activit*" OR exercise OR "social engagement" OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR "social network*" OR neuroprotect*) OR AB ("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive	229 447

	engagement” OR education OR leisure OR “physical activit*” OR exercise OR “social engagement” OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR “social network*” OR neuroprotect*) OR SU (Education OR leisure Exercise OR “Lifestyle”)	
S2	TI (“neuropsychological outcome” OR “neuropsychological performance” OR “cognitive outcome” OR cognition OR “Cognitive Function*”) OR AB (“neuropsychological outcome” OR “neuropsychological performance” OR “cognitive outcome” OR cognition OR “Cognitive Function*”) OR SU Cognition	40 780
S3	TI (“Amyotrophic Lateral Sclerosis” OR ALS OR “Charcot Disease” OR “Motor Neuron Disease” OR “Lou Gehrig’s Disease”) OR AB (“Amyotrophic Lateral Sclerosis” OR ALS OR “Charcot Disease” OR “Motor Neuron Disease” OR “Lou Gehrig’s Disease”) OR SU “Amyotrophic Lateral Sclerosis”	3 064
S4	S1 AND S2 AND S3	17

Cochrane Library

Pesquisas	Expressão	Resultados
#1	("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR “cognitive engagement” OR education OR leisure OR physical NEXT activit* OR exercise OR “social engagement” OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR social NEXT network* OR neuroprotect*):ti,ab,kw	298 647
#2	MeSH descriptor: [Cognitive Reserve] explode all trees	20
#3	MeSH descriptor: [Education] this term only	715
#4	MeSH descriptor: [Leisure Activities] this term only	357
#5	MeSH descriptor: [Exercise] this term only	25 356
#6	MeSH descriptor: [Life Style] this term only	5 060
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	298 968
#8	(“neuropsychological outcome” OR “neuropsychological performance” OR “cognitive outcome” OR cognition OR Cognitive NEXT Function*):ti,ab,kw	47 588
#9	MeSH descriptor: [Cognition] explode all trees	16 241
#10	#8 OR #9	47 588
#11	(“Amyotrophic Lateral Sclerosis” OR ALS OR “Charcot Disease” OR “Motor Neuron Disease” OR “Lou Gehrig’s Disease”):ti,ab,kw	2 881
#12	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	896
#13	#11 OR #12	2 881
#14	#7 AND #10 AND #13	31

Web of Science Core Collection

Pesquisas	Expressão	Resultados
S1	(TI=("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive engagement" OR education OR leisure OR "physical activit*" OR exercise OR "social engagement" OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR "social network*" OR neuroprotect*) OR AB=("cognitive reserve" OR "cognitive capacity" OR "brain reserve" OR "neural reserve" OR "residual variance" OR "cognitive engagement" OR education OR leisure OR "physical activit*" OR exercise OR "social engagement" OR lifestyle OR environment OR multilingualism OR skill* OR competence* OR intellect* OR "social network*" OR neuroprotect*)) AND (TI=("neuropsychological outcome" OR "neuropsychological performance" OR "cognitive outcome" OR cognition OR "Cognitive Function*") OR AB=("neuropsychological outcome" OR "neuropsychological performance" OR "cognitive outcome" OR cognition OR "Cognitive Function*")) AND (TI=("Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR ALS OR "Charcot Disease" OR "Motor Neuron Disease" OR "Lou Gehrig's Disease") OR AB=("Amyotrophic Lateral Sclerosis" OR ALS OR "Charcot Disease" OR "Motor Neuron Disease" OR "Lou Gehrig's Disease"))	140

1.5. Procedimento de Seleção de Estudos

Para cada base de dados, foram gerados arquivos de exportação para o gerenciador de referências *Rayyan*. O procedimento de seleção dos estudos na RS dividiu-se em três etapas. A primeira etapa foi a seleção dos estudos ao aplicar os critérios de elegibilidade em que foram removidos estudos irrelevantes e duplicados. De seguida, foi feita a análise dos títulos e resumos de cada estudo segundo os critérios de inclusão exclusão pré-estabelecidos, sendo que a versão completa dos artigos foi obtida após esta avaliação inicial. A segunda etapa consistiu na leitura completa dos artigos pré-selecionados. Este processo foi realizado através do consenso entre dois investigadores de modo a aumentar a validade dos estudos. Por fim, a terceira etapa consistiu na pesquisa de estudos adicionais nas listas de referências dos estudos selecionados. É apresentado um fluxo de seleção de artigos, no qual o processo de extração de dados fornece um resumo lógico e descritivo dos resultados que se alinham com o objetivo e a pergunta da RS.

1.6. Extração de Dados

Para cada estudo incluído, dois revisores independentes extrairam os dados dos autores, título, ano de publicação, tipo de estudo, local de realização de estudo, revista de publicação, população em estudo, número de participantes, idade, sexo, duração de *follow-up* (se estudo longitudinal), o indicador de RC e a medida cognitiva utilizada.

1.7. Análise de Qualidade

Para analisar a qualidade dos estudos que foram incluídos nesta RS, foi utilizada a *The Newcastle-Ottawa Scale* (Stang, 2010; Luchini et al., 2017). A qualidade geral dos estudos foi pontuada ao somar o número de estrelas para cada categoria (*selection, comparability, outcome*). Esta escala foi selecionada por ter sido utilizada noutras Revisões Sistemáticas realizadas na mesma área de estudo, mas em populações clínicas distintas (Nunes & Nunes, 2021; Nelson et al., 2021). No entanto, foi utilizada a versão adaptada desta escala para estudos de coorte para fornecer a avaliação de qualidade de estudos transversais, tal como foi realizado noutros estudos (Camprodon-Boadas et al., 2024; Panico et al., 2023). A avaliação do risco de viés foi feita de forma independente e cega por dois autores (ver anexo).

IV - Resultados

Os resultados são apresentados em tabelas de modo a permitir um mapeamento dos dados extraídos e serão discutidos em forma narrativa para enquadrar os resultados obtidos.

Foram identificados 191 registros na *PubMed*, 51 na *CINAHL*, 17 na *EBSCO*, 31 na *Cochrane* e 140 na *Web of Science Core Collection*, dando um total de 430 registros potencialmente relevantes para a presente RS. Destes, foram excluídos 155 duplicados. Após a primeira triagem por leitura do título e resumo dos artigos, foram excluídos 230, dando um total de 45 artigos para leitura integral, sendo que destes, quatro não foram recuperados. Dos 41 artigos selecionados para análise de elegibilidade, 24 foram excluídos por ter um resultado errado, um artigo foi excluído por ter outro objetivo que não perceber a influência da RC no estado cognitivo na ELA (desenvolver um instrumento), um artigo por abordar a população errada (indivíduos saudáveis) e um artigo foi excluído por não ser revisto por pares. De seguida, foi feita uma busca segundo o método Bola de Neve, através das listas de referências. Foram identificados e selecionados para leitura dois artigos. Após a análise integral segundo os critérios de elegibilidade, um destes foi excluído por ter como foco outro objeto de estudo. Além das buscas realizadas em bases de dados tradicionais e outras fontes, entrámos em contato diretamente com grupos de pesquisa relevantes na área do estudo. Como resultado desse contato, um estudo foi identificado e incluído na RS. Este estudo foi categorizado como "Registro identificados através de grupos de pesquisa" e reflete a importância de uma abordagem ativa para garantir a abrangência da revisão.

Na tabela abaixo (Tabela 2) é apresentado o fluxograma que permite compreender de forma mais estruturada o processo descrito de pesquisa, de exclusão e seleção dos estudos encontrados. A amostra final é composta por dezasseis estudos que cumpriram os critérios estabelecidos para a RS.

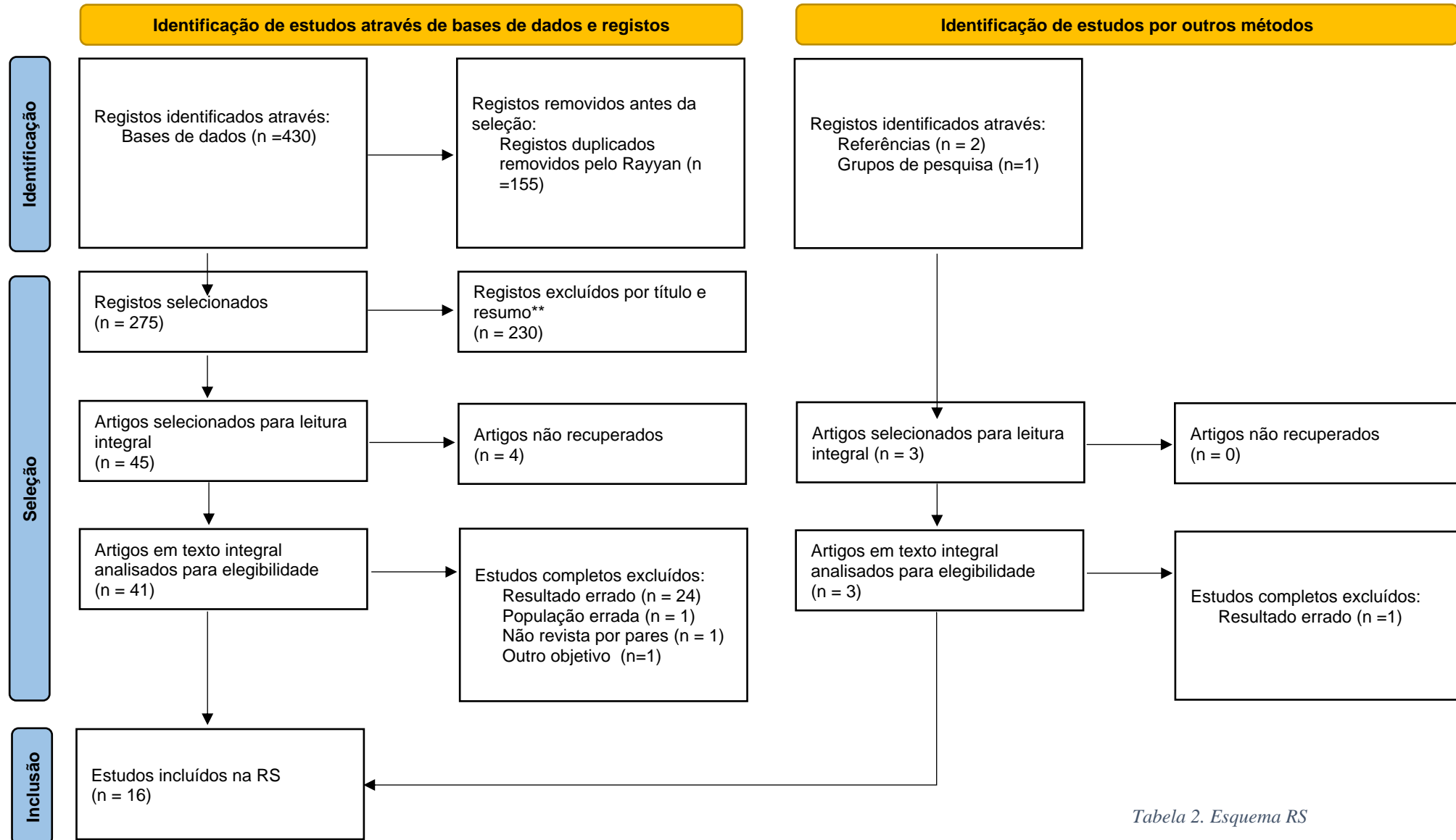


Tabela 2. Esquema RS

Para a análise dos estudos, foi criada uma primeira tabela para registar informação relevante de cada artigo, os autores, ano de publicação, o local de realização do estudo, a revista de publicação e a população do estudo (Tabela 3). Os dezasseis estudos selecionados foram realizados em oito países diferentes, três em Itália, um na Irlanda, três na China, um na Tunísia, três nos Estados Unidos da América, dois na Alemanha, um no Japão, um na Austrália e um em Portugal. Os estudos foram publicados em onze revistas científicas diferentes, com revisão de pares, entre 1996 e 2024. Os estudos são de natureza quantitativa e do tipo descritivo correlacional, sendo a maioria estudos observacionais transversais (Canosa et al., 2021; Consonni et al., 2021; Kacem et al., 2022; Massman et al., 1996; Montuschi et al., 2015; Rhodes et al., 2024; Simão et al., 2024; Temp et al., 2021; Watanabe et al., 2021; Xu et al., 2017; Ye et al., 2016; Yuan et al., 2010). Cinco estudos apresentam uma componente longitudinal observacional (Costello et al., 2021; McHutchison et al., 2024; Temp et al., 2022; Wei et al., 2015; Xu et al., 2017), sendo um deles de coorte (McHutchison et al., 2024). Relativamente à população em estudo, sete estudos incluíram apenas pacientes com ELA, e nove estudos combinaram pacientes com ELA e um grupo de controlo. Destes, sete artigos utilizaram como grupo de controlo indivíduos saudáveis, um estudo ampliou a amostra abrangendo doenças do Neurónio Motor, em que a ELA está incluída, e, um estudo englobou para além de pacientes com ELA e um grupo de controlo, pacientes com a variante de ELA-DFT.

