

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**JULIO CESAR VASCONCELOS DA SILVA**

ESTUDO DA COGNIÇÃO E DO COMPORTAMENTO EM CORRELAÇÃO COM  
NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM ARTERIOPATIA CEREBRAL  
AUTOSSÔMICA DOMINANTE COM INFARTOS SUBCORTICAIS E  
LEUCOENCEFALOPATIA (CADASIL): Seguimento de oito anos

RIO DE JANEIRO

2017

JULIO CESAR VASCONCELOS DA SILVA

ESTUDO DA COGNIÇÃO E DO COMPORTAMENTO EM CORRELAÇÃO  
COM NEUROIMAGEM EM PACIENTES COM ARTERIOPATIA CEREBRAL  
AUTOSSÔMICA DOMINANTE COM INFARTOS SUBCORTICAIS E  
LEUCOENCEFALOPATIA (CADASIL): Seguimento de oito anos

Tese de Doutorado apresentada ao Programa  
de Pós-Graduação em Psiquiatria e Saúde  
Mental (PROPSAM) do IPUB/UFRJ como  
requisito para obtenção do título de Doutor em  
Saúde Mental

Orientador: Prof. Dr. Elias Engelhardt

Rio de Janeiro, RJ - Brasil

2017



## DEDICATÓRIA

À minha amada mãe Regina Dalva Vasconcelos da Silva (*in memoriam*), sem a qual este trabalho não seria possível, agradeço por ter me tornado uma pessoa melhor. Espero ter cumprido a minha promessa.

À minha filha Iris, pelo amor incondicional que me motiva a enfrentar qualquer obstáculo.

À minha esposa Patrícia, pelo apoio e incentivo incondicional. Obrigado por fazer parte da minha vida. Divido esse trabalho com você.

## AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, sem os quais este trabalho não seria possível, agradeço incondicionalmente a disponibilidade e, principalmente, o aprendizado proporcionado.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Eliaz Engelhardt, meus profundos agradecimentos pela confiança, generosidade, paciência e incentivo que certamente levarei como exemplo de profissional para a minha trajetória acadêmica.

À Prof.<sup>a</sup> Dra. Elisabeth Tournier-Lasserve e toda sua equipe, pela atenção e assistência na realização dos exames genéticos.

A Prof. Dr. Jerson Laks, pela generosidade, amizade e incentivo.

Ao Dr. Emerson Leandro Gasparetto, pelo consentimento para realização e análise dos exames de ressonância magnética.

À Gustavo Tukamoto, pela atenção e disponibilidade no processamento das imagens de Ressonância Magnética.

Aos Drs. Felipe Kenji Sudo e Gilberto Souza Alves, pela parceria, amizade e aprendizado.

Ao grupo de pesquisa, Dr. Carlos Eduardo Oliveira Alves, Letice Ericeira-Valente, Dr. Chan Tiel, Dra. Maria Elisa Oliveira Lanna, pela parceria e aprendizado.

À Adriano da Silva, Tecnologista em Saúde Pública – Bibliotecário do Núcleo de Documentação e Informação Cecilia Minayo (NID) pela amizade e assistência prestada.

Ao Dr. Cosme Marcelo Furtado Passos da Silva e Dra. Raquel de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira, pela orientação e auxílio das informações estatísticas.

SILVA, Julio Cesar Vasconcelos da. **Estudo da cognição e do comportamento em correlação com neuroimagem em pacientes com arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL):** Seguimento de oito anos. Rio de Janeiro, 2017. Tese (Doutorado em Saúde Mental) - Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

## RESUMO

CADASIL é a sigla inglesa para *Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy*. Trata-se de uma arteriopatia cerebral associada à mutação do gene *Notch3*, localizado no cromossomo 19. Os fatores precipitantes de declínio cognitivo na CADASIL permanecem desconhecidos e a relação das alterações clínicas com os achados de neuroimagem ainda não está bem elucidada. O presente trabalho descreve uma série de casos de uma família com diagnóstico genético confirmado para CADASIL com o objetivo de avaliar os aspectos cognitivos e comportamentais (neuropsiquiátricos) e suas associações com evidências de perda de integridade da substância branca à neuroimagem. Foi realizada a comparação de dados de avaliação neuropsicológica, comportamental, funcional e de neuroimagem, ao longo de oito anos de seguimento. Os achados da avaliação neuropsicológica indicaram alterações em diversos domínios em comparação com a linha de base, tais como: atenção, memória, linguagem, praxia e principalmente funções executivas. Estes resultados, acompanhados de status funcional globalmente preservado, sugeriram o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve Vascular (CCLV) amnésico de múltiplos domínios. A avaliação da neuroimagem, que incluiu métodos visuais e de volumetria, não revelou progressão significativa das lesões da substância branca. Alterações de humor, sobretudo depressão e ansiedade, também estiveram presentes. Estes achados abrem margem para algumas hipóteses que poderiam explicar o declínio cognitivo sem piora das lesões da substância branca: 1) o comprometimento sutil da substância branca pode não ser detectado à neuroimagem estrutural convencional; 2) poderia ocorrer alteração da espessura cortical por atrofia decorrente