



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA

Irina Sofia Reis Gomes Santos

**ALTERAÇÕES EMOCIONAIS NA DOENÇA DE  
PEQUENOS VASOS CEREBRAIS ESPORÁDICA E  
CADASIL: REVISÃO DA LITERATURA E ESTUDO  
EXPLORATÓRIO**

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado de Psicologia, área de especialização em Psicologia Clínica e da Saúde, subárea de Especialização em Psicogerontologia Clínica orientada pela Professora Doutora Isabel Santana, Doutora Ana Rita Sousa e Silva e Professor Doutor Mário Manuel Rodrigues Simões.

outubro de 2020

Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação  
da Universidade de Coimbra

# Alterações Emocionais na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e CADASIL: Revisão da literatura e estudo exploratório

Irina Sofia Reis Gomes Santos

Dissertação no âmbito do Mestrado Integrado de Psicologia, área de especialização em Psicologia  
Clínica e da Saúde, subárea de Especialização em Psicogerontologia Clínica orientada pela  
Professora Doutora Isabel Santana, Doutora Ana Rita Sousa e Silva e Professor Doutor Mário  
Manuel Rodrigues Simões.

outubro de 2020



UNIVERSIDADE D  
COIMBRA



## Agradecimentos

---

Primeiramente, gostaria de agradecer à Professora Doutora Isabel Santana pela oportunidade de ter feito parte do Serviço de Neurologia do CHUC. Pela excelência, profissionalismo e sabedoria que sempre transmitiu, e por inculcar em mim a busca por mais conhecimento acerca da área.

À Professora Doutora Ana Rita Silva, a minha gratidão por si nunca será suficiente, sem si nada disto seria possível. Obrigada pela pessoa que é, por todo o carinho e preocupação que me transmitiu. Por me deixar sempre à vontade para partilhar os meus medos, inseguranças e dúvidas consigo, e por ter sempre disponibilidade para me ajudar e apoiar. Obrigada por ter acreditado nas minhas capacidades quando eu própria as punha em causa, e por ter sempre as palavras certas. Qualquer pessoa que tenha o privilégio de trabalhar consigo é sortuda.

Ao Professor Doutor Mário Simões, pelo profissional que é, e pela paixão que demonstra constantemente pela sua profissão. Pela introdução ao mundo da Avaliação Neuropsicológica, por todos os valores éticos e profissionais que nos transmitiu desde o primeiro dia. Por todo o rigor, profissionalismo e apoio que transmitiu ao longo do meu percurso académico. Obrigada.

À Dra. Diana Duro, obrigada por todo o conhecimento que partilhou comigo durante o último ano. Por me ter apresentado ao mundo do trabalho, e pelo privilégio que é vê-la trabalhar. Por ter intensificado a minha paixão pela Neuropsicologia, e depositar confiança em mim e nas minhas capacidades. Muito, muito obrigada.

À Marisa, a minha companheira no Serviço. A minha “avó” de praxe, uma pessoa enorme que em muito influenciou a minha escolha, e ainda bem que assim foi. Obrigada pelo acompanhamento e apoio que me deste, por deixares de lado as tuas tarefas para me ajudar. Por toda a preocupação, companheirismo, amizade e diversão. Por todo o empenho, competência e paixão que transmites todos os dias, e por me motivares sempre a fazer mais e melhor. Tens um coração gigante, e obrigada por me deixares ocupar um bocadinho dele.

A todo o Serviço de Neurologia, que tão bem me acolheu e fez crescer, fazendo-me sentir parte desta grande “família”. A todos aqueles que me acompanharam nas horas de almoço, momentos pautados por muitas gargalhadas. Em particular, à Lurdes, como gosta de ser tratada, companhia assídua desta “alentejana”. Um grande obrigada.

A todos os pacientes, que contribuíram para o meu crescimento profissional e pessoal. Por todas as competências que adquiri convosco e todos os sorrisos e abraços, que faziam todo o esforço valer a pena. Um profundo agradecimento.

Mãe, não existem palavras grandiosas o suficiente que possam enaltecer o incrível ser humano que és. Obrigada por seres uma Super-Mulher, Super-Mãe, Pai, Amiga e Conselheira. Por fazeres tudo ao teu alcance e mais ainda, para que nunca me falte nada. Por todos os sacrifícios e dificuldades que ultrapassaste, todas as lágrimas que escondeste para não me fazer sofrer. Por acreditares sempre em mim e nas minhas capacidades, mesmo quando eu as punha em causa.

Obrigada pelo apoio incondicional. A ti dedico este trabalho. Espero deixar-te orgulhosa. És o que eu aspiro ser um dia. Amo-te.

A ti, Avó. Obrigada por seres a minha segunda Mãe, e por sempre me teres tratado como uma terceira filha. Obrigada por não teres sequer hesitado em acolher-me na tua casa, e por toda a educação que me deste. Por todos os esforços que fizeste para que eu pudesse, um dia, chegar onde cheguei hoje. Por acreditares sempre em mim, e por todo o amor que me dás constantemente. E por todas as vezes em que confundes a genealogia e me chamas “filha”, obrigada.

Mário, obrigada por seres o melhor Pai que poderia pedir. Obrigada por me ensinares que sangue não é tudo, e que nada consegue influenciar o carinho que sentes por mim. Por todas as vezes em que a preocupação vem disfarçada de “sermão”, e por toda a educação que me dás diariamente. Obrigada por todo o amor, apoio e carinho que transmites, a mim e à minha Mãe.

À Érica, por ser minha amiga desde que me lembro, por quase duas décadas de amizade, a acompanhar-me em todos os momentos. À Sara, por tudo o que já vivemos juntas, todas as experiências boas e menos boas, que contribuíram para que mudasse a minha perspetiva acerca da Vida. À Inês, por todos os teus disparates que me fazem rir quando só quero chorar, por ter sempre os melhores conselhos. À Margarida, por me fazer acreditar que quem quer sempre alcança, e a ultrapassar os obstáculos que surgem a meio do caminho. Cada uma, à sua maneira, ajudou-me a crescer e cresceu comigo. Às minhas meninas, que sempre fizeram com que 300 km parecessem apenas 3 minutos de carro. Obrigada por me deixarem partilhar convosco esta caminhada.

À Bravo, por me ter apresentado a esta cidade da melhor maneira possível. A melhor “Madrinha” que poderia existir, e uma amiga que ficará para a vida. Obrigada pelas histórias incontáveis que partilhamos com muito carinho, e por todas as vezes em que se inverteram os papéis.

Rita, Jô, Maruca, Xico, Pepe e Jameson, a minha “família” de Coimbra, que eu sei que levo para a vida e qualquer lado. Por me acompanharem nestes 5 anos, por terem contribuído para que passassem num abrir e fechar de olhos. Por todo o carinho, preocupação, cumplicidade, diversão e amizade. Por todos os momentos que só nós sabemos. Estão para sempre no meu coração.

À minha Camilinha, por ter facilitado este meu último ano de faculdade. Um ano em que julguei que ia ficar sozinha, tu tornaste-te fundamental. Contigo aprendi a ser “mãe” e irmã mais velha. Por todos os momentos partilhados, todas as cantorias, serões de domingo ao som da nossa “Mamã” Mendonça, todos os Bacalhaus à Brás do pobre. Um gigante obrigada.

Pai e Morais, as estrelas mais brilhantes do céu. Mesmo não estando presentes fisicamente, a vossa energia permaneceu comigo e acompanha-me diariamente. Fizeram parte e contribuíram para a pessoa que sou hoje. Espero deixar-vos orgulhosos.

A uma Força Divina, que me iluminou sempre durante este percurso e durante toda a minha vida. Por nunca me viraes as costas.

Por fim, a mim própria, que consegui ultrapassar todas as dificuldades e barreiras que cruzaram o meu caminho para chegar onde cheguei hoje. Sonhei, persisti e alcancei.

# Resumo

## **Alterações Emocionais na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e CADASIL: Revisão da literatura e estudo exploratório**

**Introdução:** A Doença de Pequenos Vasos Cerebrais (DPVC) inclui um grupo de situações patológicas que afeta pequenas artérias, arteríolas, capilares e vénulas do cérebro. As DPVC encontram-se categorizadas em diferentes formas, sendo os mais comuns a forma esporádica e uma variante genética – *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL). As manifestações clínicas mais frequentes incidem em alterações neuropsicológicas, de natureza cognitiva e emocional, que incluem vários níveis de declínio cognitivo, distúrbios de humor e perturbações do comportamento. Os dados da literatura referem a apatia e depressão como alterações emocionais mais prevalentes, tanto na DPVC de tipo esporádico como no CADASIL; relativamente às alterações neurocognitivas salientam-se a diminuição da velocidade de processamento e a disfunção executiva em ambos os tipos de DPVC, ambas em relação com as alterações emocionais descritas.

**Objetivos:** O presente estudo tem como objetivo analisar quais as alterações emocionais presentes na DPVC de tipo Esporádico e no CADASIL, explorando possíveis relações com a etiologia da doença e aspetos distintivos entre estes dois tipos de DPVC. Para tal, foi desenvolvida, primeiramente, uma revisão integrada da literatura, de modo a apurar os achados em termos de alterações emocionais já conhecidas como presentes nestes dois quadros, à qual se seguiu um estudo exploratório que comparou duas amostras de pacientes (com DPVC esporádica e CADASIL) relativamente às alterações emocionais percebidas.

**Métodos:** A revisão integrada da literatura foi desenvolvida seguindo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), recorrendo às bases de dados PubMed, b-on e Google Académico para a extração de estudos com descrição de alterações emocionais nas duas variantes de DPVC. Foram incluídos somente estudos com informação sobre o método de avaliação das alterações em análise, e foram extraídos dados sobre os instrumentos de avaliação utilizados, critérios de diagnóstico dos sintomas, e prevalência dos sintomas. No que diz respeito ao estudo exploratório, este foi composto por uma amostra total de 34 sujeitos – 17 pacientes com DPVC esporádica e 17 pacientes com CADASIL. A partir da análise da literatura, desenvolveu-se um protocolo de avaliação abrangente compreendendo uma bateria de avaliação neuropsicológica abrangente, composta por instrumentos de avaliação cognitiva e instrumentos de avaliação sócio-emocional. Os resultados obtidos foram analisados em comparação com os dados normativos para a população portuguesa, e comparados entre ambos os grupos clínicos. Correlacionaram-se, ainda, os resultados obtidos na avaliação neuropsicológica com variáveis

sociodemográficas (idade e escolaridade), e as alterações emocionais com variáveis neuropsicológicas.

**Resultados:** Os resultados obtidos através da revisão integrada da literatura destacam a apatia e a depressão como as alterações emocionais mais prevalentes no CADASIL e na DPVC de tipo esporádico, sendo ainda possível observar alguns sintomas suplementares. A apatia e depressão revelaram estar associadas à presença de deterioração em funções cognitivas específicas (diminuição da velocidade de processamento e disfunção executiva). Também os achados neuroimagiológicos foram associados às alterações emocionais referidas, descrevendo a presença de um conjunto de alterações neuroimagiológicas específicas relacionadas com a presença de alterações emocionais manifestadas em alguns doentes com DPVC. Os resultados do estudo exploratório demonstraram uma afetação da capacidade de perceção facial e atribuição de estados mentais independentes aos outros, em ambos os grupos clínicos. Especificamente, foi possível distinguir perfis específicos de afetação, na medida em que a amostra DPVC esporádica revelou impulsividade com significado clínico, enquanto a amostra CADASIL demonstrou sintomatologia depressiva. Verificou-se que as alterações neurocognitivas em determinados domínios (velocidade de processamento) evoluem com o avançar da idade, enquanto as alterações emocionais são precoces e mantêm-se ao longo do curso da doença, não sofrendo efeito da idade. Constatou-se uma correlação entre a cognição social e a escolaridade, sendo igualmente a capacidade que mais depende do funcionamento neurocognitivo. A apatia correlacionou-se com a velocidade de processamento e memória episódica, enquanto a ansiedade se correlacionou apenas com a memória episódica.

**Discussão e Conclusões:** A revisão da literatura realizada aponta a apatia e a depressão como sintomas comuns à forma esporádica de DPVC e CADASIL, e os estudos, embora escassos, são consistentes. Contudo, a partir do estudo exploratório que realizámos, este sugere um conjunto de alterações emocionais distinto entre os pacientes com DPVC esporádica e os pacientes com CADASIL: os primeiros demonstram maiores níveis de impulsividade, enquanto os últimos revelam maiores níveis de sintomatologia depressiva, sendo que ambas as amostras convergem apenas na afetação da cognição social. A idade em que os doentes foram avaliados não parece exercer efeito sobre as alterações emocionais, que mantêm o seu padrão durante o curso da doença.

Apesar de ter sido possível analisar alguns aspetos diferenciais em termos das manifestações emocionais nas DPVC (esporádica e CADASIL), bem como a sua relação com as restantes variáveis em estudo, conclui-se que o seu estudo é ainda pouco aprofundado, pelo que se deverão dinamizar mais estudos, preferivelmente de natureza longitudinal compostos por uma amostra mais ampla, homogeneizada para a idade e escolaridade, grupo de controlo adequado, e um espectro mais alargado de manifestações emocionais.

**Palavras-chave:** Doença de Pequenos Vasos Cerebrais; Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica; CADASIL; Alterações Emocionais; Sintomas; Manifestações Neuropsicológicas.

# *Abstract*

---

## *Emotional Changes in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease and CADASIL: Literature review and exploratory study*

**Introduction:** Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) includes a group of pathological events that affects small arteries, arterioles, capillaries and venules of the brain. CSVD are categorized in different forms, the most common being the sporadic form and a genetic variant – *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* (CADASIL). The most frequent clinical manifestations focus on neuropsychological changes of cognitive and emotional nature, that include various levels of cognitive decline, mood and behavioural disorders. Scientific data points apathy and depression as the most prevalent emotional alterations, both in the sporadic type of CSVD and in CADASIL; relatively to neurocognitive changes, there are highlighted a decrease in speed processing and executive dysfunction in both types of CSVD, associated with the emotional changes described.

**Objectives:** The present study aims to analyse the emotional changes present in sporadic CSVD and CADASIL, exploring possible relations with the etiology of the disease and distinctive aspects between these two types of CSVD. For this, an integrated literature review was first developed, in order to determine the findings in terms of emotional changes already known as present in these two clinical groups, followed by an exploratory study comparing two samples of patients (with sporadic CSVD and CADASIL), in relation to perceived emotional changes.

**Methods:** The integrated literature review was developed following the PRISMA guidelines (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), using the PubMed, b-on and Google Scholar databases to extract studies describing emotional changes in the two variants of CSVD. Only studies with information on the method of evaluation of the emotional changes under analysis were included, and data on the assessment instruments used, criteria for diagnosing symptoms, and prevalence of symptoms was extracted. Regarding the exploratory study, it was composed of a total sample of 34 subjects – 17 patients with sporadic CSVD and 17 patients with CADASIL. From the analysis of the literature, a comprehensive evaluation protocol was developed, comprising a battery of comprehensive neuropsychological evaluation, composed of cognitive assessment instruments and socio-emotional assessment instruments. The results obtained were analysed in comparison with the normative data for the Portuguese population and compared between both clinical groups. The results obtained in the neuropsychological evaluation were also correlated with sociodemographic variables (age and schooling), and emotional alterations with neuropsychological variables.

**Results:** The results extracted from integrated literature review highlight apathy and depression as the most prevalent emotional changes in CADASIL and sporadic CSVD, and it was

also possible to observe some additional symptoms. Apathy and depression were shown to be associated with the presence of deterioration in specific cognitive functions (decreased processing speed and executive dysfunction). Neuroimaging findings were also associated with the reported emotional changes, describing the presence of a set of specific neuroimaging alterations related to the presence of emotional changes manifested in some patients with CSVD. The results of the exploratory study demonstrated an affectation of the ability of facial perception and attribution of independent mental states to others in both clinical groups. Specifically, it was possible to distinguish specific profiles of affectation, since the sporadic CSVD sample revealed impulsivity with clinical significance, while the CADASIL sample demonstrated depressive symptomatology. It was found that neurocognitive changes in certain domains (processing speed) evolve with advancing age, while emotional changes appear early and remain throughout the course of the disease, not suffering age effect. There was a correlation between social cognition and schooling, being also the ability that depends most on neurocognitive functioning. Apathy correlated with processing speed and episodic memory, while anxiety correlated only with episodic memory.

**Conclusions and Discussion:** The literature review shows apathy and depression as symptoms common to the sporadic form of CSVD and CADASIL, and studies, although scarce, are consistent. However, from the exploratory study we performed, it suggests a distinct set of emotional changes between patients with sporadic CSVD and patients with CADASIL: the former demonstrate higher levels of impulsivity, while the latter reveal higher levels of depressive symptomatology, and both samples converge only in the affectation of social cognition. The age at which patients were evaluated does not seem to have an effect on emotional changes, which maintain their pattern during the course of the disease.

Although it was possible to analyse some differential aspects in terms of emotional manifestations in CSVD (sporadic and CADASIL), as well as its relationship with the other variables under study, it is concluded that its study is still small in depth, so more studies should be conducted, preferably of a longitudinal nature composed of a broader sample, homogenized for age and schooling, an appropriate control group, and a wider spectrum of emotional manifestations.

**Keywords:** Cerebral Small Vessel Disease; Sporadic Small Vessel Disease; CADASIL; Emotional Changes; Symptoms; Neuropsychological Manifestations.

# Índice

---

<b>Agradecimentos</b> .....	<b>3</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>5</b>
<i>Abstract</i> .....	<b>7</b>
<b>Índice</b> .....	<b>9</b>
<b>Introdução</b> .....	<b>11</b>
<b>Doença de Pequenos Vasos Cerebrais (DPVC)</b> .....	<b>11</b>
<b>CADASIL</b> .....	<b>13</b>
1.1. Diagnóstico .....	13
1.2. Imagiologia.....	14
1.3. Manifestações Clínicas.....	16
1.4. Manifestações Psicológicas e Neuropsicológicas.....	17
<b>Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica</b> .....	<b>20</b>
2.1. Imagiologia .....	20
2.2. Manifestações Clínicas.....	21
2.3. Manifestações Neuropsicológicas.....	22
<b>Revisão Integrada da Literatura</b> .....	<b>23</b>
<i>Alterações Emocionais na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e CADASIL: Uma revisão integrada da literatura</i>	
<b>Estudo Empírico</b> .....	<b>40</b>
<b>Objetivos</b> .....	<b>40</b>
<b>Metodologia</b> .....	<b>40</b>
População .....	40
Procedimentos.....	41
1. Instrumentos de Avaliação .....	41
1.1. Avaliação Cognitiva .....	42
1.2. Avaliação Sócio-Emocional.....	44
<b>Resultados</b> .....	<b>45</b>
<i>Caracterização Sociodemográfica da Amostra</i> .....	45
<i>Caracterização do Perfil de Funcionamento Neurocognitivo</i> .....	46
<i>Caracterização do Perfil de Funcionamento Emocional</i> .....	49
<i>Funcionamento Neurocognitivo e Sócio-emocional – Efeito da Idade</i> .....	51
<i>Relações entre Variáveis Demográficas, Funcionamento Cognitivo e Emocional</i> .....	53
<b>Discussão</b> .....	<b>57</b>
<b>Conclusão</b> .....	<b>61</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>62</b>
<b>Anexos</b> .....	<b>69</b>

<b>1.1. Anexo 1. Descrição de Instrumentos extra aplicados apenas à amostra CADASIL..</b>	<b>69</b>
<b>1.2. Anexo 2. Resultados obtidos pela amostra CADASIL nos instrumentos complementares. ....</b>	<b>71</b>

## Introdução

---

### Doença de Pequenos Vasos Cerebrais (DPVC)

O termo Doença de Pequenos Vasos Cerebrais (DPVC) é utilizado com vários significados, dependendo do contexto (patológico, clínico, neuroimagem), referindo-se a um grupo de situações patológicas de início insidioso que afetam pequenas artérias, arteríolas, vénulas e capilares do cérebro (Gurol, Biessels, & Polimeni, 2020; Pantoni, 2010). As lesões associadas à DPVC afetam essencialmente estruturas subcorticais do cérebro e incluem enfartes lacunares, lesões da substância branca e micro e macro-hemorragias (Pantoni, 2010). Os sintomas clínicos da doença constituem uma ampla e heterogênea gama de manifestações clínicas cognitivas, funcionais e comportamentais, que tendencialmente conduzem a incapacidade funcional nos estágios finais da doença (Pasi, & Cordonnier, 2020).

Esta patologia ocorre mais frequentemente na população mais idosa, representando um importante papel nos domínios da doença cerebrovascular, demência e envelhecimento. É considerada por Pantoni (2010) como causa primordial de declínio cognitivo e perda funcional nos idosos. A DPVC é, igualmente, reconhecida como a causa mais comum de declínio cognitivo vascular, podendo progredir gradualmente para Demência Vascular (DV), contribuindo ainda para outros domínios sintomáticos associados à DV, como a perturbação da marcha e equilíbrio, alterações do humor, incontinência urinária, entre outros (Cai, Wang, He, Tu, ..., & Yan, 2015; Pantoni, 2010). Apesar de serem muito comuns em adultos de idade avançada, as DPVC não surgem apenas em adultos com mais de 65 anos de idade, não existindo ainda um consenso para a idade de início das mesmas. No entanto, sabe-se que existem casos de pacientes a partir da faixa etária dos 30/40 anos (Han, Zhai, Wang, Zhou, Ni, Yao, ... Zhu, 2018; Smith, O'Donnell, Dagenais, Lear, Wielgosz, Sharma, ..., & Yusuf, 2014; Stefaniak, Su, Mak, Sheih-Bahaei, Wells, Ritchie, ..., & O'Brien, 2018).

Atualmente, as DPVC podem ser diagnosticadas através de alguns marcadores imagiológicos como enfartes subcorticais e lacunas de origem vascular, hiperdensidades da substância branca e microhemorragias. Estes dados imagiológicos são indicadores da presença de doença, podendo apresentar-se mesmo em pacientes correntemente assintomáticos. Mais recentemente foram propostos marcadores bioquímicos, com saliência para biomarcadores identificados no Líquido Céfaloraquídeo (LCR), obtido por punção lombar. Tendo em consideração a relativa inacessibilidade e o relativo desconhecimento dos mecanismos patogénicos da doença, os tratamentos são limitados (Das, Regenhardt, Vernooij, Blacker, Charidimou, & Viswanathan, 2019).

As Doenças de Pequenos Vasos encontram-se categorizadas em diferentes tipos: tipo 1 – Arteriosclerose (relacionadas com a idade e fatores de risco vascular); tipo 2 – Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica; tipo 3 – DPVC Genética (CADASIL, CARASIL, Doença de Fabry, etc.); tipo 4 – DPVC Inflamatória e Imunologicamente mediada (Vasculite Sistémica e Cerebral, Vasculite do

Sistema Nervoso Central provocada por infecção, etc.); tipo 5 – Colagenose Venosa; e tipo 6 – outros tipos de DPVC (por exemplo, angiopatia pós-irradiação). De todos os tipos, a Arteriosclerose e Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica e Hereditária são os mais prevalentes (Pantoni, 2010).

As **DPVC de tipo 1** são principalmente caracterizadas pela perda de células musculares lisas da túnica média dos vasos capilares, deposição de tecido fibro-hialino, aumento da espessura das paredes dos vasos e consequente estreitamento do lúmen (espaço interno de uma estrutura em forma de tubo, neste caso – vasos sanguíneos). A **Arteriosclerose** é um tipo de DPVC sistémica bastante comum e encontra-se fortemente associada à idade, diabetes e hipertensão, sendo por esse motivo, também denominada de Doença de Pequenos Vasos Hipertensiva (Pantoni, 2010).

