

ARTIGO DE REVISÃO/REVIEW ARTICLE

Alterações Neuropsiquiátricas na Doença de Pequenos Vasos Cerebrais Esporádica e no CADASIL: Uma Revisão Integrada da Literatura**Neuropsychiatric Changes in Sporadic Cerebral Small Vessel Disease and CADASIL: An Integrated Literature Review**Irina Santos ¹,  Ana Rita Silva ^{2,*}, Carolina Fernandes ³, Rita Machado ³,  Mário R. Simões ¹,  Isabel Santana ⁴, Gustavo Santo ³

1-CINEICC / Faculdade de Psicologia e Ciências da Educação da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

2-Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

3-Serviço de Neurologia / Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

4-Faculdade de Medicina - iCBR / Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/AR/200049/2021>**Informações/Informations:**

Artigo de Revisão, publicado em Sinapse, Volume 21, Número 3, julho-setembro 2021. Versão eletrónica em www.sinapse.pt
 Review Article, published in Sinapse, Volume 21, Number 3, July-September 2021. Electronic version in www.sinapse.pt
 © Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2021. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
 © Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2021. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

CADASIL;
 Doenças de Pequenos Vasos Cerebrais;
 Fenómenos Fisiológicos do Sistema Nervoso;
 Perturbação Depressiva;
 Perturbações da Cognição;
 Perturbações Mentais.

Keywords:

CADASIL;
 Cerebral Small Vessel Diseases;
 Cognition Disorders;
 Depressive Disorder;
 Mental Disorders;
 Nervous System Physiological Phenomena.

***Autor Correspondente / Corresponding Author:**

Ana Rita Silva
 Centro de Neurociências e Biologia Celular da Universidade de Coimbra
 Rua Larga, Faculdade de Medicina, Polo 1, 1º andar
 3004-504, Coimbra, Portugal
ana.rita.ess@gmail.com

Recebido / Received: 2020-09-13

Aceite / Accepted: 2021-08-01

Publicado / Published: 2021-10-20

Resumo

Introdução: A doença dos pequenos vasos cerebrais (DPVC) incorpora um conjunto de manifestações clínicas, sendo as alterações neuropsicológicas (cognitivas e neuropsiquiátricas) das mais frequentes, quer na sua variante esporádica, quer no CADASIL. Apesar da literatura ser consensual ao sugerir a existência de alterações cognitivas comuns às duas variantes de DPVC, permanece por esclarecer a existência de alterações neuropsiquiátricas específicas de cada uma das formas da doença. O presente estudo pretende recolher evidências na literatura sobre as alterações neuropsiquiátricas 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, ScienceDirect, Web of Science e Google Académico os estudos com descrição de alterações neuropsiquiátricas 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 neuropsiquiátricas 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 dos sintomas neuropsiquiátricos.

Conclusão: As alterações neuropsiquiátricas 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 sin-

tomas 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.

Abstract

Introduction: Cerebral small vessel disease (CSVD) integrates a large set of clinical manifestations, and neuropsychological changes (cognitive and emotional) are amongst the more frequent in both sporadic and CADASIL syndrome. Although there is large consensus in literature regarding the similarities in the cognitive changes in sporadic CSVD and CADASIL, the same is not observed for the presence of neuropsychiatric changes specific of each of these variants. The present review intended to gather evidence in literature regarding neuropsychiatric 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, ScienceDirect, Web of Science and Google Scholar databases the studies describing neuropsychiatric 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 analyzed 50 papers from which a final number of 18 papers was included in the review, according to 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 neuropsychiatric symptoms.

Conclusion: Neuropsychiatric symptoms were 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 than 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.