Autores	Ano de Publicação	Local de Realização do Estudo	Revista de Publicação	População em Estudo
Canosa et al.	2021	Itália	<i>Neurobiology of Aging</i>	ELA
Consonni et al.	2021	Itália	<i>Amyotrophic lateral sclerosis & Frontotemporal Degeneration</i>	ELA
Costello et al.	2021	Irlanda	<i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i>	ELA
Kacem et al.	2022	Tunísia	<i>Revue Neurologique</i>	ELA + Indivíduos saudáveis

Massman et al.	1996	EUA	<i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i>	ELA
McHutchison et al.	2024	EUA	<i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i>	DNM: ELA + ELP + AMP
Montuschi et al.	2015	Itália	<i>Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry</i>	ELA + Indivíduos saudáveis
Rhodes et al.	2024	EUA	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration</i>	ELA
Simão et al.	2024	Portugal	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration</i>	ELA + Indivíduos saudáveis
Temp et al.	2021	Alemanha	<i>Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behaviour</i>	ELA
Temp et al.	2022	Alemanha	<i>Annals of Clinical and Translational Neurology</i>	ELA
Watanabe et al.	2021	Japão	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration</i>	ELA + ELA/DFT + Indivíduos saudáveis
Wei et al.	2015	China	<i>Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration</i>	ELA + Indivíduos saudáveis
Xu et al.	2017	Austrália	<i>Journal of the Neurological Sciences</i>	ELA + Indivíduos saudáveis
Ye et al.	2016	China	<i>PLoS ONE</i>	ELA + Indivíduos saudáveis

Yuan et al.	2010	China	<i>International Journal of Neuroscience</i>	ELA + Indivíduos saudáveis
-------------	------	-------	--	----------------------------

Tabela 3. Características dos Estudos Incluídos

Os principais dados dos estudos incluídos na RS estão descritos na Tabela 4, onde, de forma sintetizada, se fornece informação relativamente ao tipo de estudo, amostra, características clínicas da amostra, grupo de controlo, objetivos, indicadores de RC, como foi feita a avaliação do estado cognitivo e os principais resultados de cada estudo.

1. A evidência da influência da RC no estado cognitivo em indivíduos com ELA:

Esta é a principal questão que esta Revisão procura responder. Diversos estudos apontam para uma relação entre o nível educacional e o desempenho cognitivo em indivíduos com ELA. Montuschi et al. (2015) encontrou que menos anos de educação colocam os pacientes com ELA em risco de desenvolver a variante ELA-DFT (Tabela 4, nº7), enquanto McHutchison et al. (2024) verificou que a educação é um fator preditivo de défice cognitivo, em que menor nível de educação está associado a um maior risco de vir a desenvolver défices cognitivos (Tabela 4, nº6). Outro estudo deduziu que um maior nível de educação reduz o risco de défice cognitivo em cerca de 26% no ECAS, especificamente nas funções executivas (Xu et al., 2017). Similarmente, o estudo de Simão et al. (2024) encontrou que o nível educacional e a participação em atividades de lazer são preditores positivos na performance no ECAS e no funcionamento executivo (Tabela 4, nº9). Ainda o estudo de Massman et al. (1996) constatou que indivíduos com ELA sem défice cognitivo possuem maior nível educacional, sugerindo que estes apresentam melhores capacidades cognitivas pré-mórbidas (Tabela 4, nº5).

Os resultados do estudo de Canosa et al. (2021) corroboram a hipótese de RC na ELA, indicando que maior educação está associada à capacidade de suportar um maior fardo patológico, lidando melhor com a patologia presente a nível cerebral (Tabela 4, nº1). Adicionalmente, e suportando o estudo previamente referido, indivíduos com ELA com maiores níveis de RC apresentam menor probabilidade de apresentar um perfil desexecutivo e défices de memória episódica (Consonni et al., 2021) (Tabela 4, nº2). Uma maior RC está associada a melhor performance cognitiva na *baseline* na performance total do ECAS, RMET (*Reading the Mind in the Eyes Test*) e CWIT (*Colour-Word*

Interference Test, na inibição e alternância) (Costello et al., 2021) (Tabela 4, nº3). Quanto maior a RC, melhor a performance cognitiva em funções cognitivas, como a fluência verbal, memória e funções visuo construtivas, apesar da perda de volume cerebral (Temp et al., 2021) (Tabela 4, nº10). No entanto, o estudo longitudinal do mesmo autor referiu a influência da RC nos domínios cognitivos normalmente afetados pela ELA (funções executivas, cognição social, fluência verbal e linguagem), mas notou ausência de informação sobre outros domínios cognitivo, não específicos da doença (memória e capacidades visuoespaciais) (Temp, 2022) (Tabela 4, nº11). Rhodes et al. (2024) observaram uma influência da RC positiva no estado cognitivo dos doentes, principalmente os que ocupam profissões que envolvam conhecimento humano, capacidades elevadas sociais e de raciocínio (Tabela 4, nº8).

Para além destes, Wei et al. (2015) encontraram que os fatores determinantes para défice cognitivo na ELA incluem a idade, o sexo feminino e o baixo nível de escolaridade, sendo este último o fator preditivo de melhor performance cognitiva (Tabela 4, nº13). Outro estudo observou que pacientes com ELA com menor nível educacional têm uma pior performance cognitiva comparativamente ao grupo de controlo, não tendo sido encontrada esta diferença entre os participantes com maior nível escolar (Kacem et al., 2022) (Tabela 4, nº4). O estudo de Ye et al. (2016) evidenciou que a educação protege certos domínios cognitivos, uma observação suportada também por outro estudo que encontrou défices profundos de aprendizagem e memória em pacientes com ELA com um nível baixo de escolaridade, admitindo uma redução do funcionamento cognitivo (Yuan et al., 2010) (Tabela 4, nº15 e 16). Finalmente, Watanabe et al. (2021) indicaram que a educação é um fator crucial que explica a pior performance cognitiva de pacientes com ELA-DFT em relação a outros grupos (Tabela 4, nº12).

De forma sucinta, a evidência aponta consistentemente para uma relação positiva entre a RC e um melhor desempenho cognitivo em indivíduos com ELA.

2. Os *proxies* de RC mais frequentemente usados nos estudos de doentes com ELA:

Dos dezasseis estudos, dez, constituindo a grande maioria, utilizou somente a educação como *proxy* de reserva (Canosa et al., 2021; Kacem et al., 2022; Massman et al., 1996; McHutchison et al., 2024; Montuschi et al., 2015; Watanabe et al., 2021; Wei

et al., 2015; Xu et al., 2017; Ye et al., 2016; Yuan et al., 2010). Quatro estudos utilizaram também a educação como proxy de RC, mas combinando outros *proxies*, como a ocupação, atividade de lazer e bilinguismo (Consonni et al., 2021), a ocupação e atividade física (Costello et al., 2021), o QI pré-mórbido (Temp et al., 2021), uma escala de classificação de educação (ISCED) e o QI (Temp et al., 2022). Um estudo utilizou apenas o *Occupation Information Network* (Rhodes et al., 2024) e um estudo utilizou o questionário CRIq (Simão et al., 2024).

3. Os instrumentos ou medidas do estado cognitivo mais frequentemente usados nos estudos da RC em doentes com ELA:

O ECAS foi utilizado como medida de avaliação do estado cognitivo em dez estudos, sendo que destes dez, quatro utilizaram apenas este instrumento (Canosa et al., 2021; McHutchison et al., 2024; Rhodes et al., 2024; Simão et al., 2024) e os restantes seis utilizaram o ECAS em conjunto com outros instrumentos. Um estudo combinou o ECAS com o FBI (*Frontal Behavioral Inventory*) (Consonni et al., 2021), dois estudos utilizaram para além do ECAS, o MMSE (*Mini Mental State Examination*) e a FAB (*Frontal Assessment Battery*) (Kacem et al., 2022; Ye et al., 2016), um estudo combinou o ECAS, o MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) e a FAB (Watanabe et al., 2021), um estudo combinou o ECAS, com fluência verbal, BNT (*Boston Naming Test*), RMET, CWIT, memória lógica e RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*) (Costello et al., 2021), e um estudo combinou o ECAS com ACE-R (*Addenbrooke's cognitive examination revised*) e FAB (Xu et al., 2017).

Para além destes, um estudo utilizou uma panóplia de tarefas para avaliar o estado cognitivo, sendo estas de resolução de problemas, visuoperceptivas, reconhecimento visual, controlo atencional/ mental, nomeação, fluência verbal e velocidade psicomotora, e o CVLT (*California verbal learning test*) e ANART (*American version of the national adult reading test*) como instrumentos (Massman et al., 1996). Outro estudo utilizou uma bateria de testes neuro psicológicos selecionada de acordo com os critérios de diagnóstico clínico de DFT: MMSE (*Mini Mental State Examination*), WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*), TMT A (*Trail Making Test*), Stroop, fluência fonémica e semântica, WMS-II-R (*Weschler Memory Scale*), ROCF (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test*), Token Test, WAIS-R (*Weschler Adult Intelligence Scale revised*), Matrizes de Raven e FAB (Montuschi et al., 2015).

O estudo de Temp et al. (2021) utilizou paradigmas de fluência fonêmica e semântica, flexibilidade fonêmica e semântica, dígitos inversos, TMT, Torre de Londres e Figura Complexa de Rey. Por sua vez, o estudo mais recente do mesmo autor adicionou tarefas de alternância, atenção seletiva (paradigma de Stroop), memória de curto prazo, memória de trabalho e memória verbal (Temp et al., 2022). Ainda, um estudo utilizou o ACE e o MMSE (Wei et al., 2015), e, finalmente, um estudo utilizou a ESD (*Extended Scale for Dementia*) (Yuan et al., 2010).