A **Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica (DPVC de tipo 2)** define-se pela acumulação progressiva da proteína  $\beta$ -amiloide nas paredes dos vasos sanguíneos predominantemente localizados no espaço leptomeníngeo, córtex, nos capilares e veias, podendo provocar a dilatação e até a rutura desses mesmos vasos sanguíneos. Este tipo de DPVC é um dos componentes patológicos da Doença de Alzheimer além de estar associada ao envelhecimento (50% das autópsias feitas a idosos com mais de 90 anos apresentavam estas alterações), a alguns tipos de doenças genéticas raras, e a outras perturbações, como é o caso da Síndrome de Down. A Angiopatia Amiloide Cerebral está ligada ao aparecimento de microhemorragias em Ressonância Magnética (RM) e à presença de alterações isquémicas cerebrais – como lesões da substância branca e micro enfartes (Gurol et al., 2020; Pantoni, 2010).

De entre as várias doenças que compõem as **DPVC de tipo 3 (Genéticas)**, fazem parte o CADASIL, CARASIL, e Doença de Fabry. Tendo em consideração o objeto de estudo da presente Dissertação de Tese, será apenas aprofundado o CADASIL, dos três referidos o mais frequente, mas ainda assim sendo entendido como uma doença rara (a sua prevalência é ainda desconhecida, mas foi já estimada em alguns estudos em mais de 4 por 100.000 adultos). A Arteriopatia Cerebral Autosómica Dominante com Enfartes Subcorticais e Leucoencefalopatia (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy* – CADASIL) é uma doença monogénica, progressiva e potencialmente grave (Jouvent, Duering, & Chabriat, 2019) que ocorre como resultado de mutações no gene que codifica o recetor transmembrana *NOTCH3*, localizado no cromossoma 19. (André, 2010; Jouvent et al., 2019).

As **DPVC Inflamatórias e Imunologicamente mediadas** definem-se como um grupo heterogéneo de doenças raras caracterizadas pela presença de células inflamatórias nas paredes dos vasos (vasculite), fazendo, geralmente, parte de uma doença sistémica (Pantoni, 2010).

As **DPCV de tipo 5 – Colagenose Venosa**, caracterizam-se pela aparência patológica de veias e vénulas localizadas perto dos ventrículos laterais. A espessura das paredes destes vasos é elevada, resultando na diminuição do seu volume interior (lúmen estreito), e por vezes, em oclusão. As paredes dos vasos afetados são maioritariamente compostas por colagénio, razão pela qual foi atribuído o nome de Colagenose Venosa a este tipo de DPVC (Pantoni, 2010).

# CADASIL

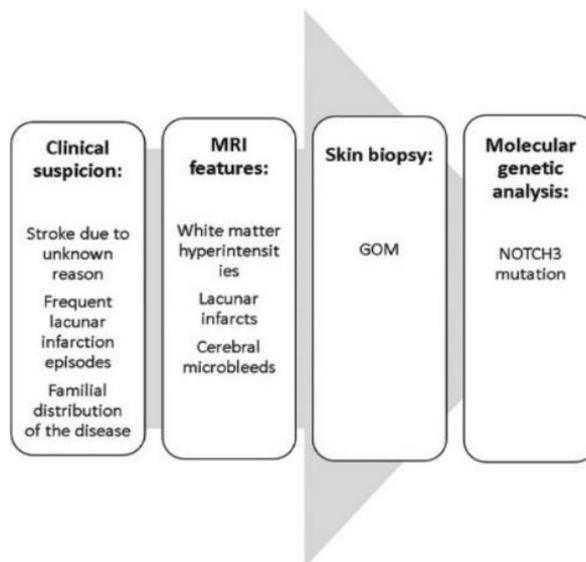
O CADASIL, como introduzido anteriormente, consiste na afetação das artérias cerebrais de menor dimensão (até 2 mm), causada por uma mutação no gene *NOTCH 3* do cromossoma 19, provocando enfartes subcorticais e danificando a substância branca (Figura 1) (Jouvent et al., 2019). Este tipo de DPVC Genética surge maioritariamente na idade adulta, sendo a idade média de início dos sintomas de  $36.7 \pm 12.9$  anos, com um intervalo entre 10 a 59 anos de idade (André, 2010; Desmond, Moroney, Lynch, Chan, Chin, & Mohr, 1999; Jouvent et al., 2019). Apesar de ser uma patologia ainda escassamente

explorada, trata-se de uma das DPVC genéticas mais comuns, sendo reportada em vários países de todos os continentes. A sua prevalência é ainda desconhecida, mas foi já estimada em alguns estudos em mais de 4 por 100.000 adultos, sendo esta prevalência provavelmente subestimada (André, 2010; Chabriat, Joutel, Dichgans, Lasserre-Tournier, & Boussier, 2009; Chabriat & Reyes, 2013).

## 1.1.Diagnóstico

As características-chave para o diagnóstico patológico incluem lesões da substância branca e pequenos enfartes múltiplos (observáveis na RM e presentes na substância branca profunda, gânglios basais, tálamo e pons); camadas de substância granular e osmiofílica em torno dos músculos vasculares lisos no cérebro, músculo esquelético, nervos periféricos e pele – verificadas por microscopia eletrónica. O diagnóstico genético baseia-se na identificação de mutações no gene *NOTCH 3* confirmada através de análise genética, sendo este último o processo padrão para diagnosticar a patologia (Stojanov et al., 2015). A imagiologia, bem como os exames laboratoriais, assumem um papel essencial no diagnóstico de CADASIL, sendo que na prática clínica o diagnóstico é geralmente sugerido por eventos clínicos (vasculares) sustentado por resultados da imagem cerebral e de biomarcadores do LCR e confirmado por estudo genético.

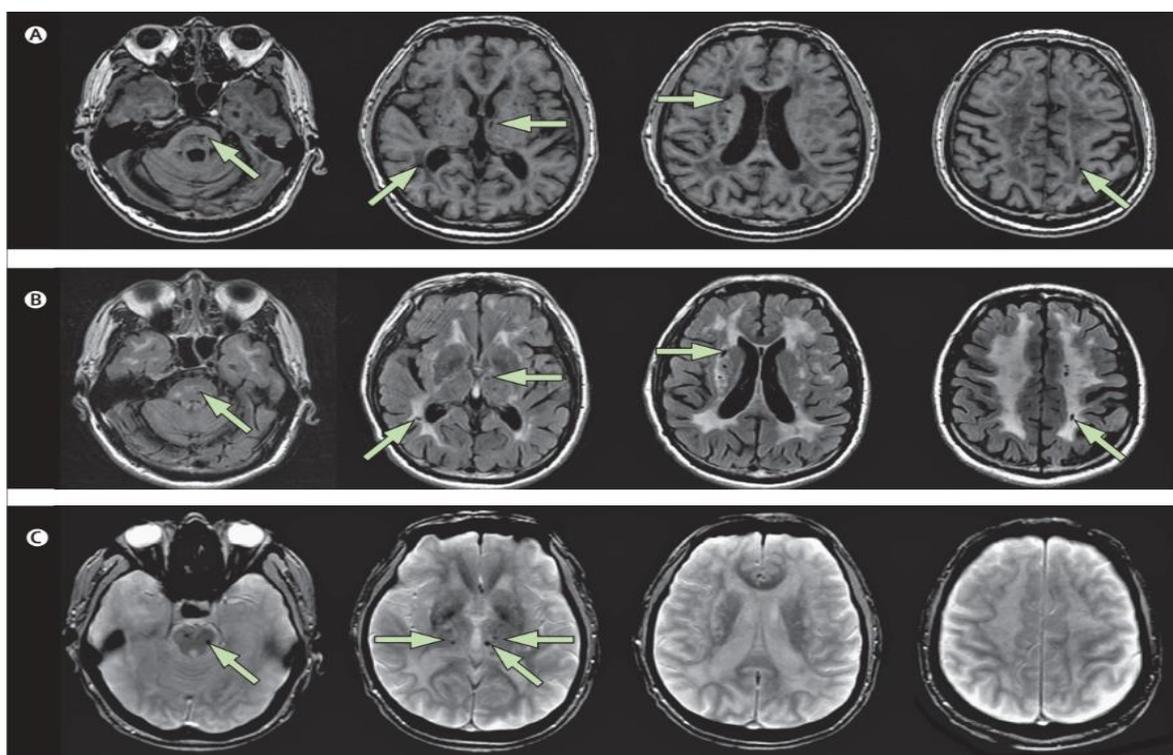
Figura 1. Algoritmo para o diagnóstico de CADASIL (Stojanov, Aracki-Trenkic, Vojinovic, Ljubisavljevic, Benedeto-Stojanov, Tasic & Vujnovic, 2015).



## 1.2. Imagiologia

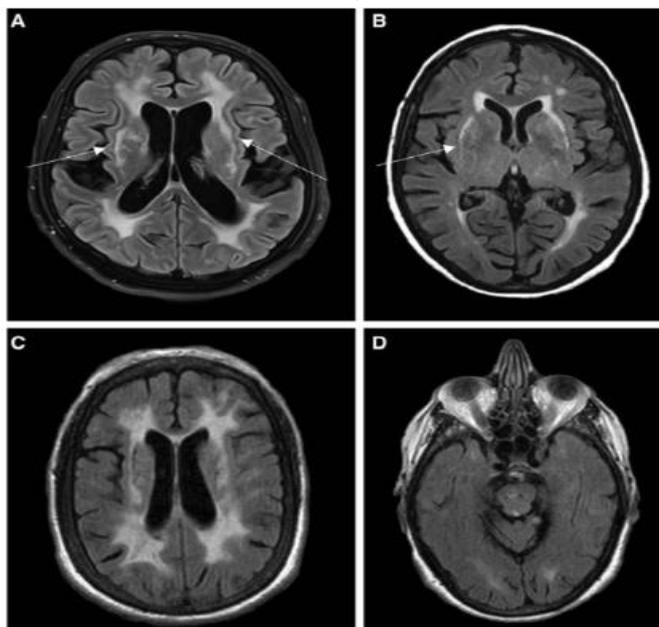
A imagem cerebral por Tomografia Computorizada (TC) ou Ressonância Magnética (RM) pode sugerir o diagnóstico de CADASIL. Como nas outras formas de DPVC existe quase sempre uma combinação de hiperdensidades da substância branca, lacunas, microhemorragias cerebrais e atrofia cerebral (Figura 2) (Jouvent et al., 2019) que podem ser categorizadas da seguinte forma : 1) hiperdensidades da substância branca na RM e hipodensidades da substância branca na TC; 2) enfartes lacunares no centro semioval, tálamo, gânglios basais e *pons*; e 3) microhemorragias cerebrais. A presença de hiperdensidades da substância branca pode estar associada a enfartes lacunares, enquanto que as microhemorragias cerebrais podem estar presentes em ambos os pacientes sintomáticos e assintomáticos com mutação no *NOTH 3* confirmada (Stojanov et al., 2015).

**Figura 2. Principais alterações imagiológicas no CADASIL, observáveis na RM. (A) Enfartes lacunares; (B) Microenfartes e hiperdensidades da substância branca; (C) Microhemorragias cerebrais (Chabriat et al., 2009).**



A presença de hiperdensidades da substância branca é um dos primeiros indicadores imagiológicos de CADASIL (Figura 3), surgindo frequentemente antes do início da patologia e precedendo a maioria dos restantes sintomas (exceto enxaqueca com aura, que é geralmente o primeiro sintoma a manifestar-se, com idade de início aos 30 anos – idade média para o sexo feminino de 26 anos e para o sexo masculino de 36 anos de idade). Estas lesões tendem a ser simétricas e bilaterais, e são geralmente encontradas na região periventricular e substância branca profunda e menos

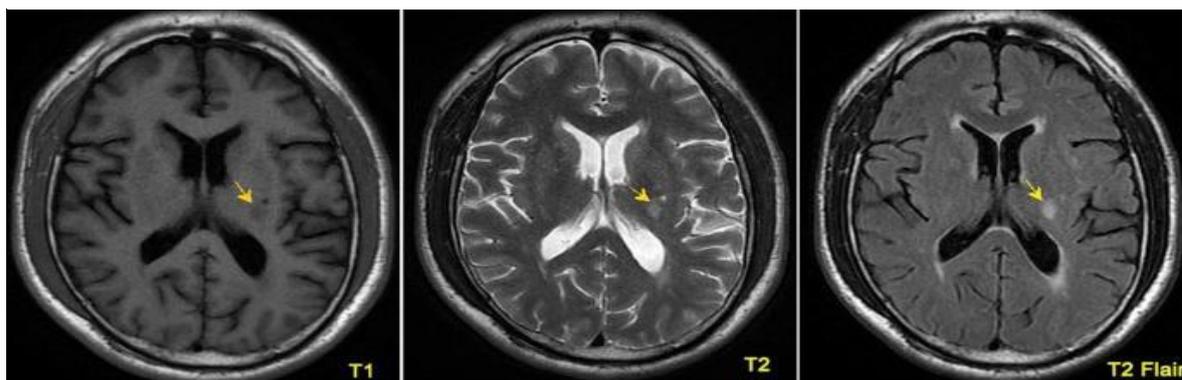
**Figura 3. Padrões de hiperdensidades da substância branca em pacientes com CADASIL, observável em RM (Jouvent et al., 2019).**



frequentemente na substância branca superficial. Diversos estudos demonstram que os pacientes com CADASIL apresentam hiperdensidades da substância branca com maior volume, volume esse que pode aumentar devido ao edema intramielínico na substância branca, detetado no início do curso da doença. São reconhecidas como zonas de maior tendência à presença de hiperdensidades da substância branca o lobo anterior temporal e cápsulas externas – zonas que, se afetadas, se revelam bastante úteis na diferenciação de outros tipos de DPVC (Jouvent et al., 2019; Stojanov et al., 2015).

Os enfartes lacunares (Figura 4) ocorrem, geralmente, mais tarde durante o curso da doença, podendo, no entanto, não estar presentes numa grande proporção de pacientes. Não obstante, esta ausência de lacunas e/ou microhemorragias na RM não descarta a hipótese diagnóstica de CADASIL, mesmo nos indivíduos mais velhos (Jouvent et al., 2019). Os enfartes lacunares correspondem a defeitos no parênquima que não atingem a substância cortical cinzenta, observáveis na RM através da intensidade do fluido cérebroespinal, apresentando um diâmetro maior que 2 mm. Estas lesões localizam-se no centro semioval, tálamo e gânglios basais (Stojanov et al., 2015).

**Figura 4. Enfartes lacunares na RM (retirado de António, 2019).**



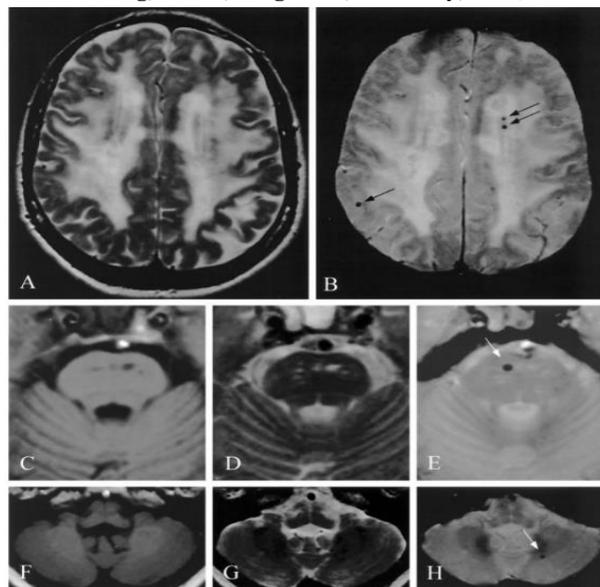
Uma das sequências de RM permite a detecção de pequenos focos de sangue no cérebro – as microhemorragias cerebrais (Figura 5). Estas pequenas lesões apresentam um aspeto circular, podendo resultar de arteríolas e capilares danificados. Podem localizar-se em diversas porções do cérebro, sendo as mais frequentes as áreas corticais/subcorticais, substância branca, tálamo e tronco cerebral. Estas lesões encontram-se presentes em 31-69% dos pacientes com CADASIL (Stojanov et al., 2015).

A gravidade das alterações estruturais observáveis na RM, volume sanguíneo regional e anisotropia são fatores que se encontram correlacionados com as alterações cognitivas sentidas pelos pacientes com CADASIL. Especificamente, variáveis como a localização específica das lesões na substância branca (e.g., a via cingulada e regiões frontais), o número e volume total de lesões isquémicas, o grau de atrofia cortical difusa ou a presença de atrofia em áreas específicas (como o hipocampo e o tálamo), encontram-se correlacionadas com a evolução do declínio cognitivo e progressão das limitações funcionais secundárias. A extensão das lesões da substância branca por si só, tal como a presença e extensão das microhemorragias, apresentam uma menor correlação com as perturbações cognitivas (André, 2010).

### 1.3. Manifestações Clínicas

Apesar da variabilidade clínica do CADASIL, a doença é essencialmente caracterizada por cinco sintomas principais – enxaqueca com aura, eventos isquémicos subcorticais, perturbações do humor, apatia e défice cognitivo. Estes sintomas variam em frequência com a idade e duração da doença. Ainda que cada uma das cinco principais manifestações possa aparecer isoladamente, ocorrem principalmente sucessivamente (Chabriat et al., 2009). As suas manifestações são praticamente restritas ao sistema nervoso central, sendo que a maioria dos indivíduos refere enxaquecas, défices focais consequentes de enfartes lacunares (mais raramente, sangramento) e, em fases posteriores, distúrbios neuropsiquiátricos progressivos, incluindo alterações de humor e demência. O volume total das lesões, bem como o desenvolvimento da atrofia cerebral estabelecem uma relação diretamente proporcional com a frequência e gravidade das dificuldades motoras e disfunção cognitiva, na medida em que, quando os primeiros aumentam, o mesmo acontece com os últimos (André, 2010). Trata-se de uma patologia progressiva, bem como o distúrbio cognitivo consequente. Inicialmente, as dificuldades focam-se no processamento da informação e diminuição

**Figura 5. RM de pacientes CADASIL demonstrando microhemorragias cerebrais (Dichgans, Holtmannspötter, Herzog, Peters, Bergmann, & Yousry, 2002).**



da velocidade dos processos cognitivos, e mais tarde, alterações na memória e outras funções cognitivas de ordem superior conduzem ao desenvolvimento de demência. A apatia é referida mais frequentemente como o distúrbio de humor mais comum, com uma prevalência de 40% da população, seguida da depressão, que apresenta uma prevalência de 20% (André, 2010).

O sintoma inicial mais característico é a enxaqueca, geralmente com aura. A sua frequência varia consideravelmente entre as famílias afetadas. É comum entre os 20 e os 40 anos, podendo estar previamente presente no início da adolescência. Ocorre entre 20 a 40% dos pacientes com esta patologia (André, 2010; Chabriat et al., 2009). A maioria das crises são típicas, com sintomas de aura visual ou sensorial que duram entre 20 a 30 minutos, seguidos de uma dor de cabeça que dura algumas horas (Chabriat et al., 2009).

Os eventos isquêmicos, que ocorrem em, pelo menos, 60 a 80% dos indivíduos, surgem principalmente entre os 30 e 50 anos, acumulando-se ao longo de duas ou três décadas, com crescente limitação funcional. Cerca de dois terços dos pacientes sintomáticos apresentam eventos isquêmicos transitórios ou fixos, sendo a idade média da sua ocorrência de 42 anos (André, 2010). Os eventos vasculares transitórios podem inicialmente ser confundidos com enxaqueca com aura atípica ou prolongada. A maioria dos pacientes tem 2 a 5 AVCs recorrentes ao longo de vários anos, conduzindo progressivamente a dificuldades na marcha, urgência urinária com ou sem incontinência, e paralisia pseudobulbar. (Chabriat et al., 2009). Estas dificuldades são extremamente frequentes. Em estágios avançados, os pacientes são incapazes de andar e tornam-se frequentemente apáticos, mas raramente exibem mudanças típicas 'corticais', como afasia, apraxia e agnosia (André, 2010).

#### **1.4. Manifestações Psicológicas e Neuropsicológicas**

As manifestações (neuro)psicológicas incluem distúrbios de humor e perturbações do comportamento, bem como vários níveis de declínio cognitivo, e podem ser observadas em qualquer estágio da doença (Chabriat & Reyes, 2013).

Distúrbios de humor ocorrem em 10 a 20% dos indivíduos, podendo surgir em qualquer idade, mas principalmente a partir dos 40 a 50 anos. A incidência destes distúrbios de humor varia muito entre diferentes famílias, e a severidade também pode variar nos membros da mesma família. Em alguns casos, os episódios destes distúrbios de humor podem alternar entre maníacos (sendo diversas vezes confundidos por Distúrbio Bipolar) e depressivos (Chabriat et al., 2009). Lesões isquêmicas em locais específicos – como gânglios basais e a zona frontal da substância branca – podem facilitar o surgimento destes distúrbios de humor (Chabriat & Reyes, 2013). As alterações de humor e outras manifestações psiquiátricas – ansiedade, depressão, eventos psicóticos, etc. aparecem geralmente em períodos posteriores ao diagnóstico, a partir dos 40 anos, em pacientes com historial de episódios isquêmicos ou recorrentes e com alterações cognitivas concomitantes (André, 2010; Chabriat et al., 2009; Chabriat & Reyes, 2013).

Como acima referido, a apatia é frequentemente detetada em 40% dos pacientes com CADASIL, podendo co-ocorrer com sintomatologia depressiva, e estar associada a outros sintomas neuropsiquiátricos. Num estudo conduzido por Reyes, Kurtz, Herve, Tournier-Lasserre e Chabriat (2012), foi possível concluir que 94% dos pacientes apáticos apresentavam, pelo menos, um outro distúrbio comportamental, entre eles irritabilidade e depressão – detetados em 2/3 dos pacientes apáticos – e agitação ou comportamento agressivo – observados em metade dos pacientes. Outras das manifestações neuropsiquiátricas mais frequentemente relatadas por pacientes com CADASIL incluem irritabilidade (43% dos pacientes), distúrbios do sono (40% dos pacientes), ansiedade (37% dos pacientes), desinibição e/ou euforia (10% dos pacientes) (Chabriat & Reyes, 2013). Apesar desta identificação de alterações emocionais no CADASIL, ainda não é claro quais as alterações emocionais específicas desta patologia relativamente a outros tipos de DPVC.

A incapacidade cognitiva e a Demência são as segundas manifestações mais comuns do CADASIL, após sintomas isquémicos agudos. O aparecimento de alterações neurocognitivas pode, no entanto, ocorrer tardiamente, mesmo em pacientes com manifestações bem estabelecidas da doença. No início da doença, o declínio cognitivo observado é, usualmente, ligeiro e insidioso, devendo-se principalmente a alterações de funções cognitivas específicas, e não a uma perda cognitiva difusa. As manifestações iniciais na maioria dos casos são a disfunção executiva e diminuição na velocidade de processamento, detetável através de testes específicos, como o Wisconsin Card-Sorting Test e o Trail-Making (André, 2010). Indivíduos sintomáticos (para lesões vasculares) sem queixas cognitivas, já demonstram alterações nos testes de função executiva (André, 2010; Chabriat & Reyes, 2013).

Nos adultos jovens, as manifestações de disfunção executiva (quase 90% entre os 35 e os 50 anos) e défices de atenção estão entre as primeiras alterações cognitivas. A memória de trabalho encontra-se, igualmente, afetada, bem como o *insight* do paciente (perceção de si próprio), levando o mesmo a negar qualquer queixa específica. Nesta fase inicial, a memória episódica verbal e as funções visuoespaciais – que tendem a predominar em testes de rastreio cognitivo comumente utilizados na prática clínica – encontram-se preservadas, o que pode levar à falsa impressão de depressão e cognição normal. Os testes neuropsicológicos sensíveis a estas alterações nas fases iniciais da incapacidade cognitiva "subcortical" incluem: Memória de Dígitos (ordem direta e inversa); Trail Making Test B; Teste Stroop; Código; Wisconsin Card Sorting Test; Teste da Figura Complexa de Rey-Osterreith (André, 2010; Chabriat & Reyes, 2013).