Introdução

A doenças dos 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.^{1,2} A sua prevalência é mais elevada na população mais idosa, contu-

do, não se restringe a esta faixa etária, podendo surgir a partir da terceira/quarta década de vida.³⁻⁵ 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 perforantes dos núcleos da base e subs-

tância branca profunda.^{6,7}

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 quarta década de vida, sendo a idade média de início de sintomas de 36,7 ± 12,9 anos. Apresenta uma evolução incessantemente progressiva e potencialmente grave, e é independente do género, ainda que com sintomas mais tipicamente prevalentes a diferirem entre homens (acidente vascular cerebral) e mulheres (enxaquecas com aura).⁸⁻¹¹

As DPVC são caracterizadas por alterações neuropsicológicas, que poderão ser sintomas iniciais da doença embora também possam surgir ao longo do seu curso. Estas alterações incluem declínio cognitivo, bem como distúrbios neuropsiquiátricos. 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.^{6,8,12} 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.^{8,9} A apatia é o distúrbio neuropsiquiátrico mais frequentemente reportado, com uma prevalência de 40% da população, seguida de depressão, que apresenta uma prevalência de cerca de 20%.⁸ Outras das manifestações neuropsiquiátricas habitualmente relatadas incluem: irritabilidade (43% dos doentes), distúrbios do sono (40%), ansiedade (37%), desinibição e/ou euforia (10%).^{9,13-19} Apesar da DPVC esporádica e o CADASIL partilharem alterações do ponto de vista do funcionamento socio-emocional, ainda não é claro se existem aspetos específicos da segunda.¹²

O aparecimento de alterações de natureza neuropsiquiátrica é descrito em alguns estudos como podendo ocorrer desde o início da doença e, muitas vezes, anteceder o declínio cognitivo, o que justifica a importância da sua deteção precoce, dado que estas alterações reve-

lam causar uma elevada sobrecarga e impacto significativo na qualidade de vida dos doentes, bem como dos seus familiares.¹³ Torna-se, por isso, fundamental aprofundar de forma integrada quais as alterações neuropsiquiátricas 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 num facilitador do diagnóstico clínico, bem como promover a melhoria da compreensão da fisiopatologia destas alterações e a identificação de alvos terapêuticos diferenciais. Adicionalmente, uma revisão integrada dos sintomas neuropsiquiátricos mais prevalentes poderão elucidar sobre o peso dos mesmos para os portadores destas doenças e reforçar o enfoque no seu melhor manuseamento clínico.

O objetivo do presente artigo consiste na realização de uma revisão integrada da literatura acerca de evidências sobre as alterações neuropsiquiátricas 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.

Metodologia

Para o presente artigo foi utilizado o método de revisão integrada da literatura, integrando o procedimento PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) que visou aumentar a compreensão sobre as alterações neuropsiquiátricas características na DPVC esporádica e na variante genética CADASIL. A pesquisa bibliográfica foi realizada no sentido de identificar metodologias passíveis de serem replicáveis e a partir das quais fosse possível desenvolver uma revisão sistemática quantitativa.

Neste âmbito, foi feita uma pesquisa integrada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Web of Science 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”; “neuropsychiatric changes CADASIL”, “neuropsychiatric changes small vessel disease”, “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. Os critérios de inclusão incluíam: estudos experimentais realizados com doentes com CADASIL ou com DPVC esporádica e estudos que incluíssem avaliação das alterações neuropsiquiátricas presentes na amostra. De todos os artigos inicialmente extraídos desta pesquisa (903), e após uma leitura dos resumos e exclusão de artigos duplicados, foram selecionadas publicações que apresentassem alguma referência a alterações neuropsiquiátricas presentes na forma esporádica da DPVC e na forma genética – especificamente, no CADASIL. Foram considerados critérios de exclusão para a presente revisão os seguintes: a) artigos de revisão teórica; b) artigos sem referência na secção de metodologia à avaliação de alterações neuropsiquiátricas em qualquer um dos tipos de DPVC em estudo, b) artigos sem informação a respeito dos instrumentos utilizados para avaliar as alterações neuropsiquiátricas. Foram excluídos 32 artigos (Fig. 1). No total, foram selecionados 18 artigos para integrar a presente revisão, de entre os quais 7 (39%) remetem para alterações neuropsiquiátricas na DPVC esporádica e 12 (67%) remetem para a presença de alterações neuropsiquiátricas no CADASIL (sendo que 1 dos artigos aborda a presença de alterações neuropsiquiátricas em ambas os tipos de DPVC).