4. O efeito protetor da RC no estado cognitivo consoante o tipo de ELA:

Há estudos que sugerem que a RC pode ter um efeito protetor mais pronunciado no fenótipo bulbar da ELA. Consonni et al. (2021) descobriram que a RC está correlacionada com melhor cognição e menor incapacidade motora, principalmente no fenótipo bulbar (Tabela 4, nº2). Outro estudo observou que a redução do funcionamento cognitivo é afetada pela severidade dos sintomas no bulbo raquidiano, sintomas estes associados à ELA bulbar, e por menor nível educacional, o que pode implicar uma interação entre a RC e a gravidade dos sintomas motores (Yuan et al., 2010) (Tabela 4, nº16). Adicionalmente, foi documentado como um preditor cognitivo negativo pacientes com início bulbar, principalmente nas funções executivas (Simão et al., 2024) (Tabela 4, nº9). No entanto, nem todos os estudos encontraram uma correlação significativa. Wei et al. (2015) não encontraram diferenças significativas no estado cognitivo entre indivíduos com ELA de fenótipo espinal e aqueles com fenótipo bulbar, sugerindo que o nível educacional pode não ser um fator diferencial nesses casos (Tabela 4, nº13).

Em relação à variante ELA-DFT, a evidência sugere que a RC tem um papel significativo. O estudo de Montuschi et al. (2015) encontrou que a ELA-DFT está associada a menor nível educacional e fenótipo bulbar (Tabela 4, nº7). Outro estudo também observou que pacientes com ELA-DFT e menor nível educacional têm piores resultados cognitivos, sugerindo que a educação é um fator explicativo importante (Watanabe et al., 2021) (Tabela 4, nº12).

Por outro lado, há vários estudos que não mencionam especificamente a variação do efeito da RC conforme o tipo de ELA (Costello et al., 2021; Kacem et al., 2022; Rhodes et al., 2024; Temp et al., 2021; Temp et al., 2022; Xu et al., 2017; Ye et al., 2016).

5. O efeito da RC na progressão dos sintomas cognitivos da ELA:

Os resultados dos estudos desta Revisão apresentam resultados variáveis sobre o tema. O estudo longitudinal de Costello et al. (2021) sugere que a RC tem um papel na cognição *baseline* dos indivíduos, mas seguido de um declínio cognitivo mais rápido. Este estudo indica que a RC pode operar ao atrasar o início dos sintomas clínicos, ao invés de reduzir a progressão do declínio (Tabela 4, nº3). Por outro lado, o estudo de McHutchison et al. (2024) descobriu que, embora a cognição se mantenha estável para a maioria dos indivíduos com ELA, uma pequena fração experimentou declínios em todos os domínios cognitivos avaliados, especialmente na memória e no funcionamento visuoespacial, estando estes indivíduos associados a menor nível educacional (Tabela 4, nº6). O estudo de Temp et al. (2022) sugere que a proteção da RC ao longo do tempo é limitada aos défices específicos da ELA (Tabela 4, nº11). Outra investigação longitudinal explica que a progressão dos sintomas cognitivos na ELA é variável, sendo que alguns pacientes desenvolvem défices cognitivos ou ELA-DFT, que são normalmente associados a fatores genéticos, mas a maioria dos pacientes cognitivamente normais na *baseline* não apresentam um declínio cognitivo significativo ao longo do *follow-up* (Xu et al., 2017) (Tabela 4, nº14). O estudo de Massman et al. (1996) sugere um efeito da RC, visto que os indivíduos com défice cognitivo à partida progridem mais rapidamente (Tabela 4, nº5). Por outro lado, o estudo de Simão et al. (2024) observou que enquanto que a RC oferece resiliência contra o declínio cognitivo, o seu efeito protetor não é suficiente para se sobrepor à deterioração mais agressiva associada à ELA (Tabela 4, nº9). No entanto, o estudo de Montuschi et al. (2015) observou que o défice cognitivo é um fator independente que influencia a sobrevivência de pacientes com ELA, separado dos sintomas motores (Tabela 4, nº7). Os autores afirmam que mesmo quando se tem em conta a progressão dos sintomas motores, os défices cognitivo têm um impacto significativo no prognóstico destes doentes, influenciando a sua sobrevivência.

O estudo de Wei et al. (2015) não encontrou correlações significativas entre a progressão da ELA e o estado cognitivo (Tabela 4, nº13). Outros estudos não mencionam especificamente a progressão dos sintomas cognitivos, pois são estudos de outra natureza e que não abordam a progressão ao longo do tempo (Canosa et al., 2021; Consonni et al., 2021; Kacem et al., 2022; Rhodes et al., 2024; Temp et al., 2021; Watanabe et al., 2021; Ye et al., 2016; Yuan et al., 2010).

A evidência sobre o efeito da RC na progressão dos sintomas cognitivos na ELA é variável. Estudos sugerem que a RC pode ter um papel na cognição *baseline*, mas que pode ser seguido por um declínio mais rápido (Costello et al., 2021), enquanto outros indicam que a RC oferece proteção limitada ao longo do tempo (Simão et al., 2024; Temp et al., 2022). A progressão dos sintomas cognitivos na ELA parece oscilar, com alguns pacientes que desenvolvem défices cognitivos significativos (Massman et al., 1996; McHutchison et al., 2024) e outros que mantêm uma cognição estável (Xu et al. 2017).

Estudo	Tipo de Estudo	Amostra	Características clínicas	Controlo	Objetivo	Indicador da RC	Avaliação do Estado Cognitivo	Principais Resultados
1. Canosa et al., 2021	Estudo observacional transversal	111 pacientes com ELA 63 Homens e 48 Mulheres Média de Idades: 63.5	35 bulbar 76 espinal 9 C9orf72	40 indivíduos saudáveis 29 Homens e 11 Mulheres Média de Idades: 66.5	Testar a hipótese da RC numa amostra de pacientes com ELA através do <i>proxy</i> educação e neuro imagem como ferramenta para analisar a lesão cerebral.	Educação (número de anos de estudo completos)	ECAS	Indivíduos com maior nível de escolaridade apresentam uma carga patológica mais elevada, mas melhor performance cognitiva comparativamente aos indivíduos com menor nível de escolaridade.
2. Consonni et al., 2021	Estudo observacional transversal	101 pacientes com ELA 48 Homens e 53 Mulheres Média de Idades: 61.30	29 bulbar 9 C9orf72	/	Determinar até que ponto os <i>proxies</i> de RC podem influenciar os perfis cognitivos /comportamentais na ELA, e, se a RC modula as características clínicas medidas pela idade de início, fenótipo, incapacidade motora e taxa de progressão da doença.	Educação; Ocupação; Atividades de lazer; Bilinguismo	ECAS; FBI	Foi encontrada uma associação positiva entre <i>proxies</i> de RC e funções cognitivas, e uma relação inversa entre défice motor e educação /ocupação. A RC é mediadora de declínio cognitivo e défice funcional bulbar. A RC deveria abranger tanto o domínio cognitivo como motor.

<p>3. Costello et al., 2021</p>	<p>Estudo longitudinal observacional (16 meses, 4 momentos de avaliação)</p>	<p>Momento 1: 189 pacientes com ELA 119 Homens e 70 Mulheres Média de Idades: 63.59</p> <p>Momento 2: 117 pacientes com ELA 77 Homens e 40 Mulheres Média de Idades: 61.48</p> <p>Momento 3: 80 pacientes com ELA 54 Homens e 27 Mulheres Média de Idades: 60.52</p> <p>Momento 4: 49 pacientes com ELA 34 Homens e 15 Mulheres Média de Idades: 58.94</p>	<p>Momento 1: 44 bulbar 145 espinal / 31 familiar 158 esporádico</p> <p>Momento 2: 24 bulbar 93 espinal / 23 familiar 94 esporádico</p> <p>Momento 3: 12 bulbar 69 espinal / 17 familiar 63 esporádico</p> <p>Momento 4: 4 bulbar 45 espinal / 13 familiar 36 esporádico</p>	<p>/</p>	<p>Examinar a relação entre RC e o desempenho neuro psicológico longitudinal na ELA.</p>	<p>Educação + Ocupação + Atividade física</p>	<p>ECAS; fluência verbal; BNT; RMET; CWIT; Memória Lógica; RAVLT</p>	<p>A RC foi um preditor significativo da performance neuropsicológica <i>baseline</i>, em que indivíduos com maior RC tiveram melhores resultados. Estes indivíduos mantiveram melhor performance cognitiva em domínios específicos avaliados pelo ECAS.</p>
---------------------------------	--	--	--	----------	--	---	--	--

<p>4 Kacem et al., 2022</p>	<p>Estudo observacional transversal</p>	<p>85 pacientes com ELA 59 Homens e 27 Mulheres Média de Idades: 59.45</p>	<p>17 bulbar 62 espinal</p>	<p>200 indivíduos saudáveis 78 Homens e 122 Mulheres Média de Idades: 41.12</p>	<p>Validar a tradução árabe do ECAS como um instrumento breve para a população árabe com ELA, de modo a avaliar o estado cognitivo e comportamental destes.</p>	<p>Educação</p>	<p>ECAS (adaptada) MMSE FAB</p>	<p>Os défices cognitivos mais comuns foram relatados na linguagem e funções executivas para funções específicas de ELA. A memória está mais afetada no grupo com menor educação para funções não específicas de ELA. A fluência verbal está relativamente preservada.</p>
<p>5. Massman et al., 1996</p>	<p>Estudo observacional transversal</p>	<p>146 pacientes com ELA 91 Homens e 55 Mulheres Média de Idades: 59.1</p>	<p>19.2% bulbar</p>	<p>/</p>	<p>Determinar a prevalência a correlatos dos défices neuro psicológicos em pacientes com ELA esporádica.</p>	<p>Educação</p>	<p>Resolução de problemas, visuoperceptivos, CVLT, reconhecimento visual, controlo atencional/mental, nomeação, fluência verbal, velocidade psicomotora, ANART.</p>	<p>Os pacientes com défice cognitivo tinham sintomas mais severos e menor nível de educação.</p>
<p>6. McHutchison et al., 2024</p>	<p>Estudo longitudinal observacional coorte (3-6 meses)</p>	<p>207 pacientes com ELA 125 Homens e 82 Mulheres Média de Idades: 59.1 21 pacientes com ELP 12 Homens 9 Mulheres</p>	<p>Dos 207 pacientes com ELA, 50 de origem bulbar 18 C9orf72</p>	<p>/</p>	<p>Investigar se os sintomas cognitivos e comportamentais nas DNM mudam ao longo do tempo e perceber quais os fatores demográficos associados a essas alterações.</p>	<p>Educação</p>	<p>ECAS</p>	<p>Défices cognitivos não foram frequentes na maioria das DNM, mas sim para os portadores do gene C9ORF72, em que estes apresentam declínio cognitivo.</p>

		<p>Média de Idades: 61.6</p> <p>9 pacientes com AMP 6 Homens e 3 Mulheres Média de Idades: 52.3</p>						<p>Níveis mais altos de educação foram associados a pequeno aumento da performance cognitiva, sugerindo o papel da RC na manutenção das funções cognitivas.</p>
<p>7. Montuschi et al., 2015</p>	<p>Estudo observacional transversal</p>	<p>91 pacientes com ELA sdc 51 Homens e 40 Mulheres Média de Idades: 65.9</p> <p>23 pacientes com ELA DFT 12 Homens e 11 Mulheres Média de Idades: 69.1</p> <p>36 pacientes com ELA cdFE 22 Homens e 14 Mulheres Média de Idades: 70</p>	<p>28 bulbar 1 C9orf72</p> <p>10 bulbar 6 C9orf72</p> <p>10 bulbar 2 C9orf72</p> <p>6 bulbar</p> <p>2 bulbar</p> <p>2 bulbar</p>	<p>127 indivíduos saudáveis 73 Homens e 54 Mulheres Média de Idades: 66.5</p>	<p>Avaliar a frequência e padrão clínico do comprometimento cognitivo numa população de pacientes com ELA, caracterizados a partir de aspetos clínicos e genéticos.</p>	<p>Educação</p>	<p>MMSE; WCST; TMT A B; Stroop; Fluência fonémica e semântica; WMS-II-R; ROCF; <i>Token Test</i>; WAIS-R; Matrizes Raven; FAB</p>	<p>O nível de educação foi significativamente mais baixo nos pacientes com ELA-DFT comparativamente ao GC.</p> <p>O nível de educação dos pacientes em Itália, comparativamente ao estudo escocês, reflete o nível baixo de escolaridade dos italianos que nasceram antes de 1950.</p>