O declínio cognitivo torna-se mais extenso e homogéneo com o envelhecimento, podendo surgir alterações significativas e progressivas em todos os domínios cognitivos, nomeadamente memória verbal ou visual, linguagem, raciocínio e capacidades visuoespaciais, incluindo ainda alterações nas Atividades Instrumentais de Vida Diária. O padrão dissociado de perda de memória (com relativa preservação do reconhecimento e alguma melhoria através de pistas) habitualmente permanece sendo a afasia grave, apraxia ou agnosia considerados sintomas raros. O Teste de

Recordação Seletiva Livre e Guiada pode ser utilizado com o propósito de demonstrar esta melhoria através de pistas. Este declínio cognitivo pode surgir associado à ocorrência de AVC, ou, por outro lado, surgir em pacientes sem qualquer historial da mesma condição (André, 2010; Chabriat et al., 2009; Chabriat & Reyes, 2013).

A Demência desenvolve-se em pelo menos um terço dos pacientes sintomáticos num estágio mais avançado da patologia. A sua incidência aumenta com o avanço da idade, atingindo cerca de 60% dos indivíduos sintomáticos com 60 ou mais anos de idade. Na presença de demência, o défice neuropsicológico é, frequentemente, global, podendo encontrar-se simultaneamente associado a um quadro de apatia. Como já foi referido, os indivíduos com demência com natureza vascular demonstram uma relativa preservação do reconhecimento e memória semântica. À demência são igualmente associadas dificuldade na marcha (90% dos pacientes), incontinência urinária (80-90% dos pacientes) e paralisia pseudobulbular em metade dos pacientes (André, 2010; Chabriat et al., 2009; Chabriat & Reyes, 2013).

Em termos de manifestação clínica do CADASIL, alguns indivíduos com a mutação podem permanecer assintomáticos por longos períodos, mesmo com lesões bem definidas observáveis na RM, enquanto outros apresentam apenas uma característica principal da doença, como a enxaqueca com aura, enfartes lacunares, depressão ou ansiedade, ou evolução lenta da incapacidade cognitiva. A longo prazo, a doença agrava de forma progressiva, mas em períodos mais curtos – dois anos, por exemplo – a evolução é muito variável. Podem existir períodos de rápida deterioração, estabilidade clínica ou até mesmo, melhoria ocasional. Na fase final, os indivíduos podem apresentar-se muito apáticos e ficar totalmente dependentes. A esperança média de vida varia entre os 10 e os 30 anos, sendo a morte geralmente mais precoce no sexo masculino (65 vs. 70 anos) por acumulação de comorbilidades e complicações clínicas (André, 2010).

Embora seja pouco discutido, as convulsões possuem uma relevância significativa. 5 a 10% dos pacientes com CADASIL acabam por desenvolver Epilepsia, sendo a idade média de início de 50 anos. Geralmente surge após o início de enfartes isquémicos ou problemas cognitivos. Vários estudos apontam o agravamento clínico do quadro após a ocorrência de convulsões. Sendo a maioria dos casos relativamente controlados com anticonvulsivantes comumente usados, alguns, no entanto, desenvolvem estado epilético, incluindo não convulsivo. Esta pode mesmo ser a explicação (alternativa à crise de enxaqueca atípica) para alguns dos casos relatados de encefalopatia aguda e coma de início rápido, embora tenham sido também propostas outras explicações (André, 2010).

Um tema ainda em debate consiste no possível papel de influências genéticas adicionais, como a presença de alelos específicos da Apolipoproteína E na progressão da doença. Outros fatores que podem influenciar a natureza e gravidade das manifestações clínicas desta patologia são a carga da lesão da substância branca, a quantidade e a localização específica das lesões isquémicas, a presença e o número de microhemorragias, o grau de atrofia cerebral, e alterações funcionais ou anatómicas das vias de ligação críticas intra e interhemisféricas (André, 2010).

# Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica

A DPVC esporádica pode ser tipicamente categorizada em 2 formas principais: Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica e Arteriopatia Hipertensiva. A primeira remete para uma condição caracterizada pela deposição progressiva de proteína  $\beta$ -Amiloide ( $A\beta$ ) nas paredes dos vasos sanguíneos, podendo provocar a deterioração e até a ruptura dos mesmos (Charidimou, Pantoni, & Love, 2016). Os únicos fatores de risco associados ao desenvolvimento da condição são a idade (excluindo qualquer outro fator de risco cardiovascular) e o alelo APOE  $\epsilon$ 4 da Apolipoproteína E (Charidimou, Gang, & Werring, 2012). A Arteriopatia Hipertensiva é a forma mais comum de DPVC Esporádica, e deve-se a alterações não amiloidóticas e degenerativas que ocorrem nas paredes dos vasos sanguíneos, frequentemente associadas o envelhecimento, hipertensão, diabetes e outros fatores de risco vascular comuns, que afetam os pequenos vasos cerebrais. É uma condição caracterizada pelo espessamento das paredes dos vasos, conseqüente diminuição do lúmen, e perda progressiva de células musculares lisas (Charidimou et al., 2016).

## 2.1. Imagiologia

O desenvolvimento de Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica é progressivo, com o surgimento de proteína  $A\beta$  primeiramente na zona abluminal da túnica media – em redor das células musculares lisas – e na adventitia. Em casos severos, o desprendimento e separação da parte exterior da túnica media resultam na conhecida aparência de “dupla barreira”, ocorrendo também a necrose fibrinoide e formação de microaneurismas (Charidimou et al., 2012). Esta patologia é igualmente associada a danos cerebrais isquémicos, incluindo microenfartes corticais e patologia da substância branca, sendo os microenfartes predominantemente corticais-subcorticais. As correlações imagiológicas importantes da Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica incluem macro e microhemorragias cerebrais, alterações na substância branca (leucoaraiose), hemorragia subaracnoide de convexidade, siderose superficial cortical, e lesões isquémicas agudas silenciosas (Charidimou et al., 2012).

A evolução da RM veio permitir a deteção de microhemorragias cerebrais – lesões pequenas, bem demarcadas, hipointensas e de forma circular, que não eram previamente detetadas através da RM convencional. Estas lesões correspondem a pequenas acumulações focais de sangue, adjacentes a vasos pequenos anormais afetados por esta patologia. Vários estudos confirmam a associação de vasculopatia hipertensiva a microhemorragias cerebrais localizadas em zonas profundas do cérebro – gânglios basais, tálamo e tronco cerebral – enquanto que a Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica é caracterizada pela presença de microhemorragias cerebrais em zonas lobares, com maior tendência pelos lobos parietais. Este último tipo de microhemorragias (localizadas em zonas lobares) encontra-se associado à doença de Alzheimer (DA), surgindo em 20% dos seus pacientes e refletindo uma possível e avançada Angiopatia Amiloide Cerebral (Charidimou et al., 2012).

Leucoaraiose consiste num termo radiológico que descreve alterações imagiológicas na substância branca profunda e é observável, com pouca atenuação, na TC. A patogénese deste fenómeno na doença em causa envolve, provavelmente, hipoperfusão crónica da substância branca periventricular vulnerável e rutura da barreira entre o sangue e o cérebro, devido ao amiloide nos vasos corticais. De igual forma, a acumulação de lesões isquémicas silenciosas (microenfartes) pode ser, também, um possível mecanismo de leucoaraiose na doença em causa (Charidimou et al., 2012).

A presença de hemorragia subaracnoide da convexidade e siderose superficial cortical foram recentemente reconhecidas como indicadores imagiológicos de Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica. A primeira corresponde a uma hemorragia localizada, geralmente em vários sulcos adjacentes, sem qualquer outra hemorragia subaracnoide na base do cérebro, no padrão tipicamente associado à rutura do aneurisma sacular. Apesar de raramente ocorrer isolado, nesta patologia, resulta frequentemente de hemorragias intracerebrais lobares, estendendo-se até à superfície cortical. No caso da siderose superficial cortical, esta descreve a deposição de hemossiderina nas camadas superficiais do córtex cerebral, e pode dever-se a episódios repetidos de sangramento no espaço subaracnoide. Este fenómeno foi relatado em 47.4% dos pacientes com diagnóstico clínico de Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica (Charidimou et al., 2012).

A evidência neuropatológica de enfartes isquémicos assintomáticos é um dado adquirido em pacientes com esta patologia. Gregoire et al, citado por Charidimou (2012), estabeleceu que as lesões cerebrais isquémicas agudas ocorrem frequentemente após hemorragia intracerebral aguda recente, e são 3 vezes mais comuns em pacientes com Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica do que noutras hemorragias espontâneas. As lesões foram ainda associadas à severidade da leucoaraiose e a microhemorragias cerebrais lobares. Estes dados sugerem uma interação dinâmica entre componentes hemorrágicos – microhemorragias – e componentes isquémicos – microenfartes – na Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica (Charidimou et al., 2012).

## **2.2 Manifestações Clínicas**

Este quadro de DPVC esporádica pode manifestar-se através hemorragia intracerebral sintomática, dificuldades cognitivas e demência, declínio neurológico e cognitivo rapidamente progressivo, e sintomas neurológicos transientes. Os pacientes apresentam, geralmente, uma síndrome vascular aguda, com défices neurológicos focais que podem estar associados a dor de cabeça, náuseas, vômitos, convulsões e/ou um nível alterado de consciência. Esta patologia é mais comumente reconhecida em vida através de hemorragias intracerebrais sintomáticas espontâneas em pacientes idosos. A maioria das hemorragias intracerebrais nos idosos (>75%) são classificadas como espontâneas, resultando da rutura de pequenas artérias afetadas pela Arteriopatia Hipertensiva ou Angiopatia Amiloide Cerebral Esporádica (Charidimou et al., 2012).

Depois da hemorragia intracerebral, os episódios neurológicos transitórios são as manifestações mais comuns da doença, incluindo sintomas sensoriais “positivos”, convulsões e

distúrbios visuais (geralmente sintomas visuais positivos semelhantes a enxaqueca com aura). Estes episódios são, geralmente, breves, com uma duração de menos de 30 minutos. O diagnóstico destes eventos é de extrema relevância clínica, uma vez que se acredita que os mesmos precedem hemorragias intracerebrais sintomáticas (Charidimou et al., 2012).

### **2.3. Manifestações Neuropsicológicas**

Existem, atualmente, várias evidências da relação entre a patologia (microhemorragias cerebrais, microenfartes e alterações na substância branca) e o declínio cognitivo, embora provavelmente com mecanismos e padrões de ocorrência heterogêneos e só parcialmente conhecidos (Charidimou et al., 2012). Um estudo conduzido por Charlton, Morris, Nitkunan e Markus (2006), demonstrou que ambos os perfis neuropsicológicos de pacientes com CADASIL, bem como pacientes com o tipo esporádico de DPVC, são semelhantes. Os autores afirmam que, tanto o grupo CADASIL, como o grupo esporádico apresentam um desempenho significativamente pior que o grupo controle em tarefas de funções executivas e velocidade de processamento. Da mesma forma, ainda não são claras as alterações emocionais que decorrem da DPVC esporádica eventualmente diferenciadoras das formas genéticas.

De acordo com um estudo recente, as alterações psiquiátricas não são comuns nesta patologia, caracterizada maioritariamente por sintomatologia neurológica e declínio cognitivo. Tendo em conta o carácter crónico e progressivo deste tipo de DPVC, o desenvolvimento gradual de sintomas neuropsiquiátricos com a evolução da doença é uma hipótese concebível, principalmente nos estádios iniciais da mesma. Alguns dos dados neuropsicológicos obtidos no mesmo estudo incluem diminuição da velocidade de processamento, défice de atenção/concentração, dificuldades em tarefas de memória, particularmente de evocação livre, afetação da capacidade executiva, de flexibilidade mental e impulsividade, alterações da personalidade, depressão, apatia, ansiedade e delírio. Deve, no entanto, ter-se em consideração a dimensão reduzida da amostra em causa, constituída apenas por 4 indivíduos, insuficiente para admitir estas alterações como específicas e causadas pela DPVC esporádica (Radhakrishnan, Dawith, Mitchell, Boston, & Howard, 2020). Ainda assim, vários estudos realizados com pacientes de DPVC esporádica, indicam a apatia e depressão como possíveis sintomas neuropsiquiátricos consequentes da patologia. (Brookes, Willis, Patel, Morris, & Markus, 2012; Grool, Graaf, Mali, Witkamp, Vincken, & Geerlings, 2012; Hollocks, Lawrence, Brookes, Barrick, Morris, Husain, & Markus, 2015; Lisiecka-Ford, Tozer, Morris, Lawrence, Barrick, & Markus, 2018; Lohner, Brookes, Hollocks, Morris, & Markus, 2017). No entanto, são necessários mais estudos que aprofundem este tema para poder retirar conclusões mais fundamentadas.

# Revisão Integrada da Literatura

---

Santos, I., Silva, A. R., Fernandes, C., Machado, R., Simões, M., Santana, I., & Santo, G. (Submetido). Alterações Emocionais na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e no CADASIL: Uma revisão integrada da literatura. *Sinapse*.

## **Resumo:**

**Introdução:** A DPVC incorpora um conjunto de manifestações clínicas, sendo as alterações neuropsicológicas (cognitivas e emocionais) das mais frequentes, quer na sua variante esporádica, quer no CADASIL. Apesar da existência de uma literatura vasta sobre a partilha de alterações cognitivas entre as duas variantes de DPVC, permanece por esclarecer a existência de alterações emocionais específicas de cada uma das formas da doença.

**Objetivos:** O presente estudo pretende recolher evidências na literatura sobre as alterações emocionais presentes enquanto manifestações clínicas na DPVC esporádica e no CADASIL, e explorar a existência de alterações desta natureza específicas de cada uma das variantes de DPVC.

**Metodologia:** Foi desenvolvida uma revisão integrada da literatura seguindo as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), extraído das bases de dados PubMed, b-on e Google Académico os estudos com descrição de alterações emocionais nas duas variantes de DPVC. Incluímos somente estudos com informação sobre o método de avaliação das alterações em análise, e extraímos dados sobre os instrumentos de avaliação utilizados, critérios de diagnóstico dos sintomas, e prevalência dos sintomas.

**Resultados:** Depois de uma avaliação inicial de 903 manuscritos, foram analisados na íntegra 50 artigos, sendo incluídos na revisão final 18, considerando os critérios de elegibilidade supracitados. Os estudos selecionados informaram a presença dos sintomas de apatia e depressão como os mais frequentes, quer na DPVC esporádica, quer no CADASIL, mas um número inferior de artigos reportou outras alterações emocionais de relevo: distúrbios ansiosos, perturbação afetiva bipolar, episódios maníacos, défice no processamento de informação emocional, ansiedade e impulsividade. Alterações neuropsicológicas (lentificação do processamento da informação e síndrome desexecutiva) e neuroimagiológicas foram descritas como estando relacionadas, pelo menos parcialmente, com a presença destes sintomas.

**Conclusões:** As alterações emocionais revelam-se sintomas importantes e presentes durante todo o curso da doença em doentes com DPVC, com prejuízo na perceção de qualidade de vida. A escassez de estudos que abordem outros sintomas além da apatia e da depressão justifica a pertinência do desenvolvimento de estudos mais compreensivos para aprofundamento da relevância clínica destas alterações e do seu impacto no curso da doença.

Palavras-chave: Doença de Pequenos Vasos Cerebrais; CADASIL; alterações emocionais; sintomas; avaliação de sintomas

**Abstract:**

Introduction: CSVD integrates a large set of clinical manifestations, and neuropsychological changes (cognitive and emotional) are between the more frequent in sporadic and CADASIL syndrome. Although there is large consensus in literature regarding the similarities in the cognitive changes in these two SDVD variants, the same is not observed for the presence of emotional changes specific of each of these variants.

Objectives: The present review intended to gather evidence in literature regarding emotional changes present as clinical manifestations of sporadic CSVD and in CADASIL, and to explore the presence of changes that are specific to each of the CSVD variants.

Methodology: We performed an integrated literature review according to PRISMA guidelines (*Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), extracting from Pubmed, b-on and Google Scholar databases the studies describing emotional disturbances present in the two CSVD variants. Only studies informing the assessment method of these changes were included, and information regarding the assessment instruments, the diagnostic criteria and the symptoms prevalence was extracted.

Results: After screening 903 publications, we fully analysed 50 papers, from which a final number of 18 papers was included in the review, according the referred eligibility criteria. The studies included informed for the presence of apathy and depressive symptoms as the more frequent, either in sporadic CSVD and in CADASIL, but a small number of studies reported other relevant emotional changes: anxiety disturbance, bipolar disorder, maniac episodes, emotional information processing deficits and impulsivity. Some cognitive (e.g. slow speed processing and dysexecutive syndromes) and neuroimaging changes were described to be associated, at least partially, with the presence of these symptoms.

Conclusions: Emotional changes are revealed to be important symptoms and they are frequent manifestation during the course of the disease in patients with CSVD, with a significant impact in individuals' quality of life. The lack of studies focusing in symptoms other that apathy and depression justifies the need for developing more comprehensive studies to deepen the understanding of the clinical relevance of these manifestations and its impact in the disease course.

Key-words: Cerebral Small Vessel Diseases; CADASIL; affective symptoms; diagnosis; symptom assessment

## 1. Introdução

As Doenças de Pequenos Vasos Cerebrais (DPVC) definem um grupo de processos patológicos de início insidioso, que afetam pequenas artérias, arteríolas, capilares e vénulas do cérebro, provocando lesões nas estruturas subcorticais, como enfartes lacunares, lacunas e espaços perivasculares alargados, lesões na substância branca e microhemorragias cerebrais (Gurol et al., 2020; Pantoni, 2010). A sua prevalência é mais elevada na população mais idosa, contudo, não se restringe a esta faixa etária, podendo surgir a partir da 3<sup>a</sup>/4<sup>a</sup> década de vida (Han et al., 2018; Smith et al., 2014; Stefaniak et al., 2018). As DPVC encontram-se associadas a declínio cognitivo, alterações da marcha e perda de funcionalidade.

O tipo mais comum de DPVC é o associado a alterações não-amiloides nas paredes dos pequenos vasos, mais associado à idade, hipertensão, tabagismo e outros fatores de risco vascular, afetando tipicamente as pequenas artérias perfurantes dos núcleos da base e substância branca profunda. (Charidimou et al., 2016; Pantoni, 2010)

O CADASIL (*Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*) é uma das condições que compõem as DPVC de tipo genético, consistindo na DPVC hereditária mais comum. Caracteriza-se pela oclusão de artérias cerebrais de menor dimensão (até 2 mm), causada por mutações no gene *NOTCH 3* localizado no cromossoma 19. A consequente alteração na conformação da proteína transmembranar resulta em pequenos enfartes subcorticais e alterações na substância branca do cérebro. O CADASIL surge, geralmente, a partir da 4<sup>a</sup> década de vida, sendo a idade média de início de sintomas de  $36,7 \pm 12,9$  anos. Apresenta uma evolução incessantemente progressiva e potencialmente grave (André, 2010; Chabriat & Reyes, 2013; Desmond et al., 1999; Jouvent et al., 2019).

As DPVC são caracterizadas por alterações neuropsicológicas, que podem surgir antes e/ou no decorrer das patologias - alterações de natureza cognitivas e emocionais. Estas alterações incluem vários níveis de declínio cognitivo, bem como distúrbios de humor e perturbações do comportamento. No início da doença, o declínio cognitivo observado é, geralmente, ligeiro e insidioso, manifestando-se através de disfunção executiva e diminuição na velocidade de processamento (André, 2010; Charidimou et al., 2012; Charlton et al., 2006). Esta disfunção executiva é uma das primeiras manifestações e das mais comumente relatadas por adultos jovens (quase 90% entre os 35 e os 50 anos), acompanhada de défices de atenção, compromisso da memória de trabalho e *insight* por parte do doente (André, 2010; Chabriat & Reyes, 2013). Com a idade, podem surgir alterações significativas e progressivas em todos os domínios cognitivos, nomeadamente: memória verbal ou visual, linguagem, raciocínio e capacidades visuoespaciais, incluindo ainda alterações na autonomia e funcionalidade (André, 2010; Chabriat et al., 2009; Chabriat & Reyes, 2013). A apatia é o distúrbio de humor mais frequentemente reportado, com uma prevalência de 40% da população, seguida de depressão, que apresenta uma prevalência de cerca de 20% (André, 2010). Outras das manifestações

neuropsiquiátricas habitualmente relatadas incluem: irritabilidade (43% dos doentes), distúrbios do sono (40%), ansiedade (37%), desinibição e/ou euforia (10%) (Brookes et al., 2012; Grool et al., 2012; Hollocks et al., 2015; Lisiecka-Ford et al., 2018; Lohner et al., 2017; Lopez et al., 1991; Radhakrishnan et al., 2020; Chabriat & Reyes, 2013). Apesar da DPV esporádica e o CADASIL partilharem alterações do ponto de vista do funcionamento socio-emocional, ainda não é claro se existem aspetos específicos da segunda. (Charlton et al., 2006).

O aparecimento de alterações emocionais pode ocorrer desde o início da doença e, muitas vezes, anteceder o declínio cognitivo, causando uma elevada sobrecarga e impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, bem como dos seus familiares. Deste modo, torna-se fundamental aprofundar de forma integrada quais as alterações emocionais mais prevalentes em ambos os tipos de DPVC – genético (CADASIL) e esporádico – e apurar a existência de algum padrão distintivo entre ambas as formas de DPVC no que diz respeito a essas mesmas alterações, o que poderia resultar em alvos terapêuticos diferenciais.

## **2. Objetivos**

O objetivo do presente artigo consiste na realização de uma revisão integrada da literatura acerca de evidências sobre as alterações emocionais nas DPVC de tipo esporádico e no CADASIL, analisando possíveis relações com demais aspetos clínicos/neuropsicológicos da doença e aspetos distintivos entre estes dois tipos de DPVC.

## **3. Metodologia**

Para o presente artigo foi utilizado o método de revisão integrada da literatura, integrando o procedimento PRIMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) que visou aumentar a compreensão sobre as alterações emocionais características na DPVC esporádica e na variante genética CADASIL. Devido à diversidade dos métodos, e à heterogeneidade dos estudos incluídos, não foi realizada uma meta-análise. Na pesquisa da literatura, foram extraídos os artigos empíricos que abordassem as alterações emocionais presentes nestas condições clínicas, enquadradas num espectro de alterações neuropsicológicas características das mesmas.

Neste âmbito, foi feita uma pesquisa integrada nas bases de dados PubMed, b-on e Google Académico, tendo sido utilizadas as seguintes palavras-chave: “cerebral small vessel disease”; “small vessel disease”; “doença de pequenos vasos cerebrais”; “CADASIL”; “emotional effects in CADASIL”; “emotional disturbances in CADASIL”; “emotional changes in CADASIL”; “emotions in CADASIL”; “apathy in CADASIL”; “depression in CADASIL”; “sporadic small vessel disease”; “doença de pequenos vasos cerebrais esporádica”; “emotions in sporadic small vessel disease”. A pesquisa realizada foi restrita a artigos publicados em português e inglês. De todos os artigos inicialmente extraídos desta pesquisa (903), e após uma leitura dos resumos e exclusão de artigos

duplicados, foram selecionadas publicações com alguma referência a alterações emocionais presentes na forma esporádica da DPVC e na forma genética - especificamente, no CADASIL. Foram assim excluídos todos os artigos de revisão teórica, aqueles que não abordassem alterações emocionais em qualquer um dos tipos de DPVC em estudo, e aqueles aos quais faltava informação a respeito dos instrumentos utilizados para avaliar as alterações emocionais, perfazendo um total de 32 artigos excluídos (Fig. 1). No total, foram selecionados 18 artigos para integrar a presente revisão, de entre os quais 7 (39%) remetem para alterações emocionais na DPVC esporádica e 12 (67%) remetem para a presença de alterações emocionais no CADASIL (sendo que 1 dos artigos aborda a presença de alterações emocionais em ambas os tipos de DPVC).