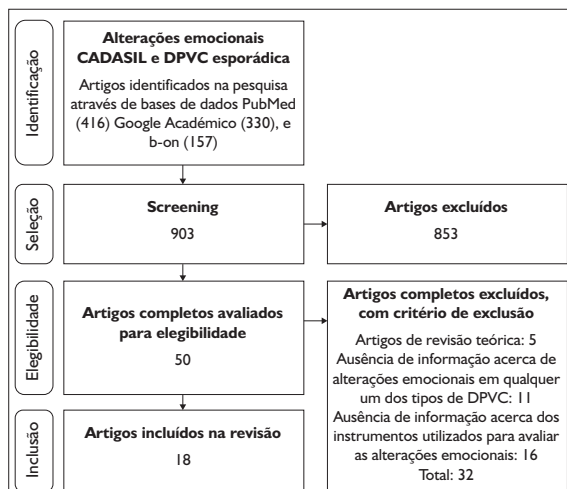


Figura 1. Fluxo da informação com as diferentes fases da revisão integrada (PRISMA Flow diagram)

Resultados

Dada a diversidade dos métodos identificados nos artigos extraídos para a presente revisão, e pela heterogeneidade amostral, não foi possível desenvolver uma síntese quantitativa sistemática, ou meta-analítica, tendo-se procedido a uma revisão integrada narrativa da literatura.

No conjunto de artigos extraídos para a presente revisão, 6 (33%) consistiam em estudos de caso (com amostras que variaram entre $n=1$ e $n=4$), tendo os mesmos sido mantidos na nossa análise dado os mesmos evidenciarem detalhes relativamente ao protocolo de avaliação das alterações neuropsiquiátricas e dado os relatos de caso serem frequentes na literatura científica sobre o CADASIL, por se tratar de uma síndrome de natureza genética rara. Os restantes artigos foram constituídos por amostras com um mínimo de 19²⁰ e um máximo de 578 doentes¹⁴. De todos os artigos selecionados, 17 (94%) incluíram instrumentos de avaliação de alterações neuropsiquiátricas, e apenas 2 (11%) tiveram como base um exame clínico e observação do comportamento (Tabelas 1 e 2).

Alterações neuropsiquiátricas em doentes com CADASIL

A partir da exploração dos artigos que compõem a presente revisão integrada da literatura (Tabela 1), é possível destacar que as alterações neuropsiquiátricas mais frequentemente identificadas em doentes com CADASIL são a depressão ($n=6$)^{13,20-25} e a apatia ($n=6$).^{20-22,26-28} A presença de depressão pode variar entre 18,2%²² e 73,9%²⁵ das pessoas com CADASIL, e a apatia revelou-se entre 4,5%²² e 58%²⁶⁻²⁷ dos doentes com essa patologia, tendo em conta as amostras analisadas nos estudos da presente revisão (Tabela 1). Os estudos de caso estudados referem a presença de apatia em todos os doentes com CADASIL. Outras das manifestações neuropsiquiátricas reportadas nestes doentes incluem distúrbios neuropsiquiátricos - depressivo e ansioso,²³ outras perturbações de humor, nomeadamente perturbação afetiva bipolar²⁴ episódios maníacos²⁵ e afetação no processamento de informação emocional.²⁹

A apatia é uma alteração neuropsiquiátrica bastante comum no CADASIL, e surge nos artigos selecionados como mais frequente com a idade (doentes mais velhos com CADASIL apresentam maior prevalência destes sintomas), o surgimento de declínio cognitivo, incapacidade

Tabela 1. Estudos referentes a alterações emocionais na população CADASIL.