		<p>10 pacientes com ELA sdFE 6 Homens e 4 Mulheres Média de Idades: 64.9</p> <p>11 pacientes com ELA C 6 Homens e 4 Mulheres Média de Idades: 68.1</p> <p>11 pacientes com ELA nC 6 Homens e 4 Mulheres Média de Idades: 61.9</p>						
8. Rhodes et al., 2024	Estudo observacional transversal	150 pacientes com ELA nm sexo Média de Idades: 62.66	34 ELA bulbar 111 ELA não bulbar 5 nm 11 C9orf721 positivo	/	Avaliar o impacto das capacidades e requisitos específicos ocupacionais no funcionamento cognitivo e motor na ELA.	Occupation Information Network	ECAS	Indivíduos com trabalhos intelectuais estimulantes associados a melhor performance cognitiva, enquanto que indivíduos com trabalhos manuais, em que há exposição a perigos ambientais, associado a pior performance cognitiva. Skills de precisão

								associada a maior severidade no funcionamento motor.
9. Simão et al., 2024	Estudo observacional transversal	162 pacientes com ELA 100 Homens e 62 Mulheres Média de Idades: 63.13	76.90% ELA espinal 19.90% ELA bulbar 8.73% C9orf72 positivo	60 indivíduos saudáveis 18 Homens e 42 Mulheres Média de Idades: 58.61	Identificar preditores de déficit cognitivo e comportamental na ELA considerando a RC. Comparar perfis demográficos e cognitivos entre pacientes com ELA e GC. Examinar a pontuação do funcionamento executivo e sintomas comportamentais nos pacientes com mutação do gene C9orf72.	CRIq	ECAS	A RC é modeladora de sintomas comportamentais e cognitivos de pacientes com ELA, em que um maior nível de RC está associado a uma melhor performance cognitiva. Ainda, a mutação genética parece ser um preditor de sintomas comportamentais na ELA.
10. Temp et al., 2021	Estudo observacional transversal	60 pacientes com ELA 35 Homens e 25 Mulheres Média de Idades: 59.93	22 bulbar 29 espinal 9 nm	/	Investigar se a RC medida através dos <i>proxies</i> : educação e QI pré-mórbido, permitem que doentes com ELA compensem a perda de volume cerebral.	QI pré-mórbido (vocabulário); Educação	Fluência fonémica e flexibilidade, fluência semântica e flexibilidade, dígitos inversos, TMT, Torre de Londres, Figura Complexa de Rey	Uma maior RC está associada a melhor performance cognitiva nos doentes com ELA, particularmente na fluência verbal, memória de trabalho, memória verbal, e capacidade visuoespacial, apesar da perda de volume cerebral.

<p>11. Temp et al., 2022</p>	<p>Estudo longitudinal prospectivo (12 meses)</p>	<p>25 pacientes com ELA sdc 16 Homens e 9 Mulheres Média de Idades: 54.52</p> <p>13 pacientes com ELA cdc 9 Homens e 4 Mulheres Média de Idades: 60.77</p>	<p>Grupo ELA sdc 4 bulbar 15 espinal 6 nm</p> <p>Grupo ELA cdc 2 bulbar 10 espinal 1 nm</p>	<p>/</p>	<p>Determinar se a RC protege funções cognitivas nos pacientes com ELA contra a perda de volume cerebral durante um período de 12 meses.</p>	<p>Educação; ISCED; QI (verbal)</p>	<p>Fluência fonêmica e flexibilidade, fluência semântica e flexibilidade, alternância, atenção seletiva (paradigma de Stroop), memória de curto prazo, memória de trabalho e memória verbal.</p>	<p>Há evidência de proteção proveniente da RC na fluência verbal e flexibilidade no período de 12 meses, com necessidade de mais evidência noutros domínios cognitivos.</p>
<p>12. Watanabe et al., 2021</p>	<p>Estudo observacional transversal</p>	<p>32 pacientes com ELA 19 Homens e 13 Mulheres Média de Idades: 68</p> <p>3 pacientes com ELA-DFT 1 Homem e 2 Mulheres Média de Idades: 70.7</p>	<p>Grupo ELA 7 bulbar 13 cervical 12 lombar</p> <p>Grupo ELA-DFT 2 bulbar</p>	<p>28 indivíduos saudáveis 16 Homens e 12 Mulheres Média de Idades: 63.8</p>	<p>Desenvolver e validar a versão japonesa da ECAS.</p>	<p>Educação</p>	<p>ECAS; MoCA; FAB</p>	<p>Pontuação total do ECAS em pacientes com ELA sem DFT fortemente correlacionada positivamente com os anos de escolaridade.</p>

<p>13. Wei et al., 2015</p>	<p>Estudo longitudinal observacional (sobrevivência e progressão de doença avaliado a cada 3 meses)</p>	<p>145 pacientes com ELA esporádico 84 Homens e 61 Mulheres Média de Idades: 50.72</p>	<p>80 espinal membro superior 44 espinal membro inferior 21 bulbar</p>	<p>50 indivíduos saudáveis 27 Homens e 23 Mulheres Média de Idades: 50.41</p>	<p>Investigar as características de déficit cognitivo em pacientes chineses com ELA utilizando MMSE e ACE-R. Determinar as associações do funcionamento cognitivo com fatores específicos.</p>	<p>Educação</p>	<p>ACE-R; MMSE</p>	<p>O déficit cognitivo nos doentes com ELA pode estar relacionado à idade de início de sintomas, sexo feminino e menor nível de escolaridade.</p>
<p>14. Xu et al., 2017</p>	<p>Estudo observacional, transversal com componente longitudinal (Intervalo entre medidas de cognição varia entre 6 a 33 meses)</p>	<p>108 pacientes com ELA 68 Homens e 40 Mulheres Média de Idades: 63.8 Longitudinal: 37 pacientes com ELA</p>	<p>5 mutações genéticas (C9orf72, TARDB, SOD1), 10 familiares</p>	<p>60 pacientes com outra DNM sem envolvimento do SNC 35 Homens e 25 Mulheres Média de Idades: 62.3</p>	<p>Rastrear o comprometimento cognitivo e comportamental em pessoas com ELA e compará-las com GC com DNM. Determinar se o déficit cognitivo e comportamental está relacionado com características clínicas, idade, educação e fenótipo. Avaliar efeitos dos défices na sobrevivência e perceber se existe deterioração cognitiva ao longo do tempo.</p>	<p>Educação</p>	<p>ECAS ACE-III FAB</p>	<p>Défice cognitivo e comportamental mais prevalentes em indivíduos com ELA, estando ambos associados a pior prognóstico e sobrevivência. Educação com impacto significativo na cognição de ELA, em que maior nível de educação está associado a menor déficit cognitivo no ACE-III.</p>

15. Ye et al., 2016	Estudo observacional transversal	84 pacientes com ELA 58 Homens e 26 Mulheres Média de Idades: 55.07	16 ELA bulbar 49 ELA cervical 3 ELA torácica 16 ELA lombar	84 indivíduos saudáveis 57 Homens e 27 Mulheres Média de Idades: 54.83	Validar a eficácia da versão chinesa do ECAS numa população chinesa de ELA.	Educação	ECAS MMSE FAB	No grupo com menor nível educacional, a memória está afetada, enquanto que no grupo de maior nível educacional, a fluência verbal e linguagem tendem a estar preservadas.
16. Yuan et al., 2010	Estudo observacional transversal	22 pacientes com ELA 13 Homens e 9 Mulheres Média de idades: 58.5	/	60 indivíduos saudáveis 29 Homens e 31 Mulheres Média de idades: 62.5	Investigar o funcionamento cognitivo numa amostra de pacientes chineses com ELA e avaliar a relação entre o funcionamento cognitivo e as variáveis clínicas e demográficas.	Educação	ESD	A educação é um dos fatores que influencia o funcionamento cognitivo dos doentes. Pacientes com baixo nível educacional tem um resultado inferior na escala ESD, memória e aprendizagem.

Tabela 4. Dados dos estudos incluídos na RS

Nota: ACE-III (*Addenbrooke's cognitive examination III*); ACE-R (*Addenbrooke's cognitive examination revised*); AMP (*Atrofia Muscular Progressiva*); ANART (*American version of the national adult reading test*); BNT (*Boston Naming Test*); C (*comportamental*); cdc (*com déficit cognitivo*); cdFE (*com déficit Funções Executivas*); CRIq (*Cognitive Reserve Index questionnaire*); CVLT (*California verbal learning test*); CWIT (*Colour-Word Interference Test*); ECAS (*Edinburgh Cognitive and Behavioral ALS Screen*); ELA (*Esclerose Lateral Amiotrófica*); ELP (*Esclerose Lateral Primária*) ESD (*Extended Scale for Dementia*); FAB (*Frontal Assessment Battery*); FBI (*Frontal Behavioral Inventory*); GC (*Grupo de Controlo*); ISCED (*International Standard Classification of Education*); MMSE (*Mini Mental State Examination*); MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*); nC (*não comportamental*); nm (*não mencionado*) RAVLT (*Rey Auditory Verbal Learning Test*); RMET (*Reading the Mind in the Eyes Test*); ROCF (*Rey-Osterrieth Complex Figure Test*); sdc (*sem déficit cognitivo*); sdFE (*sem déficit Funções Executivas*); SNC (*Sistema Nervoso Central*); TMT (*Trail Making Test*); WAIS (*Weschler Adult Intelligence Scale*); WCST (*Wisconsin Card Sorting Test*); WMS (*Weschler Memory Scale*).

V - Discussão

O principal objetivo deste trabalho é o de explorar e sistematizar a informação presente na literatura relativa ao potencial efeito protetor da RC no estado cognitivo na ELA, sendo esta a primeira RS a abordar esta relação. De forma sucinta, a evidência aponta consistentemente para uma relação positiva entre a RC e um melhor desempenho cognitivo em indivíduos com ELA. Ainda, a evidência sugere que a RC pode ter um efeito protetor variável conforme o tipo de ELA, em particular, a RC parece estar fortemente associada a melhor cognição e menor incapacidade motora no fenótipo bulbar. No entanto, alguns estudos não encontraram diferenças significativas entre os fenótipos bulbar e espinal, indicando que a influência da RC pode ser complexa e modulada por outros fatores. No caso da variante ELA-DFT, a RC parece ter um papel protetor significativo especialmente em relação ao nível educacional, contudo, o efeito da RC na progressão dos sintomas cognitivos da ELA é variável.

De modo a interpretar estes resultados, é de se salientar que a RC é um constructo hipotético, operacionalizado através de medidas indiretas, os *proxies* de RC. Nos estudos incluídos na RS, foram utilizados vários indicadores para estimar a RC, incluindo a educação, o QI pré-mórbido, a ocupação profissional e a participação em atividades de lazer, o bilinguismo, atividade física, e um questionário de RC (CRIq). No entanto, a grande maioria dos estudos baseou-se apenas na educação de modo a obter a estimativa de RC. A utilização de apenas uma medida indireta de RC é considerada uma simplificação deste constructo multifacetado. Kremen et al. (2022) sugerem que fatores como a educação contribuem para a RC, mas não a representam na sua totalidade, sendo considerada um indicador pouco preciso pois esta variável por si só acarreta uma correlação positiva com várias medidas cognitivas, como a memória (Angel et al., 2021; Boller et al., 2017; Stern, 2014; Xu et al., 2017). Por outro lado, a educação é o indicador mais comum de RC, sendo comumente utilizada isoladamente como representação de RC (Stern, 2004; Stern, 2002). Existe uma forte associação positiva entre a educação e a probabilidade de vir a desenvolver uma condição neuro degenerativa (Stern, 2004; Stern, 2002), sendo esta uma variável com evidência que suporta a sua importância na forma como as alterações no cérebro afetam a performance cognitiva. Isto poderá explicar o porquê de o nível educacional ter um efeito protetor na ELA-DFT (Montuschi et al., 2015; Watanabe et al., 2021).