No conjunto de artigos extraídos para a presente revisão, 6 (33%) consistiam em estudos de caso (com amostras que variaram entre n=1 e n=4). Os restantes artigos foram constituídos por amostras com um mínimo de 19 (Le Heron et al., 2018), e um máximo de 578 doentes (Grool et al., 2012). De todos os artigos selecionados, 17 (94%) incluíram instrumentos de avaliação de alterações emocionais, e apenas 2 (11%) tiveram como base um exame clínico e observação do comportamento (Tabela 1 e 2).

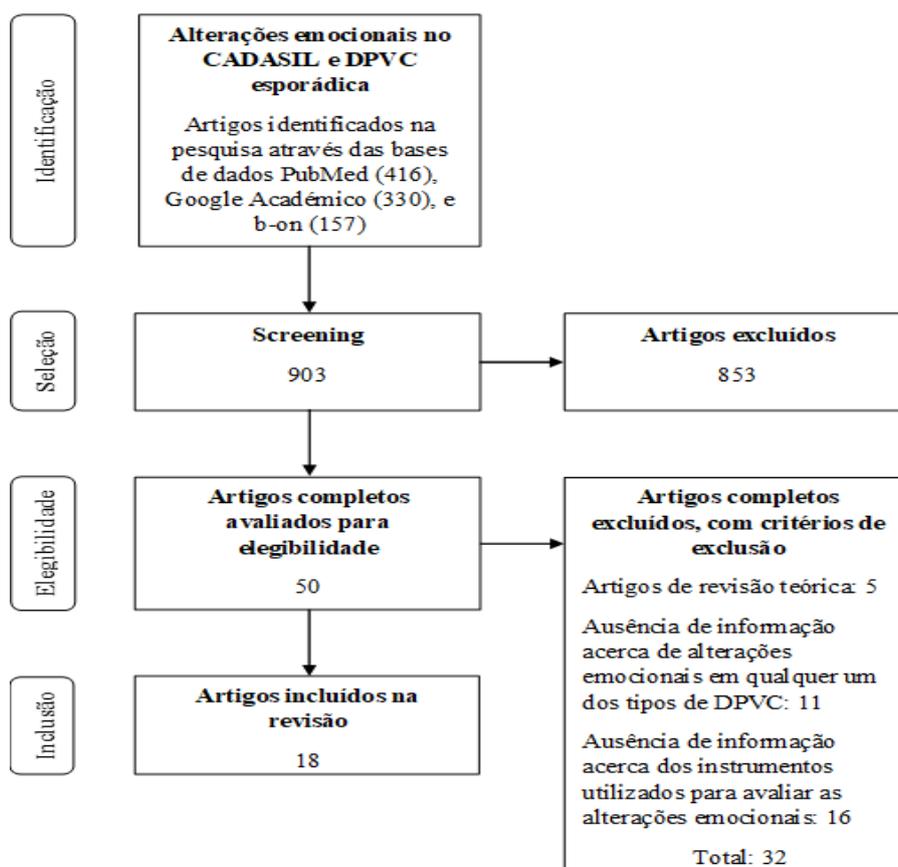


Figura 1. Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão integrada (PRISMA Flow diagram).

## **4. Resultados**

### **A. Alterações emocionais em doentes com CADASIL**

A partir da exploração dos artigos que compõem a presente revisão integrada da literatura (ver Tabela 1), é possível destacar que as alterações emocionais mais frequentemente identificadas em doentes com CADASIL são a depressão (n=6) (Brookes et al., 2012; Jouvent et al., 2011; Jouvent et al., 2015; Noh et al., 2014; Park et al., 2017; & Valenti et al., 2011) e a apatia (n=6) (Filley et al., 1999; Harris & Filley, 2001; Jouvent et al., 2011; Jouvent et al., 2015; Le Heron et al., 2018; & Reyes et al., 2009). A presença de depressão pode variar entre 18,2% (Jouvent et al., 2015) e 73,9% (Valenti et al., 2011) das pessoas com CADASIL, e a apatia revelou-se entre 4,5% (Jouvent et al., 2015) e 58% (Filley et al., 1999; Harris & Filley, 2001) dos doentes com essa patologia, tendo em conta as amostras analisadas nos estudos da presente revisão (Tabela1). Os estudos de caso estudados referem a presença de apatia em todos os doentes com CADASIL. Outras das manifestações emocionais reportadas nestes doentes incluem distúrbios emocionais - depressivo e não depressivo (ansioso) (Noh et al., 2014), perturbações de humor nomeadamente perturbação afetiva bipolar (Park et al., 2014), episódios maníacos (Valenti et al., 2011), e afetação no processamento de informação emocional (Staniloiu et al., 2014). De notar que, apesar das manifestações clínicas inaugurais mais frequentemente descritas no CADASIL envolverem a ocorrência de enxaquecas e eventos isquémicos cerebrais, as alterações emocionais incluem-se neste grupo, podendo anteceder a deterioração cognitiva típica desta patologia (Harris & Filley, 2001).

A apatia é uma alteração emocional bastante comum no CADASIL, e surge nos artigos selecionados como mais frequente com a idade, o surgimento de declínio cognitivo, incapacidade funcional global e outros sintomas neuropsiquiátricos graves, muito embora possa surgir como sintoma isolado (Harris & Filley, 2001), possuindo um grande impacto na qualidade de vida dos doentes (Jouvent et al., 2011; Reyes et al., 2009). A apatia encontra-se ainda correlacionada com tomadas de decisão mais demoradas (Le Heron et al., 2018), sendo o tempo de reação maior em tarefas de função executiva e memória de trabalho. Deste modo, o tempo de reação obtido usando uma tarefa simples poderá servir como preditor de alterações iniciais cognitivas e comportamentais na DPVC (Jouvent et al., 2015).

A depressão encontra-se, tal como a apatia, associada a declínio cognitivo nesta síndrome (Noh et al., 2014). A sintomatologia depressiva, quando ocorre num doente com CADASIL, revela exercer um desgaste significativo no cuidador/cônjuge, bem como um grande impacto na qualidade de vida do próprio, sendo por isso, considerado por alguns autores um melhor preditor de deterioração da qualidade de vida do que a sua capacidade funcional (Brookes et al., 2012; Noh et al., 2014).

Num dos estudos da presente revisão, conduzido por Filley et al. (1999), foi possível também concluir que, na população envelhecida, perturbações de natureza emocional como a apatia e a depressão podem ser acompanhadas de um quadro demencial em início.

Alguns dos estudos selecionados estabelecem algumas correlações entre as alterações emocionais e alterações neuroimagiológicas específicas, enquadradas no espectro de afetação cerebral típica do CADASIL. O estudo de Jouvent e colaboradores (2011) veio demonstrar uma associação entre a apatia e uma diminuição da superfície cortical, e com alterações morfológicas nas áreas do córtex medial frontal e orbitofrontal (achado congruente com outras descrições sobre alterações neuropsiquiátricas que revelaram alterações nas mesmas áreas corticais (e.g. Lavrestsky et al. 2008), o mesmo não acontecendo com a espessura do córtex, que não aparenta correlacionar-se com os sintomas apáticos. O estudo conduzido por Le Heron e colaboradores (2018) destacou a presença de uma associação entre a apatia e uma anisotropia fracionada reduzida dentro dos setores que conectam regiões previamente associadas à tomada de decisão baseada no esforço. Uma capacidade diminuída de tomada de decisão baseada no esforço encontra-se, então, diretamente relacionada com a presença de apatia em doentes com CADASIL. Foi ainda possível observar uma associação entre uma maior intensidade de sintomas apáticos e uma maior prevalência de enfartes lacunares (Reyes et al., 2009). Relativamente à depressão, a sua presença foi associada à presença de múltiplas microhemorragias cerebrais (Noh et al., 2014) e ao volume das hiperdensidades da substância branca (Park et al., 2017). Por fim, também foram reportados maior número de microhemorragias talâmicas e corticais em doentes com CADASIL que apresentam distúrbio emocional não depressivo (ansioso) (Noh et al., 2014).

### **B. Alterações emocionais em doentes com DPVC esporádica**

De modo semelhante ao que foi descrito para a variante de DPVC genética CADASIL, também as manifestações emocionais reportadas com maior frequência no tipo esporádico da DPVC foram a depressão (Brookes et al., 2012; Grool et al., 2012; Hollocks et al., 2015; Lohner et al., 2017; Lopez et al., 1991; Radhakrishnan et al., 2020) e apatia (Hollocks et al., 2015; Lisiecka-Ford et al., 2018; Lohner et al., 2017; Radhakrishnan et al., 2020) (ver Tabela 2). A depressão surgiu entre 1% (Lohner et al., 2017) e 57% (Hollocks et al., 2015) dos doentes com DPVC do tipo esporádico, e apatia revelou-se entre 11,8% (Lohner et al., 2017) e 53% (Hollocks et al., 2015) (cf. Tabela 2). Para além destas manifestações, Radhakrishnan et al. (2020) referem também as alterações da personalidade, ansiedade e impulsividade como manifestações psiquiátricas plausíveis de se encontrarem em doentes com DPVC Esporádica.

A apatia e a depressão são aqui, novamente, consideradas como preditores independentes da qualidade de vida (Hollocks et al., 2015). Enquanto a apatia se encontra associada à cognição global, a depressão não foi correlacionada com este fator (Lohner et al., 2017), podendo existir sem a presença de qualquer outra alteração neurocognitiva. Não obstante, um estudo anterior conduzido por Lopez et al. (1991) veio sugerir a associação entre variáveis emocionais, como a depressão, com um

possível quadro demencial em início na população envelhecida, correlação também já descrita em doentes com CADASIL (Filley et al., 1999).

No que concerne a aspetos imagiológicos, um estudo conduzido por Hollocks et al. (2015) vem novamente correlacionar a apatia com a anisotropia fracionada mediana reduzida e alterações na substância branca, nomeadamente micro-alterações estruturais e redução generalizada da sua integridade. No entanto, este mesmo estudo refere que não foi encontrada nenhuma relação significativa entre estes parâmetros de carga de lesões de substância branca e sintomas de depressão. Assim sendo, e segundo os autores, na DPVC a apatia (mas não a depressão) encontra-se associada a danos nas redes cortico-subcorticais associadas à regulação emocional, recompensa e comportamento direcionado a objetivos. Grool et al. (2012) refere igualmente uma correlação entre a apatia e anedonia e o volume de lesões de substância branca nas regiões periventriculares e atrofia cortical. O agravamento da carga lesional é descrito por este autor como estando relacionado com um agravamento de anedonia, perda de apetite e lentificação psicomotora. Por fim, a apatia foi ainda inversamente relacionada com a eficiência de conectividade neuronal particularmente na rede de recompensas. Embora as eficiências das 3 redes neuronais (rede de recompensa, rede visual e rede motora) estejam interligadas, a eficiência da rede de recompensa explica a variabilidade nos níveis de apatia - variabilidade essa que não é explicada pelas outras redes, fatores de risco ou marcadores imagiológicos de severidade da DPVC (Lisiecka-Ford et al., 2018).

Com exceção do estudo realizado por Brookes et al. (2012), nenhum outro artigo avaliou as alterações emocionais presentes nestes dois tipos de DPVC (esporádica e CADASIL) de forma comparativa. Este artigo teve como objetivo o estudo de sintomas depressivos como preditores de qualidade de vida numa amostra composta por doentes com DPVC esporádica (n=100) e doentes com CADASIL (n=40). Recorreram à aplicação da *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) na população com CADASIL, e a *Geriatric Depression Scale* (GDS-30) para a população com DPVC esporádica. Foi possível observar que 17 em 40 doentes com CADASIL (40%) cumpriram os critérios da MADRS para depressão ligeira ou moderada, enquanto que 34 em 100 doentes com DPVC esporádica (34%) cumpriram os critérios da GDS-30 para depressão, concluindo-se uma percentagem semelhante de episódios depressivos entre os dois grupos clínicos. Do mesmo estudo é possível ainda extrair que, para ambos os grupos, a sintomatologia depressiva se encontrava associada a uma menor qualidade de vida. As conclusões semelhantes obtidas para ambos os tipos de DPVC sugerem que esta associação é uma característica consistente desta patologia (Brookes et al., 2012).

### **C. Relações entre as alterações emocionais e outras variáveis neuropsicológicas**

Conforme um conjunto de revisões de literatura sobre o tema (Brookes et al., 2012; Grool et al., 2012; Hollocks et al., 2015; Jouvent et al., 2015; Le Heron et al., 2018; Lohner et al., 2017; Noh

et al., 2014; Reyes et al., 2009; Valenti et al., 2011), uma das manifestações neuropsicológicas na DPVC, tanto esporádica como CADASIL, consiste no declínio cognitivo. Esta conclusão é também corroborada pelo conjunto de artigos selecionados a integrar a presente revisão de literatura, alguns dos quais estabelecendo um paralelo entre a presença de alterações emocionais e respetivas alterações cognitivas. De um modo geral, as alterações neuropsicológicas mais frequentemente relatadas em doentes com DPVC consistem na afetação das funções executivas e da velocidade de processamento (Brookes et al., 2012).

Especificamente, no que diz respeito a doentes com CADASIL, Noh et al. (2014) concluíram que, tanto os distúrbios emocionais no geral, como o distúrbio emocional depressivo foram associados a declínio cognitivo. Valenti et al. (2011) descobriram uma diferença significativa entre doentes com sintomatologia depressiva e doentes saudáveis no Teste de *Stroop*, instrumento que avalia a velocidade de processamento, sendo que os doentes com depressão apresentaram um pior desempenho. Relativamente à apatia, o estudo conduzido por Reyes et al. (2009) revelou que os indivíduos apáticos obtiveram pontuações globais mais baixas no MMSE e MDRS, grau mais elevado de incapacidade e demonstraram-se mais limitados nas Atividades de Vida Diária. Mais tarde, os resultados obtidos por Jouvent et al. (2015) vieram sugerir a existência de uma possível relação entre a apatia e a velocidade de processamento, disfunção executiva e défice na memória de trabalho na DPVC. No entanto, no estudo conduzido por Le Heron et al. (2018), não foi encontrada uma correlação entre a apatia e um desempenho significativamente pior em tarefas de funções executivas, apesar de ser revelada uma tendência a apresentar uma pontuação menor na medida global de cognição (ACE-III).

No caso da DPVC esporádica, não foram encontradas correlações significativas entre o desempenho em tarefas de funcionamento executivo e a apatia ou depressão (Grool et al., 2012). Esta conclusão é corroborada por Hollocks et al. (2015), onde foi averiguado se as relações entre as alterações na substância branca do cérebro, a apatia e depressão poderiam ser influenciadas por domínios cognitivos específicos, como as funções executivas, memória e velocidade de processamento. As conclusões obtidas sugerem que a correlação entre as alterações na substância branca e a apatia se mantém, independentemente do estado dos domínios cognitivos referidos acima. Deste modo, a apatia parece não ser explicada por possíveis alterações nesses domínios cognitivos. Contudo, um estudo posterior, de Lohner e colaboradores (2017) veio contrariar este achado, revelando que a apatia se encontra associada à cognição global - especificamente funcionamento executivo, velocidade de processamento, mas não associada à memória e orientação - e que a depressão não se correlaciona com nenhum destes fatores, podendo estar presente sem a presença de qualquer outra alteração neurocognitiva, como referido anteriormente.

No artigo de Brookes e colaboradores (2012), que integra amostra das duas variantes de DPVC em análise, o mesmo averigua se a sintomatologia depressiva é decorrente da presença de

declínio cognitivo, tendo concluído que a depressão e o resultado no MMSE não se encontram correlacionados, para ambos os tipos de DPVC.

## 5. Conclusões

A exploração do conjunto de artigos que compõem a presente revisão integrada da literatura destacou como alterações emocionais mais prevalentes no CADASIL e na DPVC de tipo esporádico a apatia e a depressão. Esta conclusão sugere a existência de um elevado grau de semelhança entre os perfis neuropsicológicos nos doentes de ambas as variantes da DPVC em estudo. Para além destas manifestações principais, foi possível observar alguns sintomas suplementares, avaliados apenas em alguns estudos, no CADASIL (distúrbios ansiosos, perturbação afetiva bipolar, episódios maníacos, e défice no processamento de informação emocional) e na DPV esporádica (alterações da personalidade, ansiedade e impulsividade). Tendo em consideração a escassez de estudos que avaliem estas manifestações emocionais menos reportadas, não fica claro se, de facto, estas apresentam uma prevalência semelhante à apatia e depressão. O desenvolvimento futuro de estudos que comparem estas duas populações clínicas entre si e com uma amostra controlo, equiparadas para a idade e escolaridade e dirigido a um espectro mais alargado de indicadores de funcionamento emocional estudados, além da apatia e da depressão, seria útil para explorar a sua relevância clínica.

Foi ainda possível explorar a relação entre as alterações emocionais e as alterações neurocognitivas típicas das DPVC. A maioria dos estudos associa a depressão e a apatia à presença de declínio cognitivo em funções específicas como a diminuição da velocidade de processamento e disfunção executiva. Contudo, apesar do conjunto vasto de estudos que conclui que existe, de facto, uma dependência entre os sintomas emocionais e neurocognitivo, outros autores apontam para uma maior independência entre estes sintomas, considerando inclusive que os sintomas emocionais precedem e existem de forma independente as alterações neurocognitivas. O desenvolvimento de um estudo longitudinal, composto por uma bateria compreensiva de avaliação neurocognitiva e emocional, tornar-se-ia útil e vantajoso para compreender, ao longo do tempo, quais são as alterações que surgem primeiro e examinar a associação existente entre ambas.

Relativamente aos achados neuroimagiológicos, também estes foram associados às alterações em análise na presente revisão, e os mesmos descrevem a presença de um conjunto de alterações neuroimagiológicas relacionadas com a presença de alterações emocionais manifestadas em alguns doentes com DPVC. que se alinham com outras descrições sobre alterações neuropsiquiátricas que revelaram alterações nas mesmas áreas subcorticais descritas nestes estudos. Não obstante, seria importante realizar estudos que investigassem a associação das alterações neuroimagiológicas com um espectro mais amplo de manifestações emocionais, permitindo, deste modo, compreender melhor a etiologia e fisiopatogenia dessas mesmas alterações.

Apesar deste conjunto de conclusões relevantes para o estudo e aprofundamento da clínica associada às DPVC, a presente revisão integrada da literatura apresenta um conjunto de limitações que importa destacar. No que diz respeito às características das amostras, os estudos que integram a revisão são, maioritariamente, compostos por amostras pouco amplas; há uma carência de estudos com amostras grandes e grupos controlo equiparados. Relativamente ao objeto de estudo, existem poucos estudos que comparam ambos os tipos de DPVC – tipo esporádico e genético (CADASIL), havendo ainda um conjunto muito limitado de estudos que abordam as alterações emocionais na DPVC esporádica. Quanto às variáveis em análise, estão em falta estudos que examinem outras manifestações emocionais para além de apatia e depressão, o que não permite concluir se existem, efetivamente outras alterações emocionais prevalentes e distintivas da clínica das DPVC. A metodologia utilizada para avaliar as alterações emocionais nos diversos estudos é também limitada no seu alcance, dado que são aplicados maioritariamente instrumentos de relato próprio, não comparáveis/equiparáveis entre estudos sendo obtida uma avaliação fotográfica do estado de humor do doente, ou ainda a falta de *insight* do próprio acerca da sintomatologia, podendo esta variabilidade entre estudos influenciar os resultados obtidos. Alguns dos instrumentos de avaliação da apatia consistiam numa seleção de itens de instrumentos de avaliação da depressão, o que não é considerada uma metodologia adequada para a identificação clínica de sintomas apáticos. Neste caso, a administração de um instrumento especificamente validado para medir a apatia, como a Escala de Avaliação da Apatia (Marin, Biedrzycki, & Firinciogullari, 1991) poderá ser mais sensível e específico para a identificação da presença de apatia (Tenente, 2015).

O presente artigo, considerando o alcance na revisão da literatura que permitiu e as respetivas limitações, permite corroborar o facto de as alterações emocionais serem sintomas importantes e centrais na caracterização clínica desta doença e respetivos tipos (esporádico e CADASIL), causando um impacto significativo na qualidade de vida dos doentes. É, contudo, necessário o desenvolvimento de mais estudos que se orientem para a caracterização das alterações emocionais e a sua interligação com as alterações cognitivas (que vão progredindo com o decorrer da doença) numa perspetiva transversal e longitudinal, e com os respetivos marcadores neuroimagingológicos. A correlação entre estes últimos e as alterações emocionais poderá possibilitar um contributo importante para delinear intervenções precoces destinadas a estes doentes e a estes sintomas incapacitantes.

Tabela 1. Estudos referentes a alterações emocionais na população CADASIL

CADASIL					
Autores e ano	Nº de doentes sintomáticos/não sintomáticos <sup>1</sup>	Alterações emocionais	Instrumentos de Avaliação – Componente Emocional	Critérios	Resultados
Brookes et al., 2012	40 doentes CADASIL, dos quais 17 sintomáticos	Depressão	<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</i>	Ponto de corte de 15 para sintomatologia depressiva	Aproximadamente 40% (17) cumpriram os critérios da MADRS para depressão ligeira ou moderada
Filley et al., 1999	Estudo de caso, 1 doente CADASIL sintomático para apatia	Apatia; Depressão	<i>Beck Depression Inventory (BDI)</i>	Apatia - Observação do comportamento	Apresenta apatia, mas não revelou sintomatologia depressiva significativa no BDI
Harris & Filley, 2000	Estudo de Caso, 3 membros de uma família, CADASIL sintomáticos	Apatia; Padrão de disfunção psiquiátrica	Exame neurológico elementar	Observação do comportamento	Todos os membros avaliados demonstraram apatia, mas não depressão
Jouvent et al., 2011	132 doentes CADASIL	Apatia, Depressão	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i>;</li> <li>● Escala de Avaliação de Apatia (EA) (cuidador e o próprio)</li> </ul>	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Apatia no NPI <math>\geq 1</math>;</li> <li>● Cumprir os critérios diagnósticos atuais para apatia;</li> <li>● Versão do cuidador da Escala de Apatia <math>\geq</math> ao ponto de corte de 14.</li> </ul> <p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Depressão no NPI <math>\geq 1</math>;</li> <li>● Cumprir <math>&gt; 5</math> dos 9 critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 45 (34,1%) doentes apáticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 27 (20,5%) demonstraram sintomatologia depressiva;</li> <li>○ 18 (13,6%) não demonstraram.</li> </ul> </li> <li>● 74 (56,1%) doentes não apáticos: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 26 (19,7%) demonstraram sintomatologia depressiva;</li> <li>○ 48 (36,4%) não demonstraram.</li> </ul> </li> </ul>

<sup>1</sup> Considera-se doente sintomático, aquele que demonstre algum tipo de alteração emocional.