Autores e ano	Nº de doentes sintomáticos/não sintomáticos	Alterações emocionais	Instrumentos de Avaliação – Componente Emocional	Critérios	Resultados
Brookes et al, 2012	40 doentes CADASIL, dos quais 17 sintomáticos	Depressão	Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)	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	Beck Depression Inventory (BDI)	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"> Neuropsychiatric Inventory (NPI); Escala de Avaliação de Apatia (EA) (cuidador e o próprio) 	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Apatia no NPI ≥ 1; Cumprir os critérios diagnósticos atuais para apatia; Versão do cuidador da Escala de Apatia \geq ao ponto de corte de 14. <p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressão no NPI ≥ 1; Cumprir > 5 dos 9 critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV. 	<ul style="list-style-type: none"> 45 (34,1%) doentes apáticos: <ul style="list-style-type: none"> 27 (20,5%) demonstraram sintomatologia depressiva; 18 (13,6%) não demonstraram. 74 (56,1%) doentes não apáticos: <ul style="list-style-type: none"> 26 (19,7%) demonstraram sintomatologia depressiva; 48 (36,4%) não demonstraram.
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"> Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Starkstein's Apathy Scale; Starkstein Structured Clinical Interview for Apathy 	<p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cumprir os critérios do DSM-IV-TR; Critérios para a Escala de depressão MADRS. <p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Starkstein's Apathy Scale ≥ 14; Cumprir os critérios para a Starkstein Structured Clinical Interview for Apathy. 	<ul style="list-style-type: none"> Apenas 1 (4,5%) doente diagnosticado com apatia. 4 (18,2%) doentes demonstraram sintomatologia depressiva.
Le Heron et al, 2018	19 doentes CADASIL, dos quais 11 sintomáticos	Apatia, sintomas depressivos	<ul style="list-style-type: none"> Lile Apathy Rating Scale (LARS); Escala de Avaliação da Apatia (EA); Geriatric Depression Scale (GDS-30) 	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> LARS > -22; ou EA > 37 	<ul style="list-style-type: none"> 11 (58%) doentes apáticos; 8 (42%) doentes não apáticos.
Noh et al, 2014	23 doentes CADASIL, dos quais 12 sintomáticos	Distúrbios emocionais (depressivo e não-depressivo)	<ul style="list-style-type: none"> Korean version of the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (K-MADRS); MINI International Neuropsychiatric Interview Plus 5.0; Critério de Kim e Choi-Kwon para avaliar a incontinência emocional (expressão exagerada/ inapropriada de riso ou choro); Spielberger Trait Anger Scale modified 	<p>Distúrbio emocional depressivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> K-MADRS > 16. <p>Distúrbio emocional não-depressivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Demonstração de incontinência emocional (riso e/ou choro excessivo e/ou inapropriado em >2 ocasiões), ou propensão para a raiva (Raiva aumentada em comparação com a avaliada no estado pré-mórbido) 	<ul style="list-style-type: none"> 12 (52,2%) doentes demonstraram distúrbios emocionais: <ul style="list-style-type: none"> 10 (43,5%) - distúrbio emocional depressivo; 7 (30,4%) - distúrbio emocional não-depressivo.
Park et al, 2014	Estudo de Caso, 1 participante CADASIL sintomático para distúrbio bipolar	Distúrbio Bipolar, Depressão	<ul style="list-style-type: none"> Montgomery-Asberg Depression Scale (MADRS); Young Mania Rating Scale (YMRS) 	Ponto de corte de 15 para sintomatologia depressiva	<ul style="list-style-type: none"> MADRS = 24; YMRS = 37.
Park et al, 2017	84 doentes CADASIL, dos quais 24 sintomáticos	Depressão	<ul style="list-style-type: none"> Short version Geriatric Depression Scale (SGDS); Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D); 17-item Hamilton depression scale (HAM-D); Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) 	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio depressivo major (critérios do DSM-IV); Distúrbio depressivo minor (critérios do DSM-IV); Ponto de corte SGDS = 29,88; Ponto de corte CES-D = 31,0%; Ponto de corte HAM-D = 33,3%. 	<ul style="list-style-type: none"> 24 (28,6%) doentes sintomáticos para distúrbio depressivo: <ul style="list-style-type: none"> 15 (17,9%) - Distúrbio depressivo major; 9 (10,7%) - Distúrbio depressivo minor.
Reyes et al, 2009	132 doentes CADASIL, dos quais 54 sintomáticos	Apatia	Neuropsychiatric Inventory (NPI)	<p>Apatia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Apatia no NPI ≥ 1; Cumprir os critérios diagnósticos atuais para apatia; Versão do cuidador da Escala de Apatia \geq ao ponto de corte de 14. <p>Depressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> Depressão no NPI ≥ 1; Cumprir > 5 dos 9 critérios diagnósticos de depressão do DSM-IV. 	<ul style="list-style-type: none"> 54 (41%) doentes apáticos; 78 (59%) doentes não apáticos.
Staniloiu et al, 2014	Estudo de caso, 1 doente CADASIL	Processamento de informação emocional	<ul style="list-style-type: none"> Florida Affect Battery; Emotional Pictures Test; Beck Depression Inventory - II (BDI-II); Symptom checklist revised (SCL-90R); Freiburg-personality-inventory-revised (FPI-R) 		<ul style="list-style-type: none"> Florida Affect Battery alterado; BDI-II normal; SCL-90-R normal; Não foram identificadas, pelos autores, evidências de apatia; FPI-R normal.
Valenti et al, 2011	23 doentes CADASIL, dos quais 4 assintomáticos	Perturbações de humor	<ul style="list-style-type: none"> Entrevista clínica Estruturada do DSM-IV, versão clínica; Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD); Young Mania Rating Scale (YMRS). 	<p>Distúrbio psiquiátrico se:</p> <ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico prévio de uma doença psiquiátrica por um especialista certificado (psiquiatra, geriatra ou neurologista); Uso prévio ou atual de antipsicóticos ou antidepressivos ou psicoterapia; 	<ul style="list-style-type: none"> HRSD = 9,1 \pm DP 8,1; YMRS = 14,2 \pm DP 4,1 17 (73,9%) doentes demonstraram sintomatologia depressiva ao longo da vida; 6 (26,1%) doentes revelaram sintomatologia depressiva atual; 6 (26,1%) doentes revelaram um diagnóstico de episódio maníaco.