Sabendo então que a RC é um conceito multifacetado, houve estudos que utilizaram uma abordagem mais heterogênea como medida de RC considerando a sua natureza mais complexa, fazendo combinações entre educação, ocupação profissional, participação em atividades de lazer e bilinguismo (Consonni et al., 2021), atividade física (Costello, 2021) e QI verbal (Temp., 2021; Temp 2022). Todas estas medidas são propostas como representativas da RC (Jones et al., 2011), visto que todos estes fatores estão relacionados com o desempenho cognitivo, na medida em que cada um deles contribui para a proteção do funcionamento cognitivo (Angel et al., 2010; Bialystok et al., 2007; Karsaki et al., 2024; Pang & Hannan, 2013). Ainda o estudo de Rhodes et al. (2024) utilizou o *Occupation Information Network*, uma base de dados que providencia informação detalhada sobre a categorização de cada trabalho. No estudo foram tidas em conta três variáveis: as características do trabalhador, a trajetória do mesmo e a exigência do trabalho. Estes domínios são utilizados em estudos que procuram estabelecer uma relação entre a ocupação profissional e o estado da saúde (Ghaffar et al., 2012; Li et al., 2002; Stern, 2013). No entanto, existem questionários estandardizados que incluem vários *proxies* (Pinto et al., 2024) que permitem obter um valor total. Estes questionários apresentam como vantagem a fácil aplicação e a sua utilidade para estudos comparativos e de grande escala, tendo um destes sido utilizado apenas por um dos estudos (Simão et al., 2024). O CRIq, questionário de RC utilizado pelos autores, engloba a educação, ocupação profissional e atividades de lazer, três dimensões consideradas como as principais fontes de RC (Jones et al., 2010).

Como seria de esperar, a maioria dos estudos utilizou o ECAS como ferramenta para rastrear o funcionamento cognitivo destes indivíduos, visto que foi desenvolvido com o objetivo de ultrapassar as limitações motoras desta população (Siciliano et al., 2017). Ao contrário dos instrumentos tradicionais, o ECAS incorpora tarefas em formatos cuja incapacidade motora não é uma limitação ao avaliar o estado cognitivo destes doentes, o que assegura uma avaliação eficaz desta população, demonstrando a sua aplicabilidade e eficiência.

Relativamente à proteção da RC na cognição dos indivíduos com diferentes variantes de ELA (bulbar vs espinal), os resultados são incongruentes, tendo um efeito protetor variável, com uma influência diferente nos subtipos de ELA. Sabe-se que a

variante bulbar é considerada a mais devastadora da doença (Shellikeri et al., 2017), visto que este fenótipo acarreta um pior prognóstico a nível do declínio cognitivo (Simão et al., 2024), e, conseqüentemente, ao nível da sobrevivência (Xu et al., 2017). Posto isto, foi corroborado o papel da RC nestes casos, estando uma maior RC correlacionada com melhor cognição e a uma menor incapacidade motora, especialmente nesta variante (Consonni et al., 2021), sugerindo um efeito protetor pronunciado da RC em pacientes com ELA bulbar. Por outro lado, houve estudos que não encontraram diferenças significativas no estado cognitivo entre indivíduos com diferentes tipos da doença, sugerindo que a RC pode não ser um fator determinante na cognição para todos os tipos de ELA (Wei et al., 2015; Yuan et al., 2010). Torna-se relevante salientar que estes estudos utilizaram apenas a educação como *proxy* de RC, sendo esta uma limitação da investigação, visto que os próprios autores sublinham a necessidade de considerar outros fatores que possam influenciar a cognição tendo em conta o fenótipo (Wei et al., 2015; Yuan et al., 2010).

É importante salientar a relação entre a RC com a capacidade motora, visto que o estudo de Consonni et al. (2021) sugere que a RC deveria abranger tanto o domínio cognitivo como motor. Existe um conceito que aborda a dimensão motora nos mesmos termos, a Reserva Motora (RM) (Palmer et al., 2009), que representa a capacidade de manter a funcionalidade motora apesar da quantidade significativa de neuropatologia nos circuitos motores. Este conceito foi introduzido no contexto da DP, onde os sintomas motores surgem apenas quando 50% a 60% dos neurónios dopaminérgicos na substância nigra se perdem (Bastos & Barbosa, 2022). A RM foi investigada no contexto da ELA para se referir às mudanças estruturais e funcionais que ocorrem de modo a compensar alterações paralelas às resultantes do processo da doença. Esta remodelação compensatória fornece resiliência funcional ao cérebro que de outra forma estaria num processo degenerativo. Assim, ser capaz de atingir uma remodelação eficaz pode permitir um grau diminuído de comprometimento funcional, mesmo quando as regiões cerebrais centrais estão significativamente afetadas (Bastos & Barbosa, 2022). No entanto, este parece ser o único estudo que relaciona os dois conceitos, e, pela ELA ser uma doença com impacto negativo na capacidade motora, seria interessante aprofundar melhor a relação entre este conceito e o estado motor destes indivíduos.

A relação entre a RC e ELA-DFT também é complexa. Montuschi et al. (2015) e Watanabe et al. (2021) sugerem que a ELA DFT está frequentemente associada a níveis mais baixos de educação e à variante bulbar, indicando que a educação, como indicadora de RC, pode desempenhar um papel significativo na modulação dos défices cognitivos nesta população. Importa lembrar que o resultados desta RS devem ser considerados à luz das teorias biológicas e genéticas que influenciam a ELA. A mutação do gene C9orf72 tem sido amplamente estudada pela sua associação com a ELA e a DFT, sendo esta mutação uma das causas genéticas mais comuns de ambas as condições. O estudo de Xu et al. (2017) relata que alguns pacientes desenvolvem défices cognitivos compatíveis com ELA-DFT, sendo estes indivíduos portadores da mutação genética. Esta observação vai de acordo com a literatura, que sugere uma potencial ligação entre o local de início dos sintomas, especialmente na variante bulbar e genótipos específicos como o C9orf72, reforçando o conceito de que a patogénese da ELA pode envolver múltiplas vias distintas que mediam o início e a progressão da doença (Shellikeri et al., 2017). Os estudos sugerem que a mutação de C9orf72 pode levar à formação de agregados tóxicos de RNA e proteínas que contribuem para a degeneração neuronal (Balendra & Isaacs, 2018), podendo estes mecanismos ser influenciados pela RC através da neuroprotecção, plasticidade sináptica e compensação neural (Stern et al., 2019). A relação entre a RC e as mutações genéticas ainda é uma área de pesquisa emergente, sendo a variabilidade nos resultados observados parcialmente explicada pelas interações complexas entre fatores genéticos e ambientais. Apesar de se saber que indivíduos com ELA positivos à mutação genética C9orf72 têm uma pior performance no funcionamento executivo e memória verbal comparativamente aos indivíduos não portadores do gene (Iazzolino et al., 2021), foi encontrada uma associação entre o gene e a manifestação comportamental da doença, sendo o C9orf72 um preditor dos sintomas comportamentais (Simão et al., 2024). Este estudo foi o primeiro a sugerir que a RC possui um papel mediador entre a performance cognitiva e os sintomas comportamentais, o que contribui para a diversidade clínica da doença (Simão et al., 2024). Torna-se relevante futuras investigações para esclarecer como a RC pode modular os efeitos das mutações genéticas e influenciar a manifestação e progressão clínica da ELA.

Face à progressão da doença, o estudo de Montuschi et al. (2015) não encontrou uma relação significativa entre a progressão da ELA e a funcionalidade medida pelo funcionamento motor e o estado cognitivo dos doentes. O que isto sugere é o que um

menor tempo de sobrevivência observado em doentes com défice cognitivo não poderá ser totalmente explicado pela progressão rápida da incapacidade motora. Assim, o défice cognitivo possui um efeito na sobrevivência destes pacientes independentemente de uma rápida progressão dos sintomas motores. Aliás, Simão et al. (2024) identificaram a fluência verbal como o preditor mais eficaz de défice cognitivo nesta população, o que poderá revelar o défice cognitivo como um fator de pior prognóstico da doença, e, conseqüentemente, na sobrevivência. Outro estudo encontrou um resultado similar, afirmando que os défices cognitivos e comportamentais, especialmente medidos pelo ACE III (*Addenbrooke's cognitive examination III*) e ALS-FTD-Q (*ALS Frontotemporal degeneration questionnaire*), são indicadores importantes de menor tempo de vida dos doentes (Xu et al., 2017). Estes défices são também independentes de outros fatores, como dos défices motores, mas também da idade e do género, o que significa que a presença de défice cognitivo é crucial para uma melhor compreensão acerca da progressão geral da ELA. Posto isto, considerando a RC, pacientes com um maior nível de RC serão capazes de manter um melhor funcionamento cognitivo apesar dos danos neurológicos causados pela ELA, melhorando assim a sua expectativa de vida, mesmo com os sintomas motores presentes.

O estudo longitudinal de Costello et al. (2021) sugere que a RC tem um papel na cognição *baseline* dos indivíduos, mas seguido de um declínio cognitivo mais rápido. Este estudo indica que a RC pode operar ao atrasar o início dos sintomas clínicos, ao invés de reduzir a progressão do declínio. Este resultado vai de acordo com a literatura, visto que indivíduos com maior RC experienciam um atraso dos sintomas, contudo, quando um limiar crítico é atingido, os doentes com uma RC inicialmente maior apresentam um declínio cognitivo mais acelerado proveniente de um maior fardo patológico. Por outro lado, indivíduos que à partida tem menor nível de RC apresentam um declínio cognitivo mais acentuado, especialmente em funções cuja deterioração está associada a uma baixa escolaridade, como a memória e capacidade visuo espacial, não estando protegidos pela RC (McHutchison et al., 2024; Massman et al., 1996). Tendo em conta esta observação, podemos sugerir que, com as estratégias certas, o indivíduo é capaz de atrasar o início da doença.

Adicionalmente, o estudo de Temp et al. (2022) defende o conceito de RC em prol à RCe. Os autores encontram evidência mais robusta para o papel protetor da RC, visto

que a atrofia cerebral dos pacientes por si só não explica os défices cognitivos observados. No entanto, o que os autores observam é que proteção da RC é limitada aos défices específicos da ELA, especialmente na fluência verbal e flexibilidade (letra), e não obtiveram informação suficiente para postular acerca das outras funções, como a memória verbal e funções executivas no geral. Existem teorias baseadas na hipótese da RC que podem explicar esta evidência. A RC poderá ter um efeito protetor mais acentuado nestas funções, como aparenta ter na fluência verbal, por exemplo, provavelmente porque são estas as áreas mais afetada pela doença (Beeldman et al., 2018; Rippon et al., 2006). Isto porque a plasticidade cerebral e adaptação associada à RC permitem que o cérebro se adapte ao reorganizar os processos cognitivos por caminhos alternativos, particularmente em tarefas mais complexas (Marques et al., 2016). Ainda, poderá ser possível que a arquitetura neuronal cognitiva determine quais as funções protegidas pela RC (Medaglia et al., 2017), por exemplo, funções cognitivas que dependam de uma rede mais ampla de ligações poderão estar melhor protegidas pela RC do que funções mais isoladas. Posto isto, a RC ao proteger os domínios mais atacados, atrasa a progressão da doença nestas áreas específicas. Por outro lado, os resultados do estudo de Wei et al. (2015) não demonstraram uma contribuição do estado cognitivo para a progressão da doença. No entanto, os autores explicam esta observação pelo curto período de *follow-up* do seu estudo e referem o facto de não terem sido utilizadas tarefas mais gerais do estado cognitivo, sem grande foco no funcionamento executivo, domínio este bastante afetado pela doença.