Jouvent et al., 2015	22 doentes CADASIL, dos quais 1 sintomático para apatia e 4 sintomáticos para depressão	Depressão, apatia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)</i>;</li> <li>• <i>Starkstein's Apathy Scale</i>;</li> <li>• <i>Starkstein Structured Clinical Interview for Apathy</i></li> </ul>	<p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cumprir os critérios do DSM-IV-TR;</li> <li>• Critérios para a Escala de depressão MADRS.</li> </ul> <p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Starkstein's Apathy Scale</i> <math>\geq 14</math>;</li> <li>• Cumprir os critérios para a <i>Starkstein Structured Clinical Interview for Apathy</i>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apenas 1 (4,5%) doente diagnosticado com apatia.</li> <li>• 4 (18,2%) doentes demonstraram sintomatologia depressiva.</li> </ul>
Le Heron et al., 2018	19 doentes CADASIL, dos quais 11 sintomáticos	Apatia, sintomas depressivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Lile Apathy Rating Scale (LARS)</i>;</li> <li>• Escala de Avaliação da Apatia (EA);</li> <li>• <i>Geriatric Depression Scale (GDS-30)</i></li> </ul>	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• LARS <math>&gt; -22</math>;</li> <li>• ou EA <math>&gt; 37</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 11 (58%) doentes apáticos;</li> <li>• 8 (42%) doentes não apáticos.</li> </ul>
Noh et al., 2014	23 doentes CADASIL, dos quais 12 sintomáticos	Distúrbios emocionais (depressivo e não-depressivo)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Korean version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (K-MADRS)</i>;</li> <li>• <i>MINI International Neuropsychiatric Interview Plus 5.0</i>;</li> <li>• Critério de Kim e Choi-Kwon para avaliar a incontinência emocional (expressão exagerada/inapropriada de riso ou choro);</li> <li>• <i>Spielberger Trait Anger Scale modified</i></li> </ul>	<p>Distúrbio emocional depressivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• K-MADRS <math>&gt; 16</math>.</li> </ul> <p>Distúrbio emocional não-depressivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Demonstração de incontinência emocional (riso e/ou choro excessivo e/ou inapropriado em <math>&gt;2</math> ocasiões), ou propensão para a raiva (Raiva aumentada em comparação com a avaliada no estado pré-mórbido)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 (52,2%) doentes demonstraram distúrbios emocionais: <ul style="list-style-type: none"> <li>o 10 (43,5%) - distúrbio emocional depressivo;</li> <li>o 7 (30,4%) - distúrbio emocional não-depressivo.</li> </ul> </li> </ul>
Park et al., 2014	Estudo de Caso, 1 participante CADASIL	Distúrbio Bipolar, Depressão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS)</i>;</li> </ul>	Ponto de corte de 15 para sintomatologia depressiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MADRS = 24;</li> <li>• YMRS = 37.</li> </ul>

	sintomático para distúrbio bipolar		<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Young Mania Rating Scale (YMRS)</i></li> </ul>		
Park et al., 2017	84 doentes CADASIL, dos quais 24 sintomáticos	Depressão	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Short version Geriatric Depression Scale (SGDS)</i>;</li> <li>● <i>Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)</i>;</li> <li>● <i>17-item Hamilton depression scale (HAM-D)</i>;</li> <li>● <i>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Distúrbio depressivo major (critérios do DSM-IV.);</li> <li>● Distúrbio depressivo minor (critérios do DSM-IV).</li> <li>● Ponto de corte SGDS = 29,8%;</li> <li>● Ponto de corte CES-D = 31,0%;</li> <li>● Ponto de corte HAM-D = 33,3%.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 24 (28.6%) doentes sintomáticos para Distúrbio depressivo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 15 (17,9%) - Distúrbio depressivo major;</li> <li>○ 9 (10.7%) - Distúrbio depressivo minor.</li> </ul> </li> </ul>
Reyes et al., 2009	132 doentes CADASIL, dos quais 54 sintomáticos	Apatia	<i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i>	<p><b>Apatia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Apatia no NPI <math>\geq 1</math>;</li> <li>● Cumprir os critérios diagnósticos atuais para apatia;</li> <li>● Versão do cuidador da Escala de Apatia <math>\geq</math> ao ponto de corte de 14.</li> </ul> <p><b>Depressão:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Depressão no NPI <math>\geq 1</math>;</li> <li>● Cumprir &gt; 5 dos 9 critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 54 (41%) doentes apáticos;</li> <li>● 78 (59%) doentes não apáticos.</li> </ul>
Staniloiu et al., 2014	Estudo de caso, 1 doente CADASIL	Processamento de informação emocional	<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Florida Affect Battery</i>;</li> <li>● <i>Emotional Pictures Test</i>;</li> <li>● <i>Beck Depression Inventory - II (BDI-II)</i>;</li> <li>● <i>Symptom checklist revised (SCL-90R)</i>;</li> <li>● <i>Freiburg-personality-inventory-revised (FPI-R)</i></li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Florida Affect Battery</i> alterado;</li> <li>● BDI-II normal;</li> <li>● SCL-90-R normal;</li> <li>● Não foram identificadas, pelos autores, evidências de apatia;</li> <li>● FPI-R normal.</li> </ul>

Valenti et al., 2011	23 doentes CADASIL, dos quais 4 assintomáticos	Perturbações de humor	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Entrevista clínica Estruturada do DSM-IV, versão clínica;</li> <li>● <i>Hamilton Rating Scale for Depression</i> (HRSD);</li> <li>● <i>Young Mania Rating Scale</i> (YMRS).</li> </ul>	<p>Distúrbio psiquiátrico se:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Diagnóstico prévio de uma doença psiquiátrica por um especialista certificado (psiquiatra, geriatra ou neurologista);</li> <li>● Uso prévio ou atual de antipsicóticos ou antidepressivos ou psicoterapia;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● HRSD = 9.1 ± DP 8.1;</li> <li>● YMRS = 14.2 ± DP 4.1</li> <li>● 17 (73,9%) doentes demonstraram sintomatologia depressiva ao longo da vida;</li> <li>● 6 (26,1%) doentes revelaram sintomatologia depressiva atual;</li> <li>● 6 (26,1%) doentes revelaram um diagnóstico de episódio maniaco.</li> </ul>
----------------------	--	-----------------------	---	--	--

Tabela 2. Estudos referentes a alterações emocionais na população DPVC esporádica.

Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica					
Autores e ano	Nº de doentes sintomáticos/não sintomáticos	Alterações emocionais	Instrumentos de Avaliação	CrITÉRIOS	Resultados
Brookes et al., 2012	100 doentes DPVC Esporádica	Depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 $\leq$ 10 = sintomatologia “normal” ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = “depressão ligeira”; GDS-30 $\geq$ 21 = “depressão severa”.	34 (34%) doentes cumpriram os critérios da GDS-30 para depressão
Grool et al., 2012	578 doentes DPVC	Sintomas depressivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patient Health Questionnaire-9</i> (PHQ-9);</li> <li>• <i>Composite International Depression Interview</i> (version 2.1)</li> </ul>	Distúrbio depressivo major nos últimos 12 meses - cumprir os critérios do DSM-IV.	PHQ-9: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mediana = 1 (0-8);</li> <li>• Mediana do perfil de motivação = 1 (0-4);</li> <li>• Mediana do perfil de humor = 1 (0-2).</li> </ul>
Hollocks et al., 2015	118 participantes DPVC	Apatia, depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 $\leq$ 10 = sintomatologia “normal” ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = “depressão ligeira”; GDS-30 $\geq$ 21 = “depressão severa”.	GDS-Apatia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• M= 2,7;</li> <li>• DP = 1,3</li> </ul> GDS-Depressão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• M = 10,7;</li> <li>• DP = 3,1</li> </ul>
Lisiecka-Ford et al., 2018	114 doentes DPVC	Apatia	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 $\leq$ 10 = sintomatologia “normal” ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = “depressão ligeira”; GDS-30 $\geq$ 21 = “depressão severa”.	Apatia: <ul style="list-style-type: none"> <li>• M = 2,9;</li> <li>• DP = 1,7</li> </ul>
Lohner et al., 2017	196 doentes DPVC	Apatia e Depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS)	Apatia e depressão: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.5 desvios-padrão abaixo da média para o grupo de controlo;</li> <li>• GDS-30 <math>\leq</math> 10 = sintomatologia “normal” ou sem significado clínico;</li> <li>• GDS-30 [11-20] = “depressão ligeira”;</li> <li>• GDS-30 <math>\geq</math> 21 = “depressão severa”.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 31 (15,8%) doentes apáticos;</li> <li>• 23 (11,8%) doentes apáticos e com sintomatologia depressiva;</li> <li>• 2 (1%) com sintomatologia depressiva.</li> </ul>
Lopez et al., 1991	Estudo de Caso, 1 doente DPVC Esporádica	Depressão	<i>Hamilton Scale for Depression</i> (HDS)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico prévio de depressão</li> </ul>	HDS=3

Radhakrishnan et al., 2020	Estudo de Caso, 4 doentes com DPVC Esporádica	Depressão, Apatia		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Observação do comportamento;</li> <li>• Historial clínico;</li> <li>• Exame do Estado Mental.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 doentes com sintomatologia depressiva;</li> <li>• 1 doente apático.</li> </ul>
----------------------------	---	-------------------	--	---	---

# Estudo Empírico

---

## Objetivos

O objetivo do presente estudo consiste na caracterização do funcionamento emocional numa amostra de CADASIL e numa amostra da variante esporádica de DPVC, bem como uma análise de desempenho comparativo entre ambos os grupos clínicos. Com a administração de um protocolo específico a pacientes dos dois grupos clínicos pretendemos compreender mais especificamente: (i) os perfis de desempenho destes pacientes em tarefas de avaliação emocional e da presença de alterações emocionais com significado clínico; (ii) a análise da relação entre estas alterações emocionais e outras variáveis de funcionamento neuropsicológico nos respetivos tipos de DPVC; (iii) a análise do tipo de estudos futuros a desenvolver para clarificar resultados obtidos. Estes objetivos irão permitir uma melhor compreensão destes domínios sintomáticos contribuindo para uma melhor monitorização e intervenção precoce. Apoiadas pela literatura, as expectativas deste estudo exploratório focam-se na apatia e depressão como alterações emocionais mais prevalentes, tanto na DPVC de tipo esporádico como no CADASIL; e saliência de algumas funções neurocognitivas, como a diminuição da velocidade de processamento e disfunção executiva em ambos os tipos de DPVC, com uma potencial relação com as alterações emocionais descritas (ver Capítulo 1 – Revisão Integrada da Literatura).

## Metodologia

### População

A amostra da presente dissertação é composta por pacientes com CADASIL e pacientes com DPVC esporádico. No que diz respeito à amostra de pacientes com CADASIL, esta foi recolhida no Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, entre dezembro de 2019 e fevereiro de 2020. Os sujeitos pertencentes a esta amostra encontram-se a ser seguidos na consulta de Neurologia onde, para além da avaliação neuropsicológica, foram submetidos, na sua maioria, a vários exames complementares de diagnóstico, como a Punção Lombar e Ressonância Magnética. A amostra de DPVC esporádica foi retirada de uma amostra também recolhida na mesma instituição, entre fevereiro e julho de 2019, tendo sido objeto de análise detalhada numa anterior dissertação (António, 2019). Estes pacientes encontram-se a ser seguidos na consulta de Risco Vascular, onde foram, igualmente, submetidos a avaliação neuropsicológica e aos exames de diagnóstico complementares acima referidos.

Os critérios de inclusão da amostra total foram: (i) diagnóstico clínico prévio de DPVC esporádica ou CADASIL; (ii) idade compreendida entre os 30 e 70 anos. Os critérios de exclusão foram: (i) outros diagnósticos clínicos concorrentes; (ii) défices cognitivos significativos que comprometessem a realização da avaliação do funcionamento emocional com os instrumentos de

avaliação emocional integrados no presente protocolo (e.g. diagnóstico de demência avançada); (iii) alterações significativas na acuidade visual ou auditiva que pudessem comprometer a realização da avaliação; (iv) situação clínica ou emocional instável.

## **Procedimentos**

Aos pacientes pertencentes ao grupo CADASIL recrutados na consulta de Neurologia foi solicitada a participação mediante assinatura de Consentimento Informado no respetivo projeto de dissertação, tendo como objetivo a realização de uma avaliação neuropsicológica de suporte ao diagnóstico e monitorização clínica. Já os pacientes pertencentes ao grupo de DPVC esporádica foram extraídos da amostra de António (2019, Dissertação de Mestrado), tendo a colheita amostra seguido os mesmos procedimentos da presente investigação. A implementação do protocolo de avaliação dividiu-se em três momentos. Num primeiro momento, realizou-se uma entrevista com o participante, na qual se procurou obter informação sociodemográfica, o historial clínico da família e as suas queixas subjetivas, quer em termos somáticos, cognitivos ou emocionais. Na segunda etapa, procedeu-se à administração do protocolo de avaliação neuropsicológica propriamente dito, composto por duas partes: avaliação cognitiva e avaliação socio-emocional. Os instrumentos de avaliação cognitiva foram os seguintes: *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA), Teste de Leitura de Palavras Irregulares (TeLPI), Teste de Cancelamento *Toulouse-Piéron*, Teste de *Stroop*, Teste de Código (Cd), Bateria de Avaliação Frontal (FAB), tarefa de Fluência Verbal Fonémica (FVF) e Semântica (FVS), e Teste de Ordenação de Meses (TOrdM) e Teste de Recordação Seletiva e Guiada (TRSG). Seguiu-se a aplicação dos instrumentos de avaliação do funcionamento socio-emocional: Teste da Leitura dos Olhos (RMTE), Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11), Escala de Avaliação da Apatia (EA), Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (EADH), e Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde – versão breve (WHOQOL-Bref). O terceiro e último momento da sessão de avaliação neuropsicológica consistiu na administração do Inventário Comportamental de *Cambridge* – revisto (CBI-R) aos cuidadores dos pacientes, com o objetivo de avaliar a presença/ausência de alterações comportamentais. A duração das sessões de avaliação neuropsicológica completa, incluindo os três momentos acima referidos, foi de aproximadamente 1h30.

### ***1. Instrumentos de Avaliação***

Neste ponto será feita uma descrição dos instrumentos de avaliação utilizados, tanto referentes ao funcionamento cognitivo como funcionamento socio-emocional, incluindo os respetivos sistemas de cotação e normas de interpretação.

## *1.1. Avaliação Cognitiva*

### *1.1.1. Montreal Cognitive Assessment (MoCA)*

O MoCA (Nasreddine, Phillips, Bédirian, Charbonneau, Whitehead, Collin, & Chertkow, 2005; Simões, Freitas, Santana, Firmino, Martins, Nasreddine, & Vilar, 2008) é um instrumento de avaliação cognitiva breve, originalmente desenvolvido para o rastreio das formas mais ligeiras de declínio cognitivo. Avalia seis domínios cognitivos, nomeadamente as Funções Executivas, a Capacidade Visuoespacial, Memória, Atenção, Concentração e Memória de Trabalho, Linguagem e Orientação (temporal e espacial). Com uma pontuação máxima de 30 pontos, este instrumento é de fácil e rápida administração, demorando aproximadamente 10 a 15 minutos. Fornece uma estimativa quantitativa da capacidade cognitiva e é eficaz na distinção entre alterações cognitivas resultantes do processo de envelhecimento normal e défices cognitivos patológicos (Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2015). Uma das suas inúmeras qualidades reside no facto de ser mais sensível ao declínio cognitivo ligeiro, comparativamente a outros instrumentos de rastreio, como, por exemplo, o MMSE (Freitas, Simões, Martins, Vilar, & Santana, 2010; Freitas, Simões, Alves & Santana, 2013; Nasreddine, et al., 2005).

### *1.1.2. Teste de Código (Cd)*

O teste de Código é um subteste que integra a Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III), e avalia a velocidade de processamento, memória de trabalho e atenção. Este teste é composto por uma chave de algarismos numerada de 1 a 9, sendo que a cada um corresponde um símbolo fácil de desenhar. A tarefa do sujeito baseia-se em desenhar, por baixo de cada número, o símbolo correspondente, num total de 120 segundos. A pontuação deste instrumento será igual ao número de símbolos corretamente reproduzidos no tempo limite, sendo a sua pontuação máxima de 133 pontos (CEGOC, 2009; Wechsler, 2008).

### *1.1.3. Teste de Ordenação de Meses (TOrdM)*

O Teste de Ordenação de Meses foi desenvolvido com o intuito de avaliar a memória de trabalho (Buekenhout, Leitão, & Gomes, 2018) e consiste na organização cronológica de uma sequência desordenada de meses. A tarefa é composta por 5 níveis de dificuldade que aumentam progressivamente, iniciando com a ordenação de apenas dois meses, e terminando no nível 5 com a ordenação de seis meses. A cada nível de dificuldade correspondem 4 ensaios, e o critério de interrupção da tarefa traduz-se na reprodução incorreta dos meses em todos os ensaios (4) de um mesmo nível. Este instrumento é cotado através da atribuição de 1 ponto por cada série de meses ordenado corretamente, na sua totalidade, sendo a pontuação máxima de 20 pontos.

#### 1.1.4. Bateria de Avaliação Frontal (FAB)

A Bateria de Avaliação Frontal (Dubois, Slachevsky, Litvan, & Pillon, 2000) é uma prova de rastreio que avalia o pensamento abstrato, a flexibilidade mental, a programação motora, a sensibilidade à interferência, o controlo inibitório e a independência do meio, funções controladas pelo lobo frontal (Dubois et al., 2000; Espirito-Santo, Lemos, Torres-Pena, Vicente, Silva, Costa, Marques, Simões, Guadalupe, & Daniel, 2015; Lima, Meireles, Fonseca, Castro, & Garrett, 2008). Devido à facilidade e brevidade da sua aplicação (5 a 10 minutos), a FAB caracteriza-se por ser um instrumento frequentemente utilizado para a deteção da disfunção executiva. É composto por 6 provas, cada uma avaliada entre 0 e 3 pontos, perfazendo um total máximo de 18 pontos, sendo um maior resultado correspondente a um melhor desempenho. Deste modo, este teste permite concluir a presença ou não de disfunção executiva, bem como a sua gravidade (Espirito-Santo et al., 2015; Dubois et al., 2000).

#### 1.1.5. Tarefa de Fluência Verbal Fonémica (FVF) e Semântica (FVS)

As provas de Fluência Verbal Fonémica e Semântica avaliam a velocidade de processamento não motor, funções executivas e produção de linguagem, nomeadamente a capacidade de acesso ao léxico. Caracterizam-se por serem provas breves, com procedimentos relativamente simples de administração e cotação, nas quais é solicitado ao sujeito que enuncie o maior número possível de palavras no intervalo de 60 segundos. No caso do projeto em estudo, apenas foi administrada a tarefa de Fluência Verbal Semântica, na qual é pedido que sejam enunciadas palavras pertencentes a uma determinada categoria semântica (nomes de animais e profissões) (Cavaco, Gonçalves, Pinto, Almeida, Gomes, Moreira, Teixeira-Pinto, 2013).

#### 1.1.6. Teste de Recordação Seletiva e Guiada (TRSG)

O Teste de Recordação Seletiva e Guiada (Buschke, 1984) é um instrumento de aprendizagem e memória verbal que consiste na aprendizagem e evocação de palavras associadas a categorias semânticas. Isto deve-se à capacidade de controlo desta prova sobre as condições de codificação e de recuperação, através da utilização de pistas semânticas, tanto na aprendizagem, como na evocação. O sujeito estabelece uma relação com a categorização semântica da palavra no momento da aprendizagem e, posteriormente, caso não se recorde de algumas palavras durante a evocação livre, as respetivas categorias são utilizadas para facilitar a evocação (Lemos, Simões, & Santana, 2015). A administração deste instrumento permite obter indicadores como a pontuação Total da Evocação Livre (total de palavras evocadas corretamente sem ajuda nos três ensaios de evocação imediata); a pontuação Total da Evocação Total (total de palavras corretamente evocadas com e sem pistas nos três ensaios de evocação imediata); e um indicador da Evocação Diferida (comparação entre o número de itens evocados na evocação diferida e o número de itens evocados no último ensaio antes do intervalo) e Retenção, obtido através da contagem do número de itens recordados, tanto no último

ensaio antes do intervalo, como no ensaio de evocação diferida (Lemos, Martins, Simões, & Santana, 2012).

## *1.2. Avaliação Sócio-Emocional*

### *1.2.1. Teste da Leitura dos Olhos (RMTE)*

O Teste da Leitura dos Olhos (Reading the Mind in the Eyes) avalia a capacidade de atribuição de estados mentais independentes, como desejos, intenções, crenças e emoções, a si próprio e aos outros, com o fim de explicar ou prever o seu comportamento. Este instrumento tem, deste modo, como objetivo distinguir entre indivíduos com esta capacidade intacta, ou seja, saudáveis, de indivíduos com condições clínicas nas quais esta capacidade se encontre afetada. É uma tarefa de percepção facial na qual os participantes são solicitados a associar uma fotografia de uma face (região dos olhos) a um determinado estado mental, dentro de quatro opções possíveis. O facto de se utilizar propositadamente uma fotografia apenas da região dos olhos limita a informação visual disponível, dificultando a realização da tarefa. Sendo um instrumento bastante prático, fácil de administrar e cotar e com um elevado poder de deteção de diferenças individuais nas capacidades de inteligência social, considera-se como sendo uma tarefa relevante no estudo da cognição social (Pestana, Menéres, Gouveia, & Oliveira, 2018). Esta prova consiste num conjunto de 37 fotografias, sendo o primeiro item de treino/prática. Para cada item, os sujeitos devem selecionar um dos quatro estados mentais possíveis que se identifique com o que acham que o indivíduo na fotografia está a sentir ou pensar. Cada item respondido corretamente é cotado com 1 ponto, num total de 36 pontos máximos, sendo que maiores pontuações equivalem a um melhor desempenho (Pestana et al., 2018).

### *1.2.2. Escala de Impulsividade de Barratt (BIS-11)*

A Escala de Impulsividade de Barratt (Cruz, & Barbosa, 2012) tem como objetivo avaliar o constructo da impulsividade. É uma escala de autorrelato cujos itens descrevem formas habituais de agir, e à qual o sujeito deve responder considerando o seu próprio comportamento. Composta por 30 itens que indicam comportamentos impulsivos e não impulsivos, é classificada de acordo com uma escala do tipo Likert de quatro pontos (1, 2, 3 e 4). A pontuação deste instrumento varia entre 30 e 120 pontos, sendo uma maior pontuação equivalente a maiores níveis de impulsividade. Para além de um resultado global de impulsividade, esta escala permite também o cálculo de resultados parciais relativos a outros três fatores, nomeadamente “impulsividade atencional”, “fator motor” e “não-planeamento” (Fernandes, 2014).

### *1.2.3. Escala de Avaliação da Apatia (EA)*

A Escala de Avaliação da Apatia foi desenvolvida com o intuito de caracterizar e quantificar a apatia, discriminando sujeitos apáticos de normais. Foram desenvolvidas várias versões da mesma escala, especificamente a versão clínica, reduzida/hospitalar de autorrelato, e preenchida pelo

cuidador, contendo todas os mesmos itens principais (Marin et al., 1991). Neste estudo é utilizada a escala reduzida, uma vez que a sua correlação com a escala original é muito elevada. Esta prova é constituída por 10 itens, cujas pontuações individuais variam de 1 a 4 pontos, perfazendo uma pontuação total mínima de 10 e máxima de 40 pontos. O sujeito deve selecionar a opção de resposta com a qual mais se identifica, tendo em consideração quais os comportamentos que mais estão presentes no seu dia-a-dia. A interpretação do resultado deste instrumento é feita de forma linear, uma vez que resultados mais elevados correspondem a elevados níveis de apatia (Caeiro, Silva, Ferro, Pais-Ribeiro, & Figueira, 2012).