1) Considera-se doente sintomático, aquele que demonstre algum tipo de alteração emocional.

cidade funcional global e outros sintomas neuropsiquiátricos graves, muito embora possa surgir como sintoma isolado,²⁷ possuindo um grande impacto na qualidade de vida dos doentes.^{21,28}

A sintomatologia depressiva, quando ocorre num doente com CADASIL, revela ser um desgaste significativo para o 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.^{13,23}

Alguns dos estudos selecionados estabelecem algumas correlações entre as alterações neuropsiquiátricas e alterações neuroimagiológicas específicas, enquadradas no espectro de afetação cerebral típica do CADASIL. O estudo de Jouvent e colaboradores²¹ 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 corticais³⁰ 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 colaboradores²⁰ 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.²⁸ Relativamente à depressão, a sua presença foi associada à presença de múltiplas microhemorragias cerebrais²³ e ao volume das hiperdensidades da substância branca.²⁴ Por fim, também foram reportados maior número de microhemorragias talâmicas e corticais em doentes com CADASIL que apresentam distúrbio emocional não depressivo (ansioso).²³

Alterações neuropsiquiátricas em doentes com DPVC esporádica

De modo semelhante ao que foi descrito para a variante de DPVC genética CADASIL, também as manifestações neuropsiquiátricas reportadas com maior frequência no tipo esporádico da DPVC foram a depressão¹³⁻¹⁹ e apatia^{15-17,19} (**Tabela 2**). A depressão sur-