Assim, parece razoável afirmar que o papel da RC será limitado. Pela agressividade e pouca expectativa de vida associada à ELA, o papel da RC é o de adiar os sintomas e maximizar a sobrevivência, mesmo sobrepondo-se ao efeito de outras variáveis, como a idade, ao contrariar o efeito negativo da mesma no decorrer da doença. Os autores Simão et al. (2024) referem que na mesma proporção que a RC pode mitigar os efeitos do declínio derivados da idade, o seu papel na progressão da doença poderá ser limitado, particularmente à medida que a doença avança e exerce uma influência mais forte na performance cognitiva. Os autores sugerem então que a progressão da doença tem um impacto significativo no declínio cognitivo e postulam que a RC pode oferecer algum efeito protetor cognitivo, também por ter uma influência na idade. No entanto, este efeito protetor vai diminuindo e tornando-se menos eficaz ao longo da progressão da doença.

Posto isto, a RC parece alterar a progressão cognitiva na ELA ao atrasar o início dos sintomas cognitivos e ao lentificar o declínio de certas funções cognitivas. Isto pode levar a um período de maior estabilidade cognitiva, o que, por sua vez, permite que os pacientes com ELA com uma maior RC mantenham uma certa independência a nível funcional e tenham uma melhor qualidade de vida, mesmo com o avançar da doença.

Semelhanças e diferenças com outras RS

Comparativamente a outras RS realizadas no mesmo tópico, noutras populações clínicas, os resultados deste trabalho parecem ir de acordo com o que já foi relatado, tendo sido demonstrada uma associação positiva entre a RC e o desempenho cognitivo (Hindle et al., 2014; Nunes & Nunes, 2021; Santangelo et al., 2019). Do ponto de vista longitudinal, a informação parece também ser inconstante, tendo sido demonstrado tanto um efeito negativo da RC (Jammula et al., 2021) como a ausência de efeito (Hindle et al., 2014). O mesmo foi demonstrado neste trabalho, podendo afirmar o efeito variável da RC ao longo do tempo, sendo necessárias futuras investigações do ponto de vista longitudinal. Porém, este tipo de estudo na ELA é um desafio tendo em conta o pouco tempo de vida inerente a esta doença multissistémica e devastadora. Contudo, parece ser unânime afirmar que a RC é um preditor cognitivo nas diversas doenças.

Para além disto, relativamente ao uso dos *proxies* de RC, este estudo também vai de acordo com o que já foi demonstrado. Quando apenas um *proxy* de RC é utilizado, a educação é o mais reportado (Harrison et al., 2015; Pinto et al., 2024).

Implicações práticas

- A evidência aponta para uma relação positiva entre a RC e o desempenho cognitivo em indivíduos com ELA.
- A RC parece oferecer maior proteção em pacientes com a variante bulbar da ELA.
- Um baixo nível educacional parece estar associado a um aumento na probabilidade de desenvolver ELA-DFT sugerindo que a RC, refletida pela educação, pode ter um papel no processo neuro degenerativo nesta variante.
- Incorporar a RC em modelos de prognóstico na ELA pode auxiliar na personalização de estratégias de tratamento.

- Investigar a RM, em conjunto com a RC, poderá vir a auxiliar numa compreensão mais holística em como as diferentes reservas modulam a progressão da ELA.
- O papel da RC na progressão dos sintomas na ELA ainda não é claro. Estudos futuros devem ser de natureza longitudinal de modo a poder compreender melhor o efeito a longo prazo da RC na ELA.

Limitações e pontos fortes

Existem algumas limitações a ter em consideração no presente estudo. A RC foi estudada tendo em conta o modelo ativo, considerando os seus indicadores indiretos, os *proxies*, de modo a captar o máximo de estudos que os englobem. Posto isto, estudos diferentes usam *proxies* de RC distintos, o que poderá ter levado a inconsistências relativamente à forma como a RC é medida nos estudos incluídos. Esta variabilidade pode tornar difícil de definir conclusões definitivas acerca do papel da RC na ELA. Apenas um estudo incluiu uma medida estandardizada de RC, o que, mais uma vez, torna um desafio comparar os resultados entre os estudos, podendo levar a inconsistências em como a RC influencia o estado cognitivo destes indivíduos. Para além disto, nem todos os estudos tinham o mesmo desenho, sendo uns transversais e outro longitudinais e o resultado a medir não foi o mesmo. Esta heterogeneidade complica a síntese de resultados podendo introduzir algum viés que afeta a conclusão dos estudos. Adicionalmente, estabelecer uma relação temporal entre a RC e a progressão ou o tipo de ELA é difícil, especialmente em estudos transversais, o que limita as inferências que se possam fazer. O próprio facto de a maioria dos estudos serem transversais é uma limitação, pois a RC é melhor compreendida ao longo do tempo através de estudos longitudinais, o que limita a compreensão acerca do impacto da RC no estado cognitivo na progressão da doença. Outra questão que necessita ser tida em consideração é as variáveis *confounds*. Tanto a RC como a ELA são influenciadas por vários fatores, tanto genéticas, como ambientais, e todas estas variáveis podem não ter sido controladas adequadamente em todos os estudos.

Relativamente aos pontos fortes deste estudo, torna-se relevante salientar em primeiro lugar a metodologia. Esta RS seguiu as *guidelines* do PRISMA, o que permite assegurar transparência, rigor e uma abordagem estandardizada na forma como a RS foi conduzida e reportada, sendo possível replicar estes resultados. De seguida, ao ter incluído estudos que combinam diferentes *proxies* de RC, esta RS permite ter uma visão mais compreensiva e variada de como os vários aspetos da RC influenciam a RC,

permitindo uma interpretação mais vasta do impacto deste conceito. Da mesma forma, permitiu que a estratégia da pesquisa capturasse todos os possíveis fatores com influência na RC, minimizando o risco de deixar de fora estudos importantes. Ainda, ter realizado uma análise de qualidade dos estudos adiciona vigor à RS. Finalmente, uma RS que explora a RC como um fator que influencia o estado cognitivo na ELA nunca foi realizada, trazendo também conhecimento e potenciais implicações clínicas na abordagem da doença.

Implicações para investigações futuras e prática clínica

Esta RS identifica uma área aberta a futuras investigações nesta temática. Em primeiro lugar, foi identificada a necessidade de estudos longitudinais que abordem o impacto da RC no estado cognitivo na progressão da ELA para melhor perceber os efeitos a longo prazo deste conceito. A variabilidade dos *proxies* de RC, principalmente o uso de indicadores unitários, não abrange na sua totalidade a complexidade da RC. Seria relevante utilizar instrumentos validados e estandardizados de forma a obter resultados mais comparáveis e consistentes entre os diferentes estudos. Seria também valioso investigar o conceito da RM em simultâneo com a RC, tendo em conta que tanto o funcionamento motor como cognitivo encontram-se alterados nesta doença. Ao explorar como estas duas formas de reserva interagem e potencialmente possuem um papel modulador no estado e na progressão da doença pode oferecer um benefício sinérgico, providenciando mais informação para intervenções holísticas.

Os resultados deste estudo são relevantes tanto para a prática e educação de profissionais de saúde, dos indivíduos afetados pela doença e dos seus familiares. Estudos ao sugerirem a RC como um preditor de défice cognitivo e de sintomas comportamentais, abrem portas para intervenções e estratégias precoces, de modo a enaltecer este conceito mesmo antes da manifestação clínica da doença. Ao identificar população em risco, os profissionais de saúde devem focar-se em estratégias que permitam promover atividades sociais, físicas e intelectuais estimulantes. Ainda, o papel da RC pode ser integrado num modelo preditivo de ELA, o que ajudaria a prever a progressão da doença de forma mais precisa, permitindo uma tomada de decisão mais informada relativamente aos planos de tratamento. Adicionalmente, os resultados deste estudo suportam a importância de uma abordagem holística na gestão desta doença, como é recomendado tanto pela AAN como pela FESN, enaltecendo a importância da dimensão psicossocial e cognitiva.

VI - Conclusão

A elaboração deste trabalho providencia um *insight* valioso acerca da influência da RC na ELA, o que permite responder às questões propostas desta investigação. Apesar de serem necessários estudos adicionais sobre este tema de forma a elucidar o impacto que a RC tem na progressão da doença, como poderá existir um efeito modelador entre os dois conceitos de reserva, o cognitivo e o motor, e, como a própria reserva poderá influenciar a genética que dá origem à doença, os resultados desta RS sugerem que a RC tem um papel significativo em preservar o funcionamento cognitivo em indivíduos com ELA. Estas observações são consistentes com o que é observado no contexto de outras doenças neuro degenerativas, adquiridas, psiquiátrica e no próprio envelhecimento normal, o que permite afirmar o efeito protetor da RC a várias patologias.

A RC é um conceito teórico e hipotético, pelo que se recorre a indicadores indiretos deste conceito. Nesta RS, a maioria dos estudos utilizaram a educação como principal *proxy* de reserva, enquanto outros utilizaram a combinação de outras medidas, como a ocupação profissional o QI, participação em atividades de lazer, exercício físico e o bilinguismo. De forma a considerar a natureza complexa da RC e não a simplificá-la utilizando apenas uma medida isolada, torna-se necessário abordar a RC como um fenómeno dinâmico, que se altera ao longo da vida (Pinto et al., 2024), consoante a multiplicidade de fatores ambientais aos quais somos expostos. Assim, a RC deve ser avaliada através de uma medida estandardizada que capte a combinação de vários fatores.

Assumindo então a RC como um modelo que fornece um mecanismo protetor que oferece resistência ao cérebro para lidar com os efeitos da patologia presente (Stern et al., 2019), a RC permite compreender a heterogeneidade do funcionamento cognitivo entre indivíduos com a mesma lesão. Desta forma, esta revisão sugere que a RC é um modelo útil para perceber de que forma diferentes variáveis servem como prognóstico no decorrer da doença, tendo estes achados importância clínica e epidemiológica. Posto isto, compreender a relação entre a severidade dos sintomas e da patologia a nível fisiológico e das variáveis pré-mórbidas, permite conduzir o tratamento e o prognóstico do curso da doença. Isto potencialmente leva a uma melhoria na gestão e tomada de decisão de quem tem a patologia e de quem acompanha o doente. Estratégias que fomentem e promovam a RC, ao longo das diferentes fases de vida, devem ser implementadas.

A presente RS permitiu identificar lacunas na literatura que necessitam de futura investigação. Ao explorar a RC no contexto da ELA, este trabalho não só oferece uma compreensão geral nunca antes realizada, como contribui para um melhor entendimento acerca do papel da RC em diferentes doenças degenerativas. Estes resultados expandem o conhecimento proveniente da Neuropsicologia, enfatizando a importância da pesquisa interdisciplinar para explorar as interações complexas entre a RC e o funcionamento cognitivo e outros fatores biopsicossociais que o medem. A pesquisa contínua nestas áreas é essencial para desenvolver intervenções mais eficazes de modo a promover os desfechos clínicos dos pacientes.