#### *1.2.4. Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar (EADH)*

A Escala de Ansiedade e Depressão Hospitalar é um instrumento de rastreio para a ansiedade e depressão em ambiente hospitalar, e foi desenvolvida com o objetivo de ajudar o clínico a reconhecer componentes emocionais na doença física. Consiste em duas subescalas, uma que avalia a ansiedade e outra a depressão, cada uma composta por 7 itens e avaliadas separadamente. Considera-se um instrumento fácil e rápido (2 a 5 minutos) de aplicar, no qual o sujeito deve responder aos 14 itens totais através de uma escala de resposta de 0-3 pontos. Deste modo, a pontuação total pode variar entre 0 e 21 pontos, quer para a subescala de ansiedade, quer para a de depressão, sendo que resultados mais elevados demonstram a presença e severidade de ansiedade e depressão (Pais-Ribeiro, Silva, Ferreira, Martins, Meneses, & Baltar, 2007).

Para além dos instrumentos previamente referidos, à amostra CADASIL foram ainda administrados o *Mini-Mental State Examination* (MMSE), o Teste de Cancelamento *Toulouse-Piéron* (TP), o Teste de *Stroop*, o Teste de Leitura de Palavras Irregulares (TeLPI), o Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde – versão breve (WHOQOL-Bref) e o Inventário Comportamental de *Cambridge* – revisto (CBI-R). Dado estes instrumentos não terem sido administrados à amostra DPVC esporádica, não possibilitando a análise comparativa, os resultados não são apresentados na presente secção do estudo empírico. As descrições desses instrumentos, bem como os respetivos resultados obtidos pela amostra CADASIL, encontram-se discriminados no Anexo 1 e 2.

## Resultados

### *Caracterização Sociodemográfica da Amostra*

Foram incluídos no presente estudo 34 participantes. A amostra CADASIL foi composta por 17 sujeitos, a maioria do sexo feminino ( $N = 13$ , 76.5%), com uma média de idades de 56.06 anos ( $SD = 10.703$ ), sendo a idade mínima de 30 e a máxima de 69 anos. Verificou-se que o escalão de educação formal com maior número de doentes de CADASIL foi o escalão “acima de 12 anos de escolaridade” ( $N = 7$ , 41.2%).

A amostra de DPVC esporádica foi igualmente composta por 17 sujeitos, dos quais 15 pertencem ao sexo feminino (88.2%). A idade média nesta amostra foi de 49.59 anos ( $SD = 10.038$ ), com um mínimo de 34 anos e um máximo de 67 anos. A maioria dos sujeitos desta amostra apresentaram, igualmente, uma escolaridade de mais de 12 anos ( $N = 8, 47.1\%$ ).

Não foram encontradas diferenças significativas entre ambas as amostras relativamente à idade ( $p = .078$ ), escolaridade ( $p = .672$ ) e género ( $p = .384$ ). As características sociodemográficas de ambos os grupos que compõem a amostra total podem ser consultados no Quadro 1.

**Quadro 1. Características sociodemográficas da amostra CADASIL e DPVC Esporádica.**

		CADASIL		DPVC Esporádica	
		<i>N total = 34</i>			
		<i>N</i>	% ou <i>SD</i>	<i>N</i>	% ou <i>SD</i>
<b><i>N</i></b>		17	50%	17	50%
<b>Género</b>	Feminino	13	76.5%	15	88.2%
	Masculino	4	23.5%	2	11.8%
<b>Idade</b>	Média	56.06	$SD=10.703$	49.59	$SD=10.038$
	Mín. – Máx.	30 - 69		34 – 67	
<b>Faixa Etária</b>	30-40 anos	3	17.6%	3	17.6%
	41-50 anos	1	5.9%	8	47.1%
	51-60 anos	6	35.3%	2	11.8%
	61-70 anos	7	41.2%	4	23.5%
<b>Escolaridade</b>	Primária (0-4 anos)	4	23.5%	3	17.6%
	Básico (5-9 anos)	4	23.5%	2	11.8%
	Secundário (10-12 anos)	2	11.8%	4	23.5%
	Superior (+ de 12 anos)	7	41.2%	8	47.1%

### ***Caracterização do Perfil de Funcionamento Neurocognitivo***

#### ***Amostra CADASIL***

Na avaliação global das capacidades cognitivas (MoCA), a amostra CADASIL obteve uma pontuação média de 23.29 ( $SD = 3.965$ ), valor que é superior ao ponto de corte (PC) do respetivo instrumento para o grupo clínico de Défice Cognitivo Ligeiro (DCL;  $PC < 22$ ), segundo Freitas et al. (2013), representando um desempenho normativo e sugerindo a ausência de défice cognitivo. Ainda assim, 29.41% dos participantes obtiveram pontuações abaixo do PC, sugestivas da presença de défice cognitivo global. No que diz respeito às tarefas que avaliam as funções executivas, a amostra CADASIL obteve uma pontuação média de 15.18 ( $SD = 2.555$ ) na FAB. Este valor médio é superior ao ponto de corte global do instrumento ( $PC = 15$ ), segundo Lima et al. (2008), indicando um

desempenho normativo e ausência de dificuldades nas funções frontais. No entanto, 41.17% dos participantes demonstraram disfunção executiva. Na tarefa de FVS, a amostra CADASIL referiu uma média de 33.47 palavras ( $SD = 11.298$ ), resultado que representa um desempenho normativo, de acordo com as normas de Cavaco et al., (2013). Nenhum dos participantes da amostra CADASIL demonstrou resultados inferiores à média para as respectivas idades. Na tarefa de FVF, os participantes evocaram uma média de 12.82 palavras ( $SD = 2.963$ ), resultado normativo de acordo com as normas de Cavaco et al. (2013), e nenhum dos participantes da respectiva amostra apresentaram resultados inferiores ao intervalo normativo para as respectivas idades. Relativamente à avaliação da velocidade de processamento, a amostra CADASIL obteve uma pontuação média de 45.71 ( $SD = 23.801$ ) no Teste de Código (Cd), sendo que apenas 11.76% dos pacientes CADASIL apresentaram pontuações abaixo do intervalo normativo do respetivo instrumento, de acordo com Wechsler (2008). Finalmente, nas tarefas que avaliam a memória, nomeadamente memória a longo prazo, os participantes conseguiram recordar uma média de 39.59 palavras ( $SD = 9.401$ ) durante o período de evocação total (TETotal; três tentativas de evocação livre e de evocação após sugestão) da TRSG. Este valor médio é superior ao ponto de corte na tarefa de evocação imediata para o grupo DCL ( $EI \leq 35$ ), segundo Lemos et al. (2014), representando ausência de défices neste domínio. Apesar disso, 29.41% dos participantes obtiveram pontuações sugestivas de presença de declínio cognitivo ligeiro, segundo este instrumento. Durante o período de evocação imediata livre (TELivre; três tentativas de evocação livre) do mesmo instrumento, a amostra CADASIL recordou uma média de 23.59 palavras ( $SD = 9.798$ ), resultado superior ao ponto de corte para o grupo DCL ( $ED \leq 12$ ), segundo Lemos et al. (2014), representando um desempenho normativo por parte desta amostra. Ainda assim, 11.76% dos participantes apresentaram resultados inferiores ao ponto de corte. Na tarefa que avalia a memória de trabalho – TOrdM – os participantes obtiveram uma pontuação média de 11.18 ( $SD = 3.245$ ), resultado inferior ao intervalo normativo ( $M = 14.16$ ;  $SD = 2.49$ ), de acordo com Buekenhout et al. (2018), representando, em média, dificuldades na capacidade de memória de trabalho. Ainda assim, 41,17% desta amostra apresentou um desempenho normativo nesta tarefa, sendo que nenhum dos participantes pontuou acima do resultado médio.

#### Amostra DPVC Esporádica

Relativamente à amostra DPVC esporádica, no MoCA foi obtida uma pontuação média de 22.24 ( $SD = 4.764$ ), valor este superior ao ponto de corte do respetivo instrumento para o grupo clínico de DCL ( $PC < 22$ ), representando um desempenho normativo e sugerindo a ausência de défice cognitivo. Apenas 5.882% dos participantes obtiveram pontuações sugestivas de declínio cognitivo ligeiro. Na FAB, a amostra DPVC esporádica obteve uma pontuação média de 15.71 ( $SD = 2.494$ ), sendo este valor médio superior ao ponto de corte global do respetivo instrumento ( $PC = 15$ ), indicando um desempenho normativo e ausência de dificuldades nas funções frontais. Somente 11.76% dos participantes obtiveram pontuações indicativas de disfunção executiva. Na tarefa de

FVS, a amostra referiu uma média de 26.35 palavras (SD = 9.513), resultado que demonstra, em média, um desempenho normativo. Nenhum dos participantes desta amostra apresentou resultados inferiores à média para as respetivas idades. Na tarefa de FVF, a amostra evocou uma média de 9.12 palavras (SD = 2.288), resultado que se insere no intervalo normativo, e nenhum dos participantes da amostra DPVC esporádica apresentou resultados inferiores aos valores médios para as respetivas idades. Relativamente ao Teste de Código (Cd), os participantes da respetiva amostra obtiveram uma pontuação média de 39.59 (SD = 19.349). Ainda assim, 23.52% dos pacientes desta amostra apresentaram pontuações abaixo do intervalo normativo do respetivo instrumento. Na TRSG, apenas existem dados da amostra DPVC esporádica para o período de evocação imediata livre (TELivre; três tentativas de evocação livre), no qual recordou uma média de 24.41 palavras (SD = 9.638), resultado superior ao ponto de corte para o grupo DCL ( $ED \leq 12$ ), representando um desempenho normativo. Somente 17.64% dos participantes desta amostra apresentaram resultados sugestivos de presença de défices neste domínio. Por fim, no TOrdM, a amostra obteve uma pontuação média de 9.76 (SD = 3.817), resultado representativo de dificuldades ao nível da memória de trabalho. Apenas 5.88% da amostra obteve um resultado superior à média, e 29.41% obteve um desempenho normativo.

Após a comparação entre os perfis de funcionamento neurocognitivo de ambas as amostras – CADASIL e DVPC esporádica – foi possível concluir que não existem diferenças significativas entre ambos os grupos, à exceção da tarefa de FVF ( $p = .000$ ). Neste caso, é na amostra CADASIL que se encontra uma média mais elevada de palavras evocadas ( $M = 12.82$ ,  $SD = 2.963$ ). Os restantes instrumentos de avaliação cognitiva não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos amostrais.

A descrição dos resultados obtidos por ambas as amostras nos instrumentos cognitivos encontra-se discriminada no Quadro 2, bem como a indicação de diferenças entre as amostras.

**Quadro 2. Caracterização do Perfil de Funcionamento Neurocognitivo da amostra CADASIL e DPVC Esporádica.**

Instrumentos Cognitivos		Tipo de DPVC	N	M	SD	Min.-Máx.	Sig.
<b>MoCA</b>		CADASIL	17	23.29	3.965	16-29	.486
		DPVC Esporádica	17	22.24	4.764	12-27	
<b>FAB</b>		CADASIL	17	15.18	2.555	9-18	.545
		DPVC Esporádica	17	15.71	2.494	9-18	
<b>FVS</b>		CADASIL	17	33.47	11.298	14-60	.056
		DPVC Esporádica	17	26.35	9.513	12-42	
<b>FVF</b>		CADASIL	17	12.82	2.963	8-17	<b>.000*</b>
		DPVC Esporádica	17	9.12	2.288	6-13	
<b>Cd</b>		CADASIL	17	45.71	23.801	6-90	.417
		DPVC Esporádica	17	39.59	19.349	1-66	
<b>TRSG</b>	<b>TELivre</b>	CADASIL	17	23.59	9.798	4-44	.806
		DPVC Esporádica	17	24.41	9.638	4-39	
	<b>TETotal</b>	CADASIL	17	39.59	9.401	20-48	-
		DPVC Esporádica	0	-	-	-	
<b>TOrdM</b>		CADASIL	17	11.18	3.245	6-17	.254
		DPVC Esporádica	17	9.76	3.817	1-17	

\*Correlações significativas - sig. a nível de .01.

### ***Caracterização do Perfil de Funcionamento Emocional***

#### ***Amostra CADASIL***

Relativamente ao perfil de funcionamento emocional, a amostra de doentes com CADASIL obteve uma pontuação média de 20.47 ( $SD = 9.118$ ) na tarefa de RMTE. Este resultado médio é inferior ao ponto de corte de 23.76 (Pestana et al., 2018) indicando, em média, a presença de dificuldades nesta amostra na capacidade de perceção facial e atribuição de estados mentais independentes aos outros (indicador de baixa cognição social). Ainda assim, 29.41% dos participantes obtiveram pontuações superiores ao ponto de corte. No BIS-11, a amostra obteve uma pontuação média de 56.47 ( $SD = 11.539$ ), resultado dentro do intervalo médio do estudo de validação ( $M = 63.09 \pm 9.1$ ; Fernandes, 2014, tese mestrado). Nenhum dos participantes desta amostra obteve pontuações superiores ao intervalo médio. Na EA, a amostra CADASIL obteve uma média de 18.41 pontos ( $SD = 5.124$ ). Este valor médio é inferior ao ponto de corte de 22 (Caeiro et al., 2012), indicando ausência de sintomas apáticos com significado clínico para a amostra avaliada. Somente 17.64% obteve pontuações superiores ao ponto de corte, demonstrando a presença de sintomas apáticos. Por fim, os participantes obtiveram uma pontuação média de 21.47 pontos totais ( $SD = 5.234$ ) na EADH. Especificamente, na subescala de Ansiedade, foi obtida uma pontuação média de 10 pontos ( $SD = 3.410$ ), valor inferior ao ponto de corte de 11 para ambas as subescalas (Pais-Ribeiro et al., 2007),

indicando ausência de sintomatologia ansiógena. Contudo, uma percentagem significativa (41.17%) dos participantes apresentou sintomas de ansiedade. Já na subescala de Depressão, a amostra CADASIL obteve uma pontuação média de 11.41 pontos ( $SD = 3.163$ ), resultado que sugere a presença de sintomatologia depressiva na média da amostra avaliada. Apenas 23.52% não apresentaram sintomatologia depressiva.

#### Amostra DPVC Esporádica

No que diz respeito à amostra DPVC esporádica, obteve-se uma pontuação média de 23.24 ( $SD = 5.847$ ) na tarefa de RMTE, valor inferior ao ponto de corte e que indica dificuldades na capacidade de percepção facial e atribuição de estados mentais independentes aos outros. Somente 29.41% dos participantes obtiveram um resultado acima do ponto de corte nesta tarefa. No BIS-11, obteve-se uma pontuação média de 65.29 pontos ( $SD = 5.966$ ), resultado normativo considerando o intervalo médio do estudo de validação de Fernandes (2014). Contudo, 17.64% da amostra demonstrou comportamentos impulsivos com significado clínico. Na EA, os participantes obtiveram uma média de 17.35 pontos ( $SD = 4.609$ ). Este valor médio é inferior ao ponto de corte, indicando ausência de sintomas apáticos. Uma percentagem de 17.64% da amostra demonstrou a presença de sintomas apáticos. Por fim, a amostra DPVC esporádica obteve uma pontuação média de 15.82 pontos totais ( $SD = 8.391$ ) na EADH. Especificamente, na subescala de Ansiedade, foi obtida uma pontuação média de 8.82 pontos ( $SD = 5.028$ ), valor inferior ao ponto de corte e indicativo de ausência de sintomatologia ansiógena. Contudo, uma percentagem significativa (35.29%) dos participantes demonstrou ansiedade. Na subescala de Depressão, a amostra obteve uma pontuação média de 7.00 pontos ( $SD = 4.472$ ), resultado que indica, igualmente, ausência de sintomatologia depressiva, sendo que nenhum dos participantes desta amostra obteve uma pontuação superior ao ponto de corte para a respetiva subescala.

Após a comparação entre os perfis de funcionamento emocional de ambas as amostras – CADASIL e DVPC esporádica – foi possível concluir que existem diferenças significativas entre ambos os grupos nos testes BIS-11 ( $p = .009$ ) e EADH ( $p = .025$ ), nomeadamente na subescala da Depressão ( $p = .002$ ). Os níveis de depressão (EADH – subescala Depressão) dos doentes com CADASIL revelaram uma média mais elevada ( $M = 11.41$ ,  $SD = 3.163$ ), inclusivamente superior ao ponto de corte de 11 pontos, sugerindo que a amostra CADASIL apresenta maiores níveis de sintomatologia depressiva. No que concerne à impulsividade (BIS-11), foi na amostra de DPVC esporádica que se revelou a média mais elevada ( $M = 65.29$ ,  $SD = 5.966$ ), sendo, por isso, o grupo clínico que apresenta maiores níveis de impulsividade percebida, comparativamente com a amostra CADASIL ( $M = 56.47$ ,  $SD = 11.539$ ). Os restantes instrumentos de avaliação socio-emocional não revelaram diferenças significativas entre as amostras.

A descrição dos resultados obtidos por ambas as amostras, nos instrumentos sócio-emocionais, encontra-se discriminada no Quadro 3, bem como a indicação de diferenças entre as amostras.

**Quadro 3. Caracterização do Perfil de Funcionamento Sócio-emocional da amostra CADASIL e DPVC Esporádica.**

Instrumentos Sócio-emocionais		Tipo de DPVC	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	Min.- Máx.	Sig.
<b>RMTE</b>		CADASIL	17	20.47	9.118	9-45	.301
		DPVC Esporádica	17	23.24	5.847	8-32	
<b>BIS-11</b>		CADASIL	17	56.47	11.539	22-69	<b>.009**</b>
		DPVC Esporádica	17	65.29	5.966	52-74	
<b>EA</b>		CADASIL	17	18.41	5.124	10-25	.531
		DPVC Esporádica	17	17.35	4.609	10-23	
<b>EADH</b>	Total	CADASIL	17	21.47	5.234	4-27	<b>.025*</b>
		DPVC Esporádica	17	15.82	8.391	3-40	
	Ansiedade	CADASIL	17	10.00	3.410	3-16	.430
		DPVC Esporádica	17	8.82	5.028	2-20	
	Depressão	CADASIL	17	11.41	3.163	1-15	<b>.002**</b>
		DPVC Esporádica	17	7.00	4.472	1-20	

\*Correlações significativas – sig. a nível de .05.

\*\*Correlações significativas – sig. a nível de .01.

### ***Funcionamento Neurocognitivo e Sócio-emocional – Efeito da Idade***

Dado que as DPVC aumentam a sua prevalência com a idade, desenvolvemos análises para compreender se as alterações identificadas aumentam ou diminuem com o avançar da idade. Para tal efeito, decompôs-se a amostra total (CADASIL + DPVC Esporádica:  $N = 34$ ) em escalões etários (30-40 anos; 41-50 anos; 51-60 anos; 61-70 anos), no sentido de avaliar de forma transversal a evolução das alterações observadas. Foi possível observar um maior efeito da idade na tarefa do Código, nomeadamente quando comparada a faixa etária dos 30-40 anos de idade ( $M = 65.33$ ,  $SD = 22.536$ ) com as faixas etárias dos 51-60 anos de idade ( $M = 37.25$ ,  $SD = 18.630$ ,  $p = .034$ ) e dos 61-70 anos ( $M = 29.09$ ,  $SD = 16.586$ ,  $p = .002$ ), sendo ambos os escalões etários com menores médias. Relativamente ao efeito da idade sobre o funcionamento emocional, não foi observada nenhuma relação significativa.

Encontra-se discriminada no Quadro 4 e 5, a descrição dos resultados obtidos por cada escalão etário que compõem a amostra total, nos instrumentos neurocognitivos e sócio-emocionais.

Quadro 4. Efeito da Idade sobre o Funcionamento Neurocognitivo.

Instrumentos	Funcionamento Neurocognitivo	Faixa Etária				
		30-40 anos	41-50 anos	51-60 anos	61-70 anos	
<b>MoCA</b>	<i>M</i>	25.67	24.33	21.38	20.91	
	<i>SD</i>	2.422	1.225	5.605	4.867	
<b>FAB</b>	<i>M</i>	16.33	17.00	14.13	14.64	
	<i>SD</i>	2.160	1.118	3.137	2.378	
<b>FVS</b>	<i>M</i>	37.50	30.44	30.25	25.09	
	<i>SD</i>	13.968	10.442	9.407	9.214	
<b>FVF</b>	<i>M</i>	12.33	9.33	11.75	11.00	
	<i>SD</i>	3.445	3.279	3.370	2.757	
<b>Cd</b>	<i>M</i>	65.33	48.89	37.25	29.09	
	<i>SD</i>	22.536	15.648	18.630	16.586	
	<i>p</i>	-	-	<b>.034*</b>	<b>.002**</b>	
<b>TRSG</b>	<b>TELivre</b>	<i>M</i>	26.17	23.44	23.13	23.91
		<i>SD</i>	9.867	9.071	11.332	9.731
	<b>TETotal</b>	<i>M</i>	39.33	46.00	39.33	39.00
		<i>SD</i>	10.786	-	9.092	10.985
<b>TOrdM</b>	<i>M</i>	11.67	12.00	10.00	8.91	
	<i>SD</i>	2.422	3.428	4.840	2.700	

*N* total = 34

\*Correlações significativas – sig. a nível de .05 [teste Cd: faixa etária 51-60 anos ( $p = .034$ )].

\*\*Correlações significativas – sig. a nível de .01 [teste Cd: faixa etária 61-70 anos ( $p = .002$ )].

Quadro 5. Efeito da Idade sobre o Funcionamento Sócio-emocional.

Instrumentos	Funcionamento	Faixa Etária				
		30-40 anos	41-50 anos	51-60 anos	61-70 anos	
<b>Sócio-emocional</b>						
<b>RMTE</b>	<i>M</i>	23.00	24.44	16.38	23.09	
	<i>SD</i>	4.604	5.003	8.035	9.268	
<b>BIS-11</b>	<i>M</i>	62.67	64.22	61.00	57.09	
	<i>SD</i>	6.218	5.995	9.008	14.265	
<b>EA</b>	<i>M</i>	15.17	18.67	20.13	17.09	
	<i>SD</i>	5.707	4.583	4.970	4.110	
<b>EADH</b>	<b>Total</b>	<i>M</i>	17.67	19.89	20.38	16.91
		<i>SD</i>	8.890	8.923	6.823	6.332
	<b>Ansiedade</b>	<i>M</i>	8.50	11.11	9.50	8.45
		<i>SD</i>	4.231	4.859	4.629	3.643
	<b>Depressão</b>	<i>M</i>	9.17	8.78	10.75	8.45
		<i>SD</i>	4.997	5.652	3.151	4.108
		<b>N total = 34</b>				

### *Relações entre Variáveis Demográficas, Funcionamento Cognitivo e Emocional*

A DPVC apresenta, na sua manifestação clínica, um conjunto de alterações neurocognitivas e emocionais, conforme descrito acima, tanto presentes isoladamente como em conjunto. Como tal, torna-se relevante compreender a relação entre o funcionamento emocional e o funcionamento neurocognitivo, tal como compreender a relação entre estas variáveis e a idade e escolaridade. Para cumprir esse objetivo, foi considerada a amostra total ( $N = 34$ ), e analisadas as diversas correlações entre as variáveis em estudo.