Tabela 2. Estudos referentes a alterações emocionais na população de 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 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	34 (34%) doentes cumpriram os critérios da GDS-30 para depressão
Grool et al, 2012	578 doentes DPVC	Sintomas depressivos	• <i>Patient Health Questionnaire-9</i> (PHQ-9); • <i>Composite International Depression Interview</i> (version 2.1)	Distúrbio depressivo maior nos últimos 12 meses - cumprir os critérios do DSM-IV.	PHQ-9: 59% com sintomas compatíveis com depressão maior nos últimos 12 meses
Hollocks et al, 2015	118 participantes DPVC	Apatia, depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	GDS-Apatia: sem sintomatologia M= 2,7 (1,3) GDS-Depressão: com sintomatologia M = 10,7 (3,1)
Lisiecka-Ford et al, 2018	114 doentes DPVC	Apatia	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS-30)	GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	Apatia: sem sintomatologia M= 2,9 (1,7)
Lohner et al, 2017	196 doentes DPVC	Apatia e Depressão	<i>Geriatric Depression Scale</i> (GDS)	Apatia e depressão: • GDS-30 ≤ 10 = sintomatologia "normal" ou sem significado clínico; • GDS-30 [11-20] = "depressão ligeira"; • GDS-30 ≥ 21 = "depressão severa".	• 31 (15,8%) doentes apáticos; e • 23 (11,8%) doentes apáticos e com sintomatologia depressiva; • 2 (1%) com sintomatologia depressiva.
Lopez et al, 1991	Estudo de Caso, 1 doente DPVC Esporádica	Depressão	<i>Hamilton Scale for Depression</i> (HDS)	• Diagnóstico prévio de depressão	HDS=3 (sintomatologia depressiva significativa)
Radhakrishnan et al, 2020	Estudo de Caso, 4 doentes com DPVC Esporádica	Depressão, Apatia		• Observação do comportamento; • Historial clínico; • Exame do Estado Mental.	• 2 doentes com sintomatologia depressiva; • 1 doente apático.

giu entre 1%¹⁷ e 57%¹⁵ dos doentes com DPVC do tipo esporádico, e apatia revelou-se entre 11,8%¹⁷ e 53% (Tabela 2).¹⁵ Para além destas manifestações, Radhakrishnan e colaboradores¹⁹ referem também as alterações da personalidade, ansiedade e impulsividade como manifestações neuropsiquiátricas 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.¹⁵ Enquanto a apatia se encontra associada à cognição global, a depressão não foi correlacionada com este fator,¹⁷ podendo existir sem a presença de qualquer alteração cognitiva. Não obstante, um estudo anterior conduzido por Lopez e colaboradores¹⁷ veio sugerir a associação entre a depressão, e um possível quadro demencial em fase inicial na população envelhecida, correlação também já descrita em doentes com CADASIL.²⁶

No que concerne a aspetos imagiológicos, um estudo conduzido por Hollocks e colaboradores¹⁵ 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 e colaboradores¹⁴ 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.¹⁶

Com exceção do estudo realizado por Brookes e colaboradores,¹³ nenhum outro artigo avaliou as altera-

ções neuropsiquiátricas 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). Recorreu-se 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.¹³

Relações entre as alterações neuropsiquiátricas e outras variáveis neuropsicológicas

Conforme um conjunto de publicações científicas,^{13-15,17,20-28} 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 neuropsiquiátricas 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.¹³

Especificamente, no que diz respeito a doentes com CADASIL, Noh e colaboradores²³ concluíram que, tanto os distúrbios neuropsiquiátricos no geral, como o distúrbio emocional depressivo foram associados a declínio cognitivo. Valenti e colaboradores²⁵ 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 con-

duzido por Reyes e colaboradores²⁸ 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 e colaboradores²² 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 e colaboradores²⁰ 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.¹⁴ Esta conclusão é corroborada por Hollocks e colaboradores,¹⁵ 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 colaboradores¹⁷ 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,¹³ 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.

Conclusão

A exploração do conjunto de artigos que compõem a presente revisão integrada da literatura destacou

como alterações neuropsiquiátricas 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 neuropsiquiátricas menos reportadas, acrescido se tratar maioritariamente de relatos de caso (cujo viés para generalização é evidente), 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 neuropsiquiátricas 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 neuropsiquiátricos e neurocognitivo, outros autores apontam para uma maior independência entre estes sintomas, considerando inclusive que os sintomas neuropsiquiátricos 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 neuropsiquiátri-

cas 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 neuroimagingológicas com um espectro mais amplo de manifestações neuropsiquiátricas, permitindo, deste modo, compreender melhor a etiologia e fisiopatogenia dessas mesmas alterações (por ex. através de estudos funcionais de eficiência na conectividade das redes neuronais).