VII - Referências

- Adam, S., Bonsang, E., Grotz, C., & Perelman, S. (2013). Occupational activity and cognitive reserve: implications in terms of prevention of cognitive aging and Alzheimer's disease. *Clinical interventions in aging*, 377-390.
- Aebischer, P., & Kato, A. C. (2007). Playing defense against Lou Gehrig's disease. *Scientific American*, 297(5), 86-93.
- Agosta, F., Al-Chalabi, A., Filippi, M., Hardiman, O., Kaji, R., Meininger, V., ... & WFN Research Group on ALS/MND. (2015). The El Escorial criteria: strengths and weaknesses. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 16(1-2), 1-7.
- Angel, L., Fay, S., Bouazzaoui, B., Baudouin, A., & Isingrini, M. (2010). Protective role of educational level on episodic memory aging: An event-related potential study. *Brain and cognition*, 74(3), 312-323.
- Balendra, R., & Isaacs, A. M. (2018). C9orf72-mediated ALS and FTD: multiple pathways to disease. *Nature Reviews Neurology*, 14(9), 544-558.
- Bastos, P. A. D., & Barbosa, R. (2022). Motor reserve: How to build neuronal resilience against ageing and neurodegeneration?. *Revue Neurologique*, 178(8), 845-854.
- Barnett, J. H., Salmond, C. H., Jones, P. B., & Sahakian, B. J. (2006). Cognitive reserve in neuropsychiatry. *Psychological medicine*, 36(8), 1053-1064.
- Beeldman, E., Raaphorst, J., Twennaar, M. K., Govaarts, R., Pijnenburg, Y. A., de Haan, R. J., ... & Schmand, B. A. (2018). The cognitive profile of behavioural variant FTD and its similarities with ALS: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*.
- Bersano, E.; Sarnelli, M.F.; Solara, V.; Iazzolino, B.; Peotta, L.; De Marchi, F.; Facchin, A.; Moglia, C.; Canosa, A.; Calvo, A.; et al. Decline of cognitive and behavioral functions in amyotrophic lateral sclerosis: A longitudinal study. *Amyotroph. Lateral Scler. Front. Degener.* 2020,21, 373–379
- Beyer, L., Meyer-Wilmes, J., Schönecker, S., Schnabel, J., Sauerbeck, J., Scheifele, M., ... & Brendel, M. (2021). Cognitive reserve hypothesis in frontotemporal dementia: A FDG-PET study. *NeuroImage: Clinical*, 29, 102535.
- Bialystok, E. (2021). Bilingualism: Pathway to cognitive reserve. *Trends in cognitive sciences*, 25(5), 355-364.
- Bialystok, E., Craik, F. I., & Freedman, M. (2007). Bilingualism as a protection against the onset of symptoms of dementia. *Neuropsychologia*, 45(2), 459-464.
- Boller, B., Mellah, S., Ducharme-Laliberté, G., & Belleville, S. (2017). Relationships between years of education, regional grey matter volumes, and working memory-related brain activity in healthy older adults. *Brain imaging and behavior*, 11, 304-317.

Bora, E. (2017). Meta-analysis of social cognition in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, 88, 1-7.

Brooks, B. R., Miller, R. G., Swash, M., & Munsat, T. L. (2000). El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders*, 1(5), 293-299.

Camprodon-Boadas, P., De Prisco, M., Rabelo-da-Ponte, F. D., Sugranyes, G., Clougher, D., Baeza, I., ... & Amoretti, S. (2024). Cognitive reserve and cognition in mood disorders: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 116083

Canosa, A., Palumbo, F., Iazzolino, B., Peotta, L., Di Pede, F., Manera, U., ... & Pagani, M. (2021). The interplay among education, brain metabolism, and cognitive impairment suggests a role of cognitive reserve in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurobiology of Aging*, 98, 205-213.

Conde, B., Winck, J. C., & Azevedo, L. F. (2019). Estimating amyotrophic lateral sclerosis and motor neuron disease prevalence in Portugal using a pharmaco-epidemiological approach and a bayesian multiparameter evidence synthesis model. *Neuroepidemiology*, 53(1-2), 73-83.

Consonni, M., Dalla Bella, E., Bersano, E., Telesca, A., & Lauria, G. (2021). Cognitive reserve is associated with altered clinical expression in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 22(3-4), 237-247.

Correa Ribeiro, P. C., Lopes, C. S., & Lourenço, R. A. (2013). Complexity of lifetime occupation and cognitive performance in old age. *Occupational medicine*, 63(8), 556-562.

Costello, E., Rooney, J., Pinto-Grau, M., Burke, T., Elamin, M., Bede, P., ... & Pender, N. (2021). Cognitive reserve in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a population-based longitudinal study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 92(5), 460-465.

Duyckaerts, C., Maisonobe, T., Hauw, J. J., & Seilhean, D. (2021). Charcot identifies and illustrates amyotrophic lateral sclerosis. *Free Neuropathology*, 2.

Elamin, M., Bede, P., Byrne, S., Jordan, N., Gallagher, L., Wynne, B., ... & Hardiman, O. (2013). Cognitive changes predict functional decline in ALS: a population-based longitudinal study. *Neurology*, 80(17), 1590-1597.

Ghaffar, O., Fiati, M., & Feinstein, A. (2012). Occupational attainment as a marker of cognitive reserve in multiple sclerosis.

Harrison, J. E., & Owen, A. M. (2002). *Cognitive deficits in brain disorders*. Martin Dunitz.

- Harrison, S. L., Sajjad, A., Bramer, W. M., Ikram, M. A., Tiemeier, H., & Stephan, B. C. (2015). Exploring strategies to operationalize cognitive reserve: A systematic review of reviews. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 37(3), 253-264.
- Hindle, J. V., Martyr, A., & Clare, L. (2014). Cognitive reserve in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism & related disorders*, 20(1), 1-7.
- Huynh, W., Ahmed, R., Mahoney, C. J., Nguyen, C., Tu, S., Caga, J., ... & Kiernan, M. C. (2020). The impact of cognitive and behavioral impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Expert review of neurotherapeutics*, 20(3), 281-293.
- Iazzolino, B., Peotta, L., Zucchetti, J. P., Canosa, A., Manera, U., Vasta, R., ... & Chiò, A. (2021). Differential neuropsychological profile of patients with amyotrophic lateral sclerosis with and without C9orf72 mutation. *Neurology*, 96(1), e141-e152.
- Ilieva, H., Vullaganti, M., & Kwan, J. (2023). Advances in molecular pathology, diagnosis, and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *bmj*, 383.
- Ingre, C., Roos, P. M., Piehl, F., Kamel, F., & Fang, F. (2015). Risk factors for amyotrophic lateral sclerosis. *Clinical epidemiology*, 181-193.
- Irwin, D., Lippa, C. F., & Swearer, J. M. (2007). Cognition and amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*®, 22(4), 300-312.
- Jammula, V. R., Leeper, H., Gilbert, M. R., Cooper, D., & Armstrong, T. S. (2021). Effects of cognitive reserve on cognition in individuals with central nervous system disease. *Cognitive and Behavioral Neurology*, 34(4), 245-258.
- Jones, R., Manly, J., Glymour, M., Rentz, D., Jefferson, A., & Stern, Y. (2011). Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, 17(4), 593.
- Jones, R. N., Fong, T. G., Metzger, E., Tulebaev, S., Yang, F. M., Alsop, D. C., ... & Inouye, S. K. (2010). Aging, brain disease, and reserve: implications for delirium. *The American journal of geriatric psychiatry*, 18(2), 117-127.
- Kacem, I., Abida, Y., Ferchichi, W., Mrabet, S., Sghaier, I., Gharbi, A., ... & Gouider, R. (2022). Arabic adaptation of the Edinburgh cognitive and behavioural Amyotrophic lateral sclerosis screen (ECAS-AR). *Revue Neurologique*, 178(8), 817-825.
- Katzman, R., Terry, R., DeTeresa, R., Brown, T., Davies, P., Fuld, P., ... & Peck, A. (1988). Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 23(2), 138-144.
- Karsazi, H., Rezapour, T., Ghamsari, A. S. M., Kormi-Nouri, R., & Hatami, J. (2024). Which intellectual activities are related to cognitive reserve? Introduction and testing a three-dimensional model. *Psychological Research*, 1-11.

Kiernan, M. C., Vucic, S., Cheah, B. C., Turner, M. R., Eisen, A., Hardiman, O., ... & Zoing, M. C. (2011). Amyotrophic lateral sclerosis. *The lancet*, *377*(9769), 942-955.

Kramer, A. F., Bherer, L., Colcombe, S. J., Dong, W., & Greenough, W. T. (2004). Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, *59*(9), M940-M957.

Kremen, W. S., Elman, J. A., Panizzon, M. S., Eglit, G. M., Sanderson-Cimino, M., Williams, M. E., ... & Franz, C. E. (2022). Cognitive reserve and related constructs: a unified framework across cognitive and brain dimensions of aging. *Frontiers in aging neuroscience*, *14*, 834765.

Li, C. Y., Wu, S. C., & Sung, F. C. (2002). Lifetime principal occupation and risk of cognitive impairment among the elderly. *Industrial health*, *40*(1), 7-13.

Library Guides: Framing your research question: PECO and its variations. (2024). Cqu.edu.au. <https://libguides.library.cqu.edu.au/question-frameworks/peco>

Luchini, C., Stubbs, B., Solmi, M., & Veronese, N. (2017). Assessing the quality of studies in meta-analyses: Advantages and limitations of the Newcastle Ottawa Scale. *World Journal of Meta-Analysis*, *5*(4), 80-84.

Maiovis, P., Ioannidis, P., Gerasimou, G., Gotzamani-Psarrakou, A., & Karacostas, D. (2018). Cognitive reserve hypothesis in frontotemporal dementia: evidence from a brain SPECT study in a series of Greek frontotemporal dementia patients. *Neurodegenerative Diseases*, *18*(2-3), 69-73.

Marques, P., Moreira, P., Magalhães, R., Costa, P., Santos, N., Zihl, J., ... & Sousa, N. (2016). The functional connectome of cognitive reserve. *Human brain mapping*, *37*(9), 3310-3322.

Masrori, P., & Van Damme, P. (2020). Amyotrophic lateral sclerosis: a clinical review. *European journal of neurology*, *27*(10), 1918-1929.

Massimo, L., Zee, J., Xie, S. X., McMillan, C. T., Rascovsky, K., Irwin, D. J., ... & Grossman, M. (2015). Occupational attainment influences survival in autopsy-confirmed frontotemporal degeneration. *Neurology*, *84*(20), 2070-2075.

Massman, P. J., Sims, J., Cooke, N., Haverkamp, L. J., Appel, V., & Appel, S. H. (1996). Prevalence and correlates of neuropsychological deficits in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *61*(5), 450-455.

Mayne, K., White, J. A., McMurrin, C. E., Rivera, F. J., & de la Fuente, A. G. (2020). Aging and neurodegenerative disease: is the adaptive immune system a friend or foe?. *Frontiers in aging neuroscience*, *12*, 572090.

McHutchison, C. A., Wu, J., McMillan, C. T., Rademakers, R., Statland, J., Wu, G., ... & Benatar, M. (2024). Temporal course of cognitive and behavioural changes in motor neuron diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *95*(4), 316-324.