No que diz respeito ao efeito da idade e escolaridade sobre o funcionamento neurocognitivo, foi possível observar uma correlação entre todas as variáveis de funcionamento neurocognitivo com a idade e escolaridade, à exceção das tarefas de FVF e TRSG (TELivre e TETotal), que apenas se correlacionam com a variável escolaridade. Especificamente, o instrumento MoCA correlacionou-se negativamente com a variável “idade”, apresentando uma correlação moderada ( $r = -.472, p = .005$ ); e correlacionou-se positivamente com a variável “escolaridade”, apresentando uma correlação forte ( $r = .731, p = .000$ ). A FAB apresentou uma correlação negativa moderada com a variável “idade” ( $r = -.432, p = .011$ ), e uma correlação positiva forte com a variável “escolaridade” ( $r = .673, p = .000$ ). Relativamente à tarefa de FVS, esta apresentou uma correlação negativa moderada com a variável “idade” ( $r = -.423, p = .013$ ), e uma correlação positiva moderada com a variável “escolaridade” ( $r = .500, p = .003$ ). Já a tarefa de FVF revelou-se apenas correlacionada com a variável “escolaridade”,

apresentando uma correlação positiva moderada ( $r = .365, p = .034$ ). No TRSG, ambas as evocações (TELivre e TETotal) se correlacionaram apenas com a variável “escolaridade”, apresentado uma correlação positiva moderada no caso da TELivre ( $r = .432, p = .011$ ), e uma correlação positiva forte no caso da TETotal ( $r = .605, p = .010$ ). Por fim, o TOrdM demonstrou-se negativamente correlacionado com a variável “idade” ( $r = -.351, p = .042$ ), com uma correlação moderada; e positivamente correlacionado com a variável “escolaridade” ( $r = .664, p = .000$ ), com uma correlação forte.

Relativamente à relação entre a variável “funcionamento sócio-emocional” e as variáveis “idade” e “escolaridade”, constatou-se apenas a presença de uma correlação, nomeadamente entre o teste RMTE e a variável “escolaridade”, revelando ser uma correlação positiva moderada ( $r = .380, p = .027$ ).

Encontra-se discriminada nos Quadros 6 e 7, a descrição das correlações obtidas entre as variáveis “idade”, “escolaridade”, e os instrumentos de funcionamento neurocognitivo e sócio-emocional, bem como os valores de significância de cada correlação.

**Quadro 6. Correlações entre os Instrumentos de Funcionamento Neurocognitivo e as variáveis "Idade" e "Escolaridade".**

Instrumentos Funcionamento Neurocognitivo		Idade		Escolaridade	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>MoCA</b>		<b>-.472**</b>	.005	<b>.731**</b>	.000
<b>FAB</b>		<b>-.432*</b>	.011	<b>.673**</b>	.000
<b>FVS</b>		<b>-.423*</b>	.013	<b>.500**</b>	.003
<b>FVF</b>		-.063	.725	<b>.365*</b>	.034
<b>Cd</b>		<b>-.642**</b>	.000	<b>.708**</b>	.000
<b>TRSG</b>	<b>TELivre</b>	-.136	.442	<b>.432*</b>	.011
	<b>TETotal</b>	-.171	.513	<b>.605**</b>	.010
<b>TOrdM</b>		<b>-.351*</b>	.042	<b>.664**</b>	.000

\*Correlações significativas – sig. a nível de .05.

\*\*Correlações significativas – sig. a nível de .01.

Quadro 7. Correlações entre os Instrumentos de Funcionamento Sócio-emocional e as variáveis "Idade" e "Escolaridade".

Instrumentos Funcionamento Sócio-Emocional	Idade		Escolaridade		
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	
<b>RMTE</b>	-.137	.440	<b>.380*</b>	.027	
<b>BIS-11</b>	-.221	.209	-.093	.600	
<b>EA</b>	.135	.446	.018	.921	
<b>EADH</b>	<b>Total</b>	-.049	.784	-.053	.766
	<b>Ansiedade</b>	-.088	.622	-.035	.845
	<b>Depressão</b>	.000	.999	-.062	.727

\*Correlações significativas – sig. a nível de .05.

Relativamente à correlação entre o funcionamento neurocognitivo e emocional, foi possível observar a existência de uma correlação positiva forte entre o RMTE e a TRSG -TETotal ( $r = .535$ ,  $p = .027$ ), e correlações positivas moderadas entre o RMTE e o TRSG - TELivre ( $r = .413$ ,  $p = .015$ ), tal como entre o RMTE e o TOrdM ( $r = .355$ ,  $p = .039$ ). Já o instrumento BIS-11 não revelou nenhuma correlação significativa com nenhum dos instrumentos cognitivos. A EA correlacionou-se negativamente com o Cd ( $r = -.356$ ,  $p = .039$ ) e com o TRSG -TELivre ( $r = -.388$ ,  $p = .023$ ), revelando, para ambos os casos, correlações moderadas. Por fim, na EADH, a escala total não revelou correlações significativas com os instrumentos de avaliação neurocognitiva. Enquanto isso, a subescala de Ansiedade do mesmo instrumento demonstrou correlacionar-se negativamente com a TRSG - TETotal ( $r = -.523$ ,  $p = .031$ ), apresentando uma correlação forte. Já a subescala de Depressão correlacionou-se positivamente com a FVF ( $r = .341$ ,  $p = .048$ ), revelando uma correlação moderada. No Quadro 8, encontra-se discriminada a descrição das correlações obtidas entre os instrumentos de avaliação neurocognitiva e instrumentos de avaliação sócio-emocional, bem como os valores de significância de cada correlação.

Quadro 8. Correlação entre o Funcionamento Neurocognitivo e Funcionamento Sócio-emocional.

Instrumentos	Instrumentos Funcionamento Sócio-emocional							
	Funcionamento Neurocognitivo	RMTE	BIS-11	EA	EADH			
					Total	Ansiedade	Depressão	
<b>MoCA</b>	<i>r</i>	.304	-.117	.004	.053	-.045	.125	
	<i>p</i>	.080	.511	.980	.764	.800	.480	
<b>FAB</b>	<i>r</i>	.337	-.083	-.141	-.157	-.196	-.074	
	<i>p</i>	.051	.640	.426	.375	.266	.677	
<b>FVS</b>	<i>r</i>	.231	-.018	-.182	.178	-.037	.332	
	<i>p</i>	.189	.918	.304	.313	.836	.055	
<b>FVF</b>	<i>r</i>	.157	-.287	-.264	.201	-.008	<b>.341*</b>	
	<i>p</i>	.375	.100	.132	.255	.965	.048	
<b>Cd</b>	<i>r</i>	.303	-.090	<b>-.356*</b>	.070	.016	.100	
	<i>p</i>	.082	.611	.039	.695	.930	.573	
<b>TRSG</b>	<b>TELivre</b>	<i>r</i>	<b>.413*</b>	.010	<b>-.388*</b>	-.266	-.208	
		<i>p</i>	.015	.957	.023	.128	.148	.238
	<b>TETotal</b>	<i>r</i>	<b>.535*</b>	-.018	-.453	-.341	<b>-.523*</b>	-.013
		<i>p</i>	.027	.945	.068	.180	.031	.961
<b>TOrdM</b>	<i>r</i>	<b>.355*</b>	.024	-.122	.012	-.073	.092	
	<i>p</i>	.039	.895	.493	.946	.682	.606	

\*Correlações significativas – sig. a nível de .05.

## Discussão

Os perfis de funcionamento sócio-emocional de ambas as amostras clínicas avaliadas no presente estudo – CADASIL e DPVC Esporádica – podem caracterizar-se pela presença de dificuldades na capacidade de percepção facial e atribuição de estados mentais independentes aos outros, sendo que ambas as amostras revelam alterações com significado clínico na tarefa de cognição social. O estudo conduzido por Staniloiu e colaboradores (2014) chegou a uma conclusão semelhante, tendo revelado alterações no processamento de informação emocional de um paciente CADASIL. Os valores de impulsividade encontram-se dentro do intervalo normativo para ambas as amostras do nosso estudo, sugerindo que os sintomas impulsivos, embora presentes em alguns pacientes, não são prevalentes significativamente. No entanto, importa distinguir uma amostra da outra, na medida em que nenhum dos pacientes CADASIL revelou sintomatologia impulsiva significativa, enquanto 17.64% da amostra DPVC esporádica demonstrou impulsividade com significado clínico. Este resultado sugere a possibilidade de existirem diferenças potencialmente significativas entre ambas as amostras, no que respeita à impulsividade, apresentando-se a DPVC esporádica como o grupo clínico com maiores níveis de impulsividade percebida, em comparação ao grupo CADASIL. No estudo de Radhakrishnan et al. (2020), os autores referem a impulsividade como uma das manifestações psiquiátricas possivelmente presentes em pacientes com DPVC do tipo esporádico, o que se encontra alinhado com os dados colhidos no presente estudo. Nenhuma das amostras em estudo pareceu demonstrar alterações significativas ao nível da apatia, resultado que se desvia do que é sugerido na revisão integrada da literatura realizada, que coloca em destaque a apatia como uma das alterações emocionais mais prevalentes, tanto em pacientes com CADASIL, como pacientes com DPVC esporádica (Filley et al., 1999; Harris & Filley, 2001; Hollocks et al., 2015; Jouvent et al., 2011; Jouvent et al., 2015; Le Heron et al., 2018; Lisiecka-Ford et al., 2018; Lohner et al., 2017; Radhakrishnan et al., 2020 & Reyes et al., 2009). Contudo, o tamanho limitado da nossa amostra poderá ter contribuído para este tipo de sintomatologia, descrita como prevalente, não ter sido ainda identificada. Relativamente à sintomatologia ansiógena, não se revelaram alterações significativas, contudo, em ambas as amostras, uma percentagem significativa dos participantes (41.17%) apresentou sintomas de ansiedade. Da mesma forma, inúmeros autores indicam a ansiedade como uma das manifestações emocionais reportadas por pacientes com ambos os tipos de DPVC em estudo (Brookes et al., 2012; Chabriat & Reyes, 2013; Grool et al., 2012; Hollocks et al., 2015; Lisiecka-Ford et al., 2018; Lohner et al., 2017; Lopez et al., 1991; Noh et al., 2014; Radhakrishnan et al., 2020). Por fim, as amostras CADASIL e DPVC esporádica distinguem-se, novamente, uma da outra relativamente à presença de sintomatologia depressiva, que parece surgir na amostra CADASIL e não na amostra DPVC esporádica, na qual, inclusivamente, nenhum dos participantes revela sintomas depressivos com significado clínico. Não obstante, a depressão é entendida por vários autores como sendo uma das manifestações emocionais mais frequentemente reportadas, tanto em pacientes com

CADASIL como DPVC esporádica (Brookes et al., 2012; Grool et al., 2012; Hollocks et al., 2015; Jouvent et al., 2011; Jouvent et al., 2015; Lohner et al., 2017; Lopez et al., 1991; Noh et al., 2014; Park et al., 2017; Radhakrishnan et al., 2020; Valenti et al., 2011). Inclusivamente, o único estudo encontrado que compara ambos os grupos clínicos em causa, relativamente a alterações emocionais (Brookes et al., 2012), conclui a presença desta manifestação emocional nos dois tipos de DPVC, surgindo em 40% da amostra CADASIL e 34% da amostra DPVC esporádica.

Tendo em consideração o tamanho reduzido da amostra do presente estudo empírico, bem como a interferência no acordo entre avaliadores (que pode enviesar os resultados obtidos), não é possível chegar a conclusões mais claras a respeito das alterações emocionais referidas acima. De igual forma, tendo em consideração a associação entre algumas alterações emocionais e alterações neuroimagiológicas descritas na literatura (e.g. Hollocks et al., 2015), a associação de dados imagiológicos com os indicadores neuropsicológicos previamente referidos permitiria possivelmente, compreender se as diferenças existentes entre CADASIL e DPVC esporádica poderão ser justificadas pelo tipo de redes neuronais afetadas que fazem com que existam diferenças entre os sintomas apresentados pelos indivíduos.

Outro dos objetivos do presente estudo foi analisar a relação entre o funcionamento sócio-emocional de ambas as amostras e aspetos sociodemográficos e cognitivos.

No que respeita aos aspetos sociodemográficos, quando avaliado o efeito da idade sobre o funcionamento sócio-emocional - através da decomposição da amostra total por escalões etários - não foi observada nenhuma relação significativa. As diferentes faixas etárias não diferem entre si em nenhuma das variáveis emocionais, não tendo sido observado um efeito significativo da idade sobre o funcionamento sócio-emocional. Pelo contrário, no que concerne ao funcionamento neurocognitivo, foi possível constatar um maior efeito da idade apenas na tarefa de Código, nomeadamente nas faixas etárias dos 51-60 anos de idade e dos 61-70 anos, demonstrando a deterioração da função cognitiva com o avançar da idade e da doença, sendo estes os escalões etários com menores médias. Estes resultados sugerem que, ao contrário do que acontece em relação ao funcionamento neurocognitivo - cujo padrão de alterações evolui com o avançar da doença - as alterações emocionais existem e mantêm-se ao longo do curso da doença, desde o seu início, não se observando um agravamento ou diminuição da sua intensidade clínica. Tais conclusões são suportadas por Harris e Filley (2001), que referem que as alterações emocionais se inserem no grupo de manifestações primordiais descritas na DPVC, podendo anteceder a deterioração cognitiva. No entanto, também aqui seria necessária uma amostra mais representativa das várias faixas etárias avaliadas, bem como a realização de um estudo longitudinal que acompanhasse doentes durante o processo de envelhecimento e curso da doença, com o fim de compreender melhor a relação entre a idade e o funcionamento neurocognitivo e sócio-emocional de ambos os grupos clínicos. A análise da relação entre o funcionamento sócio-emocional e a variável “escolaridade” sugeriu a presença de apenas uma correlação, nomeadamente com a tarefa

RMTE. Esta relação pode ser explicada pelo facto de se tratar de uma tarefa de cognição social que depende de um processamento mental complexo, incluindo uma capacidade linguística moderada, processamento esse que é desenvolvido e maioritariamente influenciado pela escolaridade (Yildirim, Kasar, Güdük, Ates, Küçükparlak, & Özalmete, 2011).

Por fim, foi explorada a relação entre o funcionamento sócio-emocional e o funcionamento neurocognitivo, sugerindo a existência de uma correlação significativa entre a medida de cognição social e a medida de memória episódica e a medida de memória de trabalho. Este resultado permite concluir que a tarefa RMTE depende mais do funcionamento neurocognitivo que as demais medidas emocionais utilizadas, por envolver competências de funcionamento executivo que a tarefa refere medir (Yildirim et al., 2011). Foram ainda observadas correlações entre a apatia e a velocidade de processamento, e entre a apatia e a memória episódica, correlações que podem dever-se à lentificação típica causada por sintomas apáticos. Esta correlação é corroborada por Jouvent e colaboradores (2015), e mais tarde, por Lohner e colaboradores (2017), que sugerem a existência de uma possível associação entre a sintomatologia apática e alterações neurocognitivas em domínios específicos, como é o caso da velocidade de processamento e funcionamento executivo, em doentes com DPVC. A EADH total não se revelou correlacionada significativamente com o funcionamento neurocognitivo, no entanto, a sua subescala de Ansiedade apresentou uma correlação significativa com a medida de memória episódica. Esta correlação é corroborada por Paulo e Yassuda (2010), que avaliaram a existência de uma relação entre as queixas de memória e sintomatologia ansiógena, revelando que uma maior frequência de esquecimentos relatados se encontra associada a uma maior frequência de sintomas de ansiedade na população idosa. A direção de causalidade desta relação não é concluída no respetivo estudo, no entanto, existem duas hipóteses plausíveis: por um lado, é possível que pessoas mais ansiosas intensifiquem os relatos sobre queixas de memória, ou se esqueçam com maior frequência; por outro, pessoas com maior frequência de esquecimentos podem desenvolver sintomas de ansiedade associados ao temor de desenvolver demência. As demais medidas emocionais não apresentaram correlações significativas com o funcionamento neurocognitivo.

Os resultados obtidos e as conclusões descritas nos parágrafos anterior não permitem, de forma isolada, clarificar a existência de uma dependência entre os sintomas emocionais e neurocognitivo na DPVC. Existem, inclusivamente, autores que refutam esta teoria, defendendo a existência de independência entre estes sintomas, podendo os sintomas emocionais preceder e existir de forma independente às alterações neurocognitivas (Brookes et al., 2012; Grool et al., 2012; Harris & Filley, 2001; Hollocks et al., 2015). Como tal, o desenvolvimento de estudos, compostos por baterias compreensivas que avaliem o funcionamento neurocognitivo e sócio-emocional, permitiria chegar a conclusões mais objetivas, facilitando a exploração do perfil de manifestações clínicas de ambas as amostras, uma melhor compreensão sobre quais as alterações que surgem primeiramente, e a avaliação da existência ou não de associação entre ambos os tipos de alterações. De igual modo, o

desenvolvimento futuro de estudos com amostras mais amplas e representativas, que sejam comparáveis entre si e com uma amostra controlo, equiparadas para a idade e escolaridade, e dirigidos a um espectro mais alargado de indicadores do funcionamento emocional, para além dos que foram estudados, seria relevante para uma melhor exploração do perfil de funcionamento emocional de ambos os grupos clínicos.

Conforme foi sendo salientado, o presente estudo apresenta um conjunto de limitações que importa destacar. Relativamente às características da amostra, uma das principais limitações, e que mais dificultou a apresentação de conclusões objetivas, foi o tamanho reduzido da mesma. Do mesmo modo, a carência de um grupo de controlo amplo, com o qual pudessem ser comparados os desempenhos de ambas as amostras DPVC esporádica e CADASIL, revelou-se uma limitação importante. A existência de uma amostra mais ampla, bem como um grupo de controlo seria relevante para se poder determinar com maior certeza quais as alterações neurocognitivas e emocionais presentes nas amostras em estudo com relevante significado clínico. Revelou-se, igualmente, a necessidade de uma amostra mais representativa das várias faixas etárias com o propósito de compreender melhor a relação entre a idade e o funcionamento neurocognitivo e sócio-emocional de ambos os grupos clínicos. No que respeita à metodologia utilizada, deve ter-se em consideração os diferentes momentos de recrutamento de ambas as amostras, bem como os respetivos avaliadores. Esta interferência no acordo entre avaliadores, que pode enviesar alguns dos resultados obtidos, dificulta a obtenção de conclusões mais objetivas. Apesar de se tratar de um estudo empírico composto por uma bateria compreensiva de instrumentos de avaliação emocional, carece em instrumentos que avaliem outros indicadores do funcionamento emocional, para além dos mais frequentemente avaliados, pelo que o desenvolvimento futuro de estudos dirigidos a um espectro mais alargado desses indicadores seria relevante para uma melhor exploração do perfil de funcionamento emocional de ambos os grupos clínicos. Finalmente, a ausência de dados imagiológicos referentes a ambos os grupos clínicos, num espectro clínico que depende do diagnóstico baseado em neuroimagem, bem como a análise da sua relação com as manifestações emocionais, impossibilita aprofundar em que medida as alterações emocionais se associam a correlatos imagiológicos específicos que possam explicar a sua variabilidade.

Contudo, o presente estudo empírico destaca-se por integrar uma bateria compreensiva e bastante completa de instrumentos de avaliação emocional, em comparação com os restantes estudos encontrados e que foram alvo da análise na revisão integrada da literatura. Do mesmo modo, o presente estudo é também revelador por comparar ambos os tipos de DPVC – esporádica e CADASIL – relativamente a alterações emocionais, visto que a revisão da literatura integra apenas um artigo que faça a mesma análise comparativa entre ambas as amostras (Brookes et al., 2012), relativamente apenas a sintomas de depressão e apatia. O presente estudo possibilita assim lançar hipóteses de trabalho para estudos controlo mais alargados, com um protocolo de avaliação neuropsicológica compreensiva que ainda não tinha sido testada com este tipo de amostra clínica.

## Conclusão

A investigação realizada até à data acerca das DPVC, nomeadamente a variante esporádica e genética (CADASIL), tem vindo a sugerir a existência de um elevado grau de semelhança entre ambos os perfis neuropsicológicos. Em particular, têm sido destacadas a apatia e depressão como as alterações emocionais mais prevalentes em ambos os grupos clínicos, associadas a um declínio cognitivo em funções específicas, como é o caso da diminuição da velocidade de processamento e disfunção executiva. A revisão integrada da literatura que realizámos permitiu confirmar estas conclusões sobre o tipo de sintomas emocionais mais prevalentes nestas condições clínicas. Dadas as limitações e constrangimentos metodológicos identificados nos estudos da revisão de literatura, o estudo empírico que realizámos pretendeu averiguar, através de um protocolo de avaliação compreensivo que ainda não tinha sido implementando com este tipo de população, a presença de alterações emocionais na DPVC esporádica e no CADASIL, explorando a sua tipologia e diferenças.

Através do estudo empírico desenvolvido, foi possível obter uma descrição exploratória do perfil de funcionamento sócio-emocional de ambas as amostras, que se caracterizaram pela presença de dificuldades a nível da cognição social global, maiores níveis de impulsividade na amostra DPVC esporádica, e presença de sintomatologia depressiva na amostra CADASIL, sugerindo a existência de diferenças a nível emocional entre ambos os grupos clínicos – conclusão que refuta o que tinha sido sugerido até então. Este estudo permitiu, igualmente, constatar que o padrão de alterações do perfil de alterações sócio-emocionais, presentes em ambas as amostras, não parece agravar nem melhorar com a idade, existindo e mantendo-se ao longo do curso da doença, podendo como seguido na literatura, surgir primeiro e independentemente das alterações neurocognitivas.

No geral, este estudo proporcionou uma melhor compreensão acerca das manifestações emocionais em pacientes com DPVC esporádica e pacientes com CADASIL, demonstrando a sua relevância clínica. Contudo, esta área deveria ser alvo de uma exploração mais aprofundada, através de estudos com maior alcance amostral, que avaliem um maior espectro de alterações emocionais. Ainda assim, o desenvolvimento do presente estudo poderá revelar-se impulsionador de investigações futuras, cujas conclusões tragam implicações relevantes para a prática clínica com estes pacientes, entre as quais o desenvolvimento de estratégias que melhorem a monitorização e acompanhamento precoce destes doentes.