Apesar deste conjunto de conclusões relevantes para o estudo e aprofundamento da clínica associada à 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 neuropsiquiátricas na DPVC esporádica. Quanto às variáveis em análise, estão em falta estudos que examinem outras manifestações neuropsiquiátricas para além de apatia e depressão, o que não permite concluir se existem, efetivamente outras alterações neuropsiquiátricas prevalentes e distintivas da clínica das DPVC. A metodologia utilizada para avaliar as alterações neuropsiquiátricas 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* (anosognosia) 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 Apatia³¹ poderá ser mais sensível e específico para a identificação da presença de apatia.³²

O presente artigo, considerando o alcance na revi-

são da literatura que permitiu e as respetivas limitações, permite corroborar o facto de as alterações neuropsiquiátricas 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 neuropsiquiátricas 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 neuropsiquiátricas poderá possibilitar um contributo importante para delinear intervenções precoces destinadas a estes doentes e a estes sintomas incapacitantes. ■

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution grant or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Gurol ME, Biessels GJ, Polimeni JR. Advanced Neuroimaging to Unravel Mechanisms of Cerebral Small Vessel Diseases. *Stroke*. 2020;51:29-37. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024149.
2. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689-701. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70104-6.
3. Han F, Zhai FF, Wang Q, Zhou LX, Ni J, Yao M, et al. Prevalence and Risk Factors of Cerebral Small Vessel Disease in a Chinese Population-Based Sample. *J Stroke*. 2018;20:239-46. doi: 10.5853/jos.2017.02110.
4. Smith EE, O'Donnell M, Dagenais G, Lear SA, Wielgosz A, Sharma M, et al; PURE Investigators. Early cerebral small vessel disease and brain volume, cognition, and gait. *Ann Neurol*. 2015;77:251-61. doi: 10.1002/ana.24320.
5. Stefaniak JD, Su L, Mak E, Sheikh-Bahaei N, Wells K, Ritchie K, Waldman A, Ritchie CW, O'Brien JT. Cerebral small vessel disease in middle age and genetic predisposition to late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:253-8. doi: 10.1016/j.jalz.2017.08.017.
6. Charidimou A, Pantoni L, Love S. The concept of sporadic cerebral small vessel disease: A road map on key definitions and current concepts. *Int J Stroke*. 2016;11:6-18. doi: 10.1177/1747493015607485.
7. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ. Sporadic cerebral amy-