- Medaglia, J. D., Pasqualetti, F., Hamilton, R. H., Thompson-Schill, S. L., & Bassett, D. S. (2017). Brain and cognitive reserve: Translation via network control theory. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *75*, 53-64.
- Montuschi, A., Iazzolino, B., Calvo, A., Moglia, C., Lopiano, L., Restagno, G., ... & Chiò, A. (2015). Cognitive correlates in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study in Italy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *86*(2), 168-173.
- Murray, A. D., Staff, R. T., McNeil, C. J., Salarirad, S., Ahearn, T. S., Mustafa, N., & Whalley, L. J. (2011). The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*, *134*(12), 3687-3696.
- Nelson, M. E., Jester, D. J., Petkus, A. J., & Andel, R. (2021). Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neuropsychology review*, *31*(2), 233-250.
- Nunes, I., & Silva Nunes, M. V. (2021). The influence of cognitive reserve in the protection of the cognitive status after an acquired brain injury: A systematic review. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *43*(9), 839-860.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, *372*.
- Palmer, S. J., Ng, B., Abugharbieh, R., Eigenraam, L., & McKeown, M. J. (2009). Motor reserve and novel area recruitment: amplitude and spatial characteristics of compensation in Parkinson's disease. *European Journal of Neuroscience*, *29*(11), 2187-2196.
- Pang, T. Y., & Hannan, A. J. (2013). Enhancement of cognitive function in models of brain disease through environmental enrichment and physical activity. *Neuropharmacology*, *64*, 515-528.
- Panico, F., Sagliano, L., Magliacano, A., Santangelo, G., & Trojano, L. (2023). The relationship between cognitive reserve and cognition in healthy adults: a systematic review. *Current Psychology*, *42*(28), 24751-24763.
- 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. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2012, *83*, 102–108
- Pinto, J. O., Peixoto, B., Dores, A. R., & Barbosa, F. (2024). Measures of cognitive reserve: An umbrella review. *The Clinical Neuropsychologist*, *38*(1), 42-115.
- Portet, F., Cadilhac, C., Touchon, J., & Camu, W. (2001). Cognitive impairment in motor neuron disease with bulbar onset. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Other Motor Neuron Disorders*, *2*(1), 23-29.

- Potter, G. G., Plassman, B. L., Helms, M. J., Foster, S. M., & Edwards, N. W. (2006). Occupational characteristics and cognitive performance among elderly male twins. *Neurology*, *67*(8), 1377-1382.
- Quattropiani, M. C., Sardella, A., Morgante, F., Ricciardi, L., Alibrandi, A., Lenzo, V., ... & Basile, G. (2021). Impact of cognitive reserve and premorbid IQ on cognitive and functional status in older outpatients. *Brain Sciences*, *11*(7), 824.
- Rafael, H., David, J. O., & Vilca, A. S. (2017). Etiology and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of neurodegenerative disease*, *6*(1), 1.
- Rippon, G. A., Scarmeas, N., Gordon, P. H., Murphy, P. L., Albert, S. M., Mitsumoto, H., ... & Stern, Y. (2006). An observational study of cognitive impairment in amyotrophic lateral sclerosis. *Archives of neurology*, *63*(3), 345-352.
- Rhodes, E., Alfa, S., Jin, H. A., Massimo, L., Elman, L., Amado, D., ... & McMillan, C. T. (2024). Cognitive reserve in ALS: The role of occupational skills and requirements. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-10.
- Rusina, R., Ridzoň, P., Kulišť'Ák, P., Keller, O., Bartoš, A., Buncová, M., ... & Matěj, R. (2010). Relationship between ALS and the degree of cognitive impairment, markers of neurodegeneration and predictors for poor outcome. A prospective study. *European journal of neurology*, *17*(1), 23-30.
- Santangelo, G., Altieri, M., Enzinger, C., Gallo, A., & Trojano, L. (2019). Cognitive reserve and neuropsychological performance in multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neuropsychology*, *33*(3), 379.
- Satz, P. (1993). Brain Reserve Capacity on Symptom Onset After Brain Injury: A Formulation and Review of Evidence for Threshold Theory. In *Neuropsychology* (Vol. 7, Issue 3).
- Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, *57*(12), 2236-2242.
- Scarmeas, N., & Stern, Y. (2003). Cognitive reserve and lifestyle. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, *25*(5), 625-633.
- Schrempf, T.; Finsel, J.; Uttner, I.; Ludolph, A.C.; Lulé, D. Neuropsychological deficits have only limited impact on psychological well-being in amyotrophic lateral sclerosis. *J. Neurol.* 2022, *269*, 1369–1374
- Shellikeri, S., Karthikeyan, V., Martino, R., Black, S. E., Zinman, L., Keith, J., & Yunusova, Y. (2017). The neuropathological signature of bulbar-onset ALS: a systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *75*, 378-392.
- Siciliano, M., Trojano, L., Trojsi, F., Greco, R., Santoro, M., Basile, G., ... & Santangelo, G. (2017). Edinburgh Cognitive and Behavioural ALS Screen (ECAS)-Italian version: regression based norms and equivalent scores. *Neurological Sciences*, *38*, 1059-1068.

- Simão, S., Oliveira Santos, M., Gromicho, M., Pavão Martins, I., & De Carvalho, M. (2024). Cognitive reserve as a modulator of cognitive decline and of behavioral symptoms in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, 1-11.
- Soloveva, M. V., Jamadar, S. D., Poudel, G., & Georgiou-Karistianis, N. (2018). A critical review of brain and cognitive reserve in Huntington's disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 88, 155-169.
- Staios, M., Fisher, F., Lindell, A. K., Ong, B., Howe, J., & Reardon, K. (2013). Exploring sarcasm detection in amyotrophic lateral sclerosis using ecologically valid measures. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 178.
- Stang, A. (2010). Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *European journal of epidemiology*, 25, 603-605.
- Stern, Y. (2014). Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, 65(2), 49-54.
- Stern, Y. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012.
- Stern, Y. (2002). *What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept*.
- Stern, Y., Arenaza-Urquijo, E. M., Bartrés-Faz, D., Belleville, S., Cantilon, M., Chetelat, G., ... & Reserve, Resilience and Protective Factors PIA Empirical Definitions and Conceptual Frameworks Workgroup. (2020). Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimer's & Dementia*, 16(9), 1305-1311.
- Stern, Y., Barnes, C. A., Grady, C., Jones, R. N., & Raz, N. (2019). Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. *Neurobiology of aging*, 83, 124-129.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D., & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *Jama*, 271(13), 1004-1010.
- Talbot, P. R., Goulding, P. J., Lloyd, J. J., Snowden, J. S., Neary, D., & Testa, H. J. (1995). Inter-relation between "classic" motor neuron disease and frontotemporal dementia: neuropsychological and single photon emission computed tomography study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 58(5), 541-547.
- Temp, A. G., Kasper, E., Machts, J., Vielhaber, S., Teipel, S., Hermann, A., & Prudlo, J. (2022). Cognitive reserve protects ALS-typical cognitive domains: A longitudinal study. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 9(8), 1212-1223.

Temp, A. G., Prudlo, J., Vielhaber, S., Machts, J., Hermann, A., Teipel, S. J., & Kasper, E. (2021). Cognitive reserve and regional brain volume in amyotrophic lateral sclerosis. *Cortex*, *139*, 240-248.

Thow, M. E., Summers, M. J., Saunders, N. L., Summers, J. J., Ritchie, K., & Vickers, J. C. (2018). Further education improves cognitive reserve and triggers improvement in selective cognitive functions in older adults: The Tasmanian Healthy Brain Project. *Alzheimer's & Dementia: diagnosis, assessment & disease monitoring*, *10*, 22-30.

Toledo-Fernández, A., Villalobos-Gallegos, L., Salvador-Cruz, J., Benjet, C., Roncero, C., & Marín-Navarrete, R. (2020). Differential effects of cognitive reserve on the neurocognitive functioning of polysubstance users: an exploratory analysis using mixture regression. *International Journal of Mental Health and Addiction*, *18*, 500-514.

Watanabe, Y., Ogino, M., Ichikawa, H., Hanajima, R., & Nakashima, K. (2021). The Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen (ECAS) for Japanese ALS and FTD patients. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *22*(1-2), 66-72.

Watanabe, Y., Raaphorst, J., Izumi, Y., Yoshino, H., Ito, S., Adachi, T., ... & ALS-FTD-QJ research group. (2020). Cognitive and behavioral status in Japanese ALS patients: a multicenter study. *Journal of neurology*, *267*, 1321-1330.

Wei, Q., Chen, X., Zheng, Z., Huang, R., Guo, X., Cao, B., ... & Shang, H. (2015). Screening for cognitive impairment in a Chinese ALS population. *Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Degeneration*, *16*(1-2), 40-45.

Wohlin, C. (2014, May). Guidelines for snowballing in systematic literature studies and a replication in software engineering. In *Proceedings of the 18th international conference on evaluation and assessment in software engineering* (pp. 1-10).

Xu, L., Liu, T., Liu, L., Yao, X., Chen, L., Fan, D., ... & Wang, S. (2020). Global variation in prevalence and incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, *267*, 944-953.

Xu, R. S., & Yuan, M. (2021). Considerations on the concept, definition, and diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Neural Regeneration Research*, *16*(9), 1723.

Xu, Z., Alruwaili, A. R. S., Henderson, R. D., & McCombe, P. A. (2017). Screening for cognitive and behavioural impairment in amyotrophic lateral sclerosis: frequency of abnormality and effect on survival. *Journal of the Neurological Sciences*, *376*, 16-23.

Ye, S., Ji, Y., Li, C., He, J., Liu, X., & Fan, D. (2016). The Edinburgh cognitive and behavioural ALS screen in a Chinese amyotrophic lateral sclerosis population. *PloS one*, *11*(5), e0155496.

Yuan, Q., & Jia, J. (2010). Reduced cognitive function in Chinese patients with early amyotrophic lateral sclerosis and associated factors. *International Journal of Neuroscience*, 120(10), 641-646.

Zil'ber, L. A., Bajdakova, Z. L., Gardaš'jan, A. N., Konovalov, N. V., Bunina, T. L., & Barabadze, E. M. (1963). Study of the etiology of amyotrophic lateral sclerosis. *Bulletin of the World Health Organization*, 29(4), 449.

VIII - Anexo

Estudo	Representatividade da amostra	Tamanho da amostra	Medida de reserva cognitiva	Medida de cognição	Fatores de confound controlados	Avaliação do resultado	Análise estatística	Avaliação geral
Canosa et al. (2021)	*		*	**	*	*	*	7 Bom
Consonni et al. (2021)	*		**	**	*	*	*	8 Bom
Costello et al. (2021)	*		**	**	*	*	*	8 Bom
Kacem et al. (2022)			*	**	*	*	*	6 Satisfatório
Massman et al. (1996)			*	**	*	*	*	6 Satisfatório
McHutchison et al. (2024)	*		*	**	*	*	*	7 Bom
Montuschi et al. (2015)	*		*	**	*	*	*	7 Bom
Rhodes et al. (2024)	*		**	**	*	*	*	8 Bom
Simão et al. (2024)	*		**	**	*	*	*	8 Bom
Temp et al. (2021)			**	**	*	*	*	7 Bom
Temp et al. (2022)	*		**	**	*	*	*	8 Bom
Watanabe et al. (2021)			*	**		*	*	5 Satisfatório
Wei et al. (2015)			*	**		*	*	5 Satisfatório
Xu et al. (2017)			*	**	*	*	*	6 Satisfatório
Ye et al. (2016)			*	**		*	*	5 Satisfatório
Yuan et al. (2010)			*	**		*	*	5 Satisfatório

*Versão adaptada da Escala de Avaliação de Qualidade de Newcastle-Ottawa para estudos de coorte para fornecer avaliação de qualidade de estudos transversais (Camprodon-Boadas et al., 2024; Panico et al., 2023).

Legenda de pontuação:

Estudos muito bons: 9 a 10 estrelas

Estudos bons: 7 a 8 estrelas

Estudos satisfatórios: 5 a 6 estrelas

Estudos insatisfatórios: 0 a 4 estrelas