## Bibliografia

---

- Alves, L., Martins, C., & Simões, M. R. (2010). Avaliação da Inteligência Pré-Mórbida: Desenvolvimento da versão experimental do Teste de Leitura da Palavras Irregulares (TeLPI) para a População Portuguesa. *Psychologica*, 52(3), 295-311.
- André, C. (2010). CADASIL – Pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arquivos de Neuropsiquiatria*, 68(2), 287-299. doi: 10.1590/S0004-282X2010000200026
- António, I. (2019). *Contributos para o estudo do Funcionamento Cognitivo e Emocional na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais*. (Dissertação de mestrado). Universidade de Coimbra.
- Brookes, R. L., Willis, T. A., Patel, B., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2012). Depressive symptoms as a predictor of quality of life in cerebral small vessel disease, acting independently of disability: A study in both sporadic small vessel disease and CADASIL. *International Journal of Stroke*, 8(7), 510-517. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00763.x
- Buekenhout, I., Leitão, J., & Gomes, A. A. (2018). A new test for the assessment of working memory in clinical settings: Validation and norming of a month ordering task. *Psychological Assessment*, 30(10), 1367-1381. doi:10.1037/pas0000585
- Buschke, H. (1984). Cued recall in Amnesia. *Journal of Clinical Neuropsychology*, 6(4), 433-440. doi:10.1080/01688638408401233
- Caeiro, L., Silva, T., Ferro, J. M., Pais-Ribeiro, J., & Figueira, M. L. (2012). Propriedades métricas da versão portuguesa da Escala de Avaliação de Apatia. *Psicologia, Saúde & Doenças*, 13(2), 266-282. doi:10.15309/12psd130209
- Cai, Z., Wang, C., He, W., Tu, H., Tang, Z., Xiao, M., & Yan, L. (2015). Cerebral small vessel disease and Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 10, 1695-1704. doi: 10.2147/CIA.S90871
- Cavaco, S., Gonçalves, A., Pinto, C., Almeida, E., Gomes, F., Moreira, I., ... Teixeira-Pinto, A. (2013). Semantic Fluency and Phonemic Fluency: Regression-based Norms for the Portuguese Population. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 28(3), 262-271. doi:10.1093/arclin/act001
- Chabriat, H., Joutel, A., Dichgans, M., Lasserre-Tournier, E., & Bousser, M. (2009). CADASIL. *Lancet Neurology*, 8, 643-653. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70127-9
- Chabriat, H., & Reyes, S. (2013). Neuropsychiatric Symptoms of CADASIL. In J. M. Ferro (Ed.), *Neuropsychiatric Symptoms of Cerebrovascular Diseases* (pp. 219-236). Londres: Springer. doi:10.1007/978-1-4471-2428-3\_10
- Charidimou, A., Gang, Q., & Werring, D. J. (2012). Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 83, 124-137. doi: 10.1136/jnnp-2011-301308

- Charidimou, A., Pantoni, L., & Love, S. (2016). The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *International Journal of Stroke*, *11*(1), 6-18. doi: 10.1177/1747493015607485
- Charlton, R. A., Morris, R. G., Nitkunan, A., & Markus, H. S. (2006). The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology*, *66*, 1523-1526. doi: 10.1212/01.wnl.0000216270.02610.7e
- Cruz, A., & Barbosa, F. (2012). BIS: Escala de Impulsividade de Barratt. Unpublished instrument. Retrieved from [http://www.impulsivity.org/measurement/BIS-11%20PT\\_Euro.pdf](http://www.impulsivity.org/measurement/BIS-11%20PT_Euro.pdf)
- Das, A. S., Regenhardt, R. W., Vernooij, M. W., Blacker, D., Charidimou, A., & Viswanathan, A. (2019). Asymptomatic Cerebral Small Vessel Disease: Insights from Population-Based Studies. *Journal of Stroke*, *21*(2), 121-138. doi: 10.5853/jos.2018.03608
- Desmond, D. W., Moroney, J. T., Lynch, T., Chan, S., Chin, S. S., & Mohr, J. P. (1999). The Natural History of CADASIL. A Pooled Analysis of Previously Published Cases. *Stroke*, *30*, 1230-1233. doi: 10.1161/01.STR.30.6.1230
- Dichgans, M., Holtmannspötter, M., Herzog, J., Peters, N., Bergmann, M., & Yousry, A. (2002). Cerebral Microbleeds in CADASIL – A Gradient-Echo Magnetic Resonance Imaging and Autopsy Study. *Stroke*, *33*, 67-71. doi: 10.1161/hs0102.100885
- Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, L., & Pillon, B. (2000). The FAB: A Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, *55*, 1621-1626.
- Espirito-Santo, H., Lemos, L., Fernandes, D., Cardoso, D., Neves, C. S., Caldas, L., Marques, M., Guadalupe, S., & Daniel, F. B. (2015). Teste de Stroop. Em M. Simões, I. Santana e Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (coord.). *Escalas e testes na demência* (3ª ed., pp. 114-119). Porto Salvo: Novartis.
- Espirito-Santo, H., Lemos, L., Torres-Pena, I., Vicente, F., Silva, F., Costa, M., Marques, M., Simões, S., Guadalupe, S., & Daniel, F. B. (2015). Bateria de avaliação frontal (FAB). Em M. Simões, I. Santana e Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (coord.). *Escalas e testes na demência* (3ª ed., pp. 68-75). Porto Salvo: Novartis.
- Federico, A., Di Donato, I., Bianchi, S., Di Palma, C., Taglia, I., & Dotti, M. T. (2012). Hereditary cerebral small vessel diseases: A review. *Journal of the Neurological Sciences*, *322*, 25-30. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.041
- Fernandes, D. A. (2014). Estudos de validação da escala de impulsividade BIS-11 de Barratt para uma amostra da população portuguesa (Unpublished master's thesis). Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal.
- Filley, C. M., Thompson, L. L., Sze, C., Simon, J. A., Paskavitz, J. F., & Kleinschmidt-DeMasters, B. K. (1999) White matter dementia in CADASIL. *Journal of the Neurological Sciences*, *163*, 163-167. doi: 10.1016/S0022-510X(99)00038-6

- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2013). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Validation study for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 27(1), 37-43. doi: 10.1097/WAD.0b013e3182420bfe
- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2014). Mini Mental State Examination (MMSE): Normative study for the Portuguese population in a community stratified sample. *Applied Neuropsychology: Adults*, 22(4), 311-319. doi:10.1080/23279095.2014.926455.
- Freitas, S., Simões, M. R., Alves, L., & Santana, I. (2015). Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Em M. Simões, I. Santana e Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (coord.). *Escalas e Testes na Demência* (3ª ed., pp. 24-31). Porto Salvo: Novartis.
- Freitas, S., Simões, M. R., Martins, C., Vilar, M., & Santana, I. (2010). Estudos de adaptação do Montreal Cognitive Assessment (MoCA) para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, 9(3), 345-357.
- Grool, A. M., Graaf, Y., Mali, W. P., Witkamp, T. D., Vincken, K. L., & Geerlings, M. I. (2012). Location and progression of cerebral small-vessel disease and atrophy, and depressive symptom profiles: The Second Manifestations of ARterial disease (SMART)-Medea study. *Psychological Medicine*, 42, 359-370. doi: 10.1017/S0033291711001383
- Guerreiro, M., Silva, A. P., Botelho, M., Leitão, O., Castro-Caldas, A., Garcia, C. (1994). Adaptação à população portuguesa da tradução do Mini Mental State Examination. *Revista Portuguesa de Neurologia*, 1, 9-10.
- Gurol, M. E., Biessels, G. J., & Polimeni, J. R. (2020). Advanced Neuroimaging to Unravel Mechanisms of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*, 50, 1-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024149
- Han, F., Zhai, F., Wang, Q., Zhou, L., Ni, J., Yao, M., ..., & Zhu, Y. (2018). Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *Journal of Stroke*, 20(2), 239-246. doi:10.5853/jos.2017.02110
- Harris, J. G., & Filley, C. M. (2001). CADASIL: Neuropsychological findings in three generations of an affected family. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 7(6), 768-774. Disponível em: <https://search.proquest.com/docview/218924190?pq-origsite=gscholar&fromopenview=true>
- Hollocks, M. J., Lawrence, A. J., Brookes, R. L., Barrick, T. R., Morris, R. G., Husain, M., & Markus, H. S. (2015). Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*, 138, 3803-3815. doi: 10.1093/brain/awv304
- Jouvent, E., Duering, M., & Chabriat, H. (2019). Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy - Lessons From Neuroimaging. *Stroke*, 51, 1-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024152

- Jouvent, E., Reyes, S., Guio, F., & Chabriat, H. (2015). Reaction Time is a Marker of Early Cognitive and Behavioral Alterations in Pure Cerebral Small Vessel Disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, *47*, 413-419. doi: 10.3233/JAD-150083
- Jouvent, E., Reyes, S., Mangin, J. F., Roca, P., Perrot, M., Thyreau, B., Hervé, D., Dichgans, M., & Chabriat, H. (2011). Apathy is related to cortex morphology in CADASIL: A sulcal-based morphometry study. *Neurology*, *76*, 1472-1477. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4
- Le Heron, C., Manohar, S., Plant, O., Muhammed, K., Griffanti, L., Nemeth, A., Douaud, G., Markus, H. S., & Husaim, M. (2018). Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain*, *141*, 3193-3210. doi: 10.1093/brain/awy257
- Lemos, R., Martins, C., Simões, M. R. & Santana, I. (2012). Estudo de adaptação do Teste de Recordação Selectiva Livre e Guiada para a população portuguesa. *Avaliação Psicológica*, *11*(1), 49-61.
- Lemos, R., Simões, M. R., & Santana, I. (2015). Teste de Recordação Seletiva Livre e Guiada (TRSLG). Em M. Simões, I. Santana e Grupo de Estudos de Envelhecimento Cerebral e Demência (coord.). *Escalas e testes na demência* (3ª ed., pp. 94-99). Porto Salvo: Novartis.
- Lemos, R., Simões, M. R., Santiago, B., & Santana, I. (2014). The Free and Cued Selective Reminding Test: Validation for Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's disease. *Journal of Neuropsychology*, *9*(2), 242-257. doi: 10.1111/jnp.12048.
- Lima, M., Duro, D., Freitas, S., Simões, M. R., & Santana, I. (2019). Validation Study of the Toulouse-Piéron Cancellation Test for Portuguese Patients with Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Sinapse*, *19*(1-2), 26-35.
- Lima, C. F., Meireles, L. P., Fonseca, R., Castro, S. L., & Garrett, C. (2008). The Frontal Assessment Battery (FAB) in Parkinson's disease and correlations with measures of executive functioning. *Journal of Neurology*, *255*, 1756-1761.
- Lisiecka-Ford, D. M., Tozer, D. J., Morris, R. G., Lawrence, A. J., Barrick, T. R., & Markus, H. S. (2018). Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease. *Journal of Affective Disorders*, *232*, 116-121. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.006
- Lohner, V., Brookes, R.L., Hollocks, M. J., Morris, R. G., & Markus, H. S. (2017). Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS ONE*, *12*(5), 1-12. doi: 10.1371/journal.pone.0176943
- Lopez, O., Claassen, D., & Boller, F. (1991). Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, and dementia of acute onset. *Aging Clinical and Experimental Research*, *3*(2), 171-175. doi: 10.1007/BF03323998
- Marin, R. S., Biedrzycki, R. C., & Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatry Research*, *38*(2), 143-162. doi:10.1016/0165-1781(91)90040-v

- Morgado, J., Rocha, C. S., Maruta, C., Guerreiro, M., Martins, I. P. (2009). Novos valores normativos do Mini-Mental State Examination. *Sinapse*, 9(2), 10-16.
- Nasreddine, Z., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., ... Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for Mild Cognitive Impairment. *American Geriatrics Society*, 53(4), 695-699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
- Noh, S., Chung, S. J., Kim, K., Kang, D., Lim, Y., Kwon, S., & Kim, J. S. (2014). Emotional Disturbance in CADASIL: Its Impact on Quality of Life and Caregiver Burden. *Cerebrovascular Diseases*, 37, 188-194. doi: 10.1159/000357798
- Pais-Ribeiro, J., Silva, I., Ferreira, T., Martins, A., Meneses, R., & Baltar, M. (2007). Validation study of a Portuguese version of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *Psychology, Health & Medicine*, 12(2), 225-237. doi:10.1080/13548500500524088
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurology*, 9, 689-701. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70104-6
- Park, J. H., Jeon, B., Lee, J. S., Newhouse, P. A., Taylor, W. D., Boyd, B. D., Kim, K. W., & Kim, M. (2017). CADASIL as a useful medical model and genetic form of vascular depression. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 25(7), 719-727. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.013
- Park, S., Park, B., Koh, M. K., & Joo, Y. H. (2014). Case report: Bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BioMed Central Psychiatry*, 14(175), 1-6. Disponível em: <http://www.biomedcentral.com/1471-244X/14/175>
- Pasi, M., & Cordonnier, C. (2020). Clinical Relevance of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*, 51, 1-7. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024148
- Paulo, D. L. V., & Yassuda, M. S. (2010). Queixas de memória de idosos e sua relação com escolaridade, desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 37(1), 23-26. doi: 10.1590/S0101-60832010000100005
- Pestana, J., Menéres, S., Gouveia, M. J., & Oliveira, R. F. (2018). The Reading the Mind in the Eyes Test: A Portuguese version of the adults' test. *Análise Psicológica*, 36(3), 369-381. doi:10.14417/ap.1305
- Radhakrishnan, R., Dawith, R., Mitchell, R., Boston, A., & Howard, P. (2020). Neuropsychiatric patterns in cerebral amyloid angiopathy and psychiatric presentations in old age: a short report. *Journal of Geriatric Care and Research*, 7(1), 17-22. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/339727170\\_Neuropsychiatric\\_patterns\\_in\\_cerebral\\_amyloid\\_angiopathy\\_and\\_psychiatric\\_presentations\\_in\\_old\\_age\\_a\\_short\\_report](https://www.researchgate.net/publication/339727170_Neuropsychiatric_patterns_in_cerebral_amyloid_angiopathy_and_psychiatric_presentations_in_old_age_a_short_report)
- Reyes, S., Kurtz, A., Herve, D., Tournier-Lasserre, E., & Chabriat, H. (2012). Presymptomatic genetic testing in CADASIL. *Journal of Neurology*, 259, 2131-2136.

- Reyes, S., Viswanathan, A., Gordin, O., Dufoil, C., Benisty, S., Hernandez, K., Kurtz, A., Jouvent, E., O'Sullivan, M., Czernecki, V., Boussier, M. G., Dichigans, M., & Vhabriat, H. (2009). Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*, *72*, 905-910. doi: 10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8
- Schoenberg, M. R., Lange, R. T., Marsh, P., & Saklofske, D. H. (2011). Premorbid intelligence. In J. S. Kreutzer, J. Deluca, & B. Caplan (Eds.), *Encyclopedia of clinical neuropsychology* (pp. 2004-2010). New York: Springer Science.
- Simões, M. R., Freitas, S., Santana, I., Firmino, H., Martins, C., Nasreddine, Z., & Vilar, M. (2008). Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Versão final portuguesa. Coimbra: Serviço de Avaliação Psicológica, Faculdade de Psicologia e de Ciências da Educação da Universidade de Coimbra.
- Simões, M. R., Machado, C., Gonçalves, M. M., & Almeida, L. S. (2007). WHOQOL-Bref. Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde. *Avaliação Psicológica: Instrumentos Validados para a População Portuguesa*. (Vol. III, pp.). Coimbra: Quarteto.
- Smith, E. E., O'Donnell, M., Dagenais, G., Lear, S. A., Wielgosz, A., Sharma, M., ..., & Yusuf, S. (2014). Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Annals of Neurology*, *77*(2), 251-261. doi:10.1002/ana.24320
- Staniloiu, A., Woermann, F. G., & Markowitsch, H. J. (2014). Impairments in episodic-autobiographical memory and emotional and social information processing in CADASIL during mid-adulthood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*(227), 1-15. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00227
- Stefaniak, J. D., Su, L., Mak, E., Sheikh-Bahaei, N., Wells, K., Ritchie, K., ... O'Brien, J. T. (2018). Cerebral small vessel disease in middle age and genetic predisposition to late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia*, *14*(2), 253-258. doi: 10.1016/j.jalz.2017.08.017
- Stojanov, D., Aracki-Trenkic, A., Vojinovic, S., Ljubisavljevic, S., Benedeto-Stojanov, D., Tasic, A., & Vujnovic, S. (2015). Imaging characteristics of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, *15*(1), 1-8. doi: 10.17305/bjbms.2015.247
- Tenente, J. A. (2015). *A apatia na esclerose múltipla*. (Dissertação de mestrado). Universidade de Coimbra.
- Valenti, R., Pescini, F., Antonini, S., Castellini, G., Poggesi, A., Bianchi, S., Inzitari, D., Pallanti, S., & Pantoni, L. (2011). Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurologica Scandinavica*, *124*, 390-395. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x

- Yildirim, E. A., Kasar, M., Gdk, M., Ates, E., Kkparlak, ., & zalmete, E. O. (2011). Investigation of the reliability of the “Reading the Mind in the Eyes Test” in a Turkish population. *Turkish Journal of Psychiatry*, 22(3), 177-186.
- Wear, H. J., Wedderburn, C. J., Mioshi, E., Williams-Gray, C. H., Mason, S. L., Barker, R. A., & Hodges, J. R. (2008). The Cambridge Behavioural Inventory revised. *Dementia & Neuropsychologia*, 2(2), 102-107. doi: 10.1590/S1980-57642009DN20200005
- Wechsler, D. (2008). *Escala de Inteligência de Wechsler para Adultos – Terceira Edição (WAIS-III)*. Lisboa, Portugal: CEGOC.

# Anexos

---

## 1.1. Anexo 1. Descrição de Instrumentos extra aplicados apenas à amostra CADASIL.

### 1.1.1. *Mini-Mental State Examination (MMSE)*

O MMSE (Guerreiro, Silva, Botelho, Leitão, Castro-Caldas, & Garcia, 1994; Freitas, Simões, Alves, & Santana, 2014) é o instrumento breve de rastreio cognitivo mais comumente utilizado em contexto clínico e de investigação. Avalia seis domínios cognitivos, sendo eles a Orientação (temporal e espacial), Retenção, Atenção e Cálculo, Evocação Diferida, Linguagem e Capacidade Construtiva. É uma prova de fácil e rápida administração, demorando entre 5 e 10 minutos. A sua pontuação pode variar entre 0-30 pontos, sendo composto por 30 itens dicotómicos, pontuados com 0 no caso de erro e com 1 ponto no caso de resposta correta. O MMSE permite uma quantificação global do défice do sujeito e representa uma linguagem comum na comunicação entre técnicos de saúde (Morgado, Rocha, Maruta, Guerreiro, & Martins, 2009).

### 1.1.2. *Teste de Cancelamento Toulouse-Piéron*

O Teste de Cancelamento Toulouse-Piéron (Toulouse-Piéron, 1920) foi um dos instrumentos pioneiros desenvolvido para avaliar a atenção sustentada e velocidade de processamento. Sendo o teste mais reconhecido e utilizado no que diz respeito à avaliação de capacidades perceptivas e atencionais, avalia, de igual modo, capacidades gráficas. Requer níveis elevados de concentração e resistência à fadiga (Lima, Duro, Freitas, Simões, & Santana, 2019). O objetivo deste instrumento consiste em encontrar 3 quadrados específicos, ao longo de uma folha de papel A3 composta por 25 linhas, cada uma delas com 40 quadrados pequenos. Os quadrados “modelo” distinguem-se dos outros por possuírem, no seu exterior, linhas em 3 orientações específicas. O tempo de administração deste instrumento é de 10 minutos, nos quais o paciente deve encontrar o máximo de quadrados “modelo” que conseguir (Lima et al., 2019).

### 1.1.3. *Teste de Stroop*

O Teste de Stroop (Espírito-Santo, Lemos, Fernandes, Cardoso, Neves, Caldas, Marques, Guadalupe, & Daniel, 2015) avalia a atenção seletiva (capacidade de inibir informação irrelevante), a inibição (capacidade de suprimir uma tendência de resposta comportamental), flexibilidade cognitiva, velocidade de processamento, inteligência fluída e o sistema semântico. As tarefas do sujeito consistem em enunciar as palavras impressas em cores incongruentes, tendo de se selecionar o estímulo relevante (neste caso, as palavras), ignorando os estímulos distratores (as cores), ou nomear a cor dessas palavras, ignorando a palavra em si. Os estímulos distratores podem induzir erros e aumentar o tempo de resposta. As tarefas são cronometradas, sendo o tempo máximo de 120 segundos, e pontuadas através do número de respostas corretas, com um resultado máximo de 112 (Espírito-Santo et al., 2015).

#### 1.1.4. Teste de Leitura de Palavras Irregulares (TeLPI)

O Teste de Leitura de Palavras Irregulares avalia a Inteligência Pré-Mórbida para pessoas sem limitações na leitura e que saibam ler (Alves, Martins, & Simões, 2010). Portanto, avalia o nível de funcionamento anterior a declínio cognitivo associado a doenças de natureza neurodegenerativa. O conceito de Inteligência Pré-Mórbida permite, então, a determinação da presença, avalia o grau e o curso de um possível declínio cognitivo (Schoenberg, Lange, Marsh, & Saklofske, 2011). Nesta prova, é solicitado ao sujeito que leia em voz alta, uma lista de palavras irregulares, pronunciando apenas uma vez cada uma delas, embora se aceite uma correção espontânea da leitura. O instrumento tem um total de 46 itens e uma pontuação máxima igualmente de 46 pontos, sendo obtido 1 ponto por cada pronúncia correta e 0 por cada incorreta (Alves et al., 2010).

#### 1.1.5. Instrumento de Avaliação da Qualidade de Vida da Organização Mundial de Saúde – versão breve (WHOQOL-Bref)

O WHOQOL-Bref destina-se à avaliação da qualidade de vida (WHOQOL Group, 1994, como referido em Simões, Machado, Gonçalves, & Almeida, 2007). Encontra-se dividido em 4 domínios (Físico, Psicológico, Relações Sociais e Ambiente), sendo cada um destes constituído por um conjunto de facetas, incluindo uma faceta sobre qualidade de vida geral. Os domínios são avaliados individualmente através da soma da pontuação em determinadas questões, e a interpretação destes resultados é feita de forma linear: quanto maior o resultado, melhor o nível de qualidade de vida. Composto por 26 itens, cada um encontra-se formulado para escalas de resposta de tipo Likert de 5 pontos. No final, os resultados obtidos em cada domínio podem ser transformados numa escala de 4-20 ou 0-100 (Simões et al., 2007).

#### 1.1.6. Inventário Comportamental de Cambridge – revisto (CBI-R)

O Inventário Comportamental de Cambridge-revisto avalia as alterações comportamentais ao longo de uma variedade de distúrbios neurodegenerativos, sendo caracterizado pela sua capacidade para detetar disfunção comportamental e identificar padrões de comportamento específicos de doenças. É um questionário administrado ao cuidador do doente a respeito do mesmo, e foi desenvolvido com o propósito de identificar sintomas cognitivos, comportamentais e afetivos, bem como apurar a respeito da funcionalidade (Wear, Wedderburn, Mioshi, Williams-Gray, Mason, Barker, & Hodges, 2008). Composto por 45 itens, avalia 10 domínios funcionais/comportamentais, nomeadamente memória e orientação, capacidade da vida diária, cuidados pessoais, comportamento anormal, humor, crenças, hábitos alimentares, sono, comportamentos estereotipados e motores e motivação. O sujeito deve responder a cada item numa escala de resposta de 0-4 que mede a frequência de ocorrência de determinado comportamento, sendo o 0 equivalente a ausência e 4 presença constante. Deste modo, pontuações mais elevadas estão relacionadas com a presença e severidade de alterações comportamentais. Devido ao seu propósito e considerando o objetivo deste

estudo, este instrumento foi apenas aplicado a cuidadores da população clínica, não se justificando a sua aplicação a cuidadores de controlos saudáveis.

## 1.2. Anexo 2. Resultados obtidos pela amostra CADASIL nos instrumentos complementares.

		<b>Amostra CADASIL</b>				
		<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<b>Min.-Máx.</b>	
<b>Instrumentos</b>	<b>MMSE</b>	13	28.46	1.613	25-30	
<b>Cognitivos</b>	<b>TP</b>	Rendimento de Trabalho	12	117.67	101.767	23-354
		Índice de Dispersão	11	29.142	26.662	2.02-81.25
	<b>Teste de Stroop</b>	Letras Negras	13	111.77	.439	111-112
		Letras Negras – Tempo	13	74.62	25.818	50-120
		Blocos Coloridos	13	109.00	7.594	84-112
		Blocos Coloridos – Tempo	13	93.69	20.794	62-120
		Leitura Palavras Coloridas	13	109.54	5.364	97-112
		Leitura Palavras Coloridas – Tempo	13	77.85	25.716	51-120
		Leitura Cor	13	85.00	23.080	59-112
		Leitura Cor – Tempo	13	115.38	7.964	98-120
	<b>TeLPI</b>	N.º de Acertos	13	34.46	8.540	21-46
		QI Escala Completa	13	102.43	17.339	79.357-126.971
<b>Instrumentos Sócio-emocionais</b>	<b>WHOQOL -Bref</b>	Total	13	85.69	21.187	31-117
		Domínio 1 – Físico	13	23.54	5.254	16-33
		Domínio 2 – Psicológico	13	22.00	4.690	15-28
		Domínio 3 – Relações Sociais	13	11.46	1.713	9-15
		Domínio 4 – Ambiente	13	28.46	5.222	20-39
	<b>CBI-R</b>	10	16.90	16.435	1-54	