- loid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83:124-37. doi: 10.1136/jnnp-2011-301308.
8. André C. CADASIL: pathogenesis, clinical and radiological findings and treatment. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68:287-99. doi: 10.1590/s0004-282x2010000200026.
 9. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72:905-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8.
 10. Desmond DW, Moroney JT, Lynch T, Chan S, Chin SS, Mohr JP. The natural history of CADASIL: a pooled analysis of previously published cases. *Stroke*. 1999;30:1230-3. doi: 10.1161/01.str.30.6.1230.
 11. Jouvent E, Duering M, Chabriat H. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy: Lessons From Neuroimaging. *Stroke*. 2020;51:21-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.024152.
 12. Charlton RA, Morris RG, Nitkunan A, Markus HS. The cognitive profiles of CADASIL and sporadic small vessel disease. *Neurology*. 2006;66:1523-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000216270.02610.7e.
 13. Brookes RL, Willis TA, Patel B, Morris RG, Markus HS. 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. *Int J Stroke*. 2013;8:510-7. doi: 10.1111/j.1747-4949.2011.00763.x.
 14. Grool AM, van der Graaf Y, Mali WP, Witkamp TD, Vincken KL, Geerlings MI; SMART Study Group. Location and progression of cerebral small-vessel disease and atrophy, and depressive symptom profiles: the Second Manifestations of ARterial disease (SMART)-Medea study. *Psychol Med*. 2012;42:359-70. doi: 10.1017/S0033291711001383.
 15. Hollocks MJ, Lawrence AJ, Brookes RL, Barrick TR, Morris RG, Husain M, Markus HS. Differential relationships between apathy and depression with white matter microstructural changes and functional outcomes. *Brain*. 2015;138:3803-15. doi: 10.1093/brain/awv304.
 16. Lisiecka-Ford DM, Tozer DJ, Morris RG, Lawrence AJ, Barrick TR, Markus HS. Involvement of the reward network is associated with apathy in cerebral small vessel disease. *J Affect Disord*. 2018;232:116-121. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.006.
 17. Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, Morris RG, Markus HS. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS One*. 2017;12:e0176943. doi: 10.1371/journal.pone.0176943.
 18. Lopez O, Claassen D, Boller F. Alzheimer's disease, cerebral amyloid angiopathy, and dementia of acute onset. *Aging*. 1991;3:171-5. doi: 10.1007/BF03323998.
 19. Radhakrishnan R, Dawith R, Mitchell R, Boston A, Howard P. Neuropsychiatric patterns in cerebral amyloid angiopathy and psychiatric presentations in old age: a short report. *J Geriatr Care Res*. 2020; 7:17-22.
 20. Le Heron C, Manohar S, Plant O, Muhammed K, Griffanti L, Nemeth A, Douaud G, Markus HS, Husain M. Dysfunctional effort-based decision-making underlies apathy in genetic cerebral small vessel disease. *Brain*. 2018;141:3193-210. doi: 10.1093/brain/awy257.
 21. Jouvent E, Reyes S, Mangin JF, Roca P, Perrot M, Thyreau B, Hervé D, Dichgans M, Chabriat H. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL. A sulcal-based morphometry study. *Neurology*. 2011;76:1472-7. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821810a4.
 22. Jouvent E, Reyes S, De Guio F, Chabriat H. Reaction Time is a Marker of Early Cognitive and Behavioral Alterations in Pure Cerebral Small Vessel Disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:413-9. doi: 10.3233/JAD-150083.
 23. Noh SM, Chung SJ, Kim KK, Kang DW, Lim YM, Kwon SU, Kim JS. Emotional disturbance in CADASIL: its impact on quality of life and caregiver burden. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37:188-94. doi: 10.1159/000357798.
 24. Park JH, Jeon BH, Lee JS, Newhouse PA, Taylor WD, Boyd BD, et al. CADASIL as a Useful Medical Model and Genetic Form of Vascular Depression. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2017;25:719-27. doi: 10.1016/j.jagp.2017.03.013.
 25. Valenti R, Pescini F, Antonini S, Castellini G, Poggesi A, Bianchi S, et al. Major depression and bipolar disorders in CADASIL: a study using the DSM-IV semi-structured interview. *Acta Neurol Scand*. 2011 ;124:390-5. doi: 10.1111/j.1600-0404.2011.01512.x.
 26. Filley CM, Thompson LL, Sze CI, Simon JA, Paskavitz JF, Kleinschmidt-DeMasters BK. White matter dementia in CADASIL. *J Neurol Sci*. 1999;163:163-7. doi: 10.1016/s0022-510x(99)00038-6.
 27. Harris JG, Filley CM. CADASIL: neuropsychological findings in three generations of an affected family. *J Int Neuropsychol Soc*. 2001;7:768-74. doi: 10.1017/s135561770176612x.
 28. Reyes S, Viswanathan A, Godin O, Dufouil C, Benisty S, Hernandez K, et al. Apathy: a major symptom in CADASIL. *Neurology*. 2009;72:905-10. doi: 10.1212/01.wnl.0000344166.03470.f8.
 29. Staniloiu A, Woermann FG, Markowitsch HJ. Impairments in Episodic-Autobiographical Memory and Emotional and Social Information Processing in CADASIL during Mid-Adulthood. *Front Behav Neurosci*. 2014;8:227. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00227.
 30. Park S, Park B, Koh MK, Joo YH. Case report: bipolar disorder as the first manifestation of CADASIL. *BMC Psychiatry*. 2014;14:175. doi: 10.1186/1471-244X-14-175.
 31. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res*. 1991;38:143-62. doi: 10.1016/0165-1781(91)90040-v.
 32. Tenente JA. Apatia na esclerose múltipla. [Dissertação de mestrado]. Coimbra: Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra; 2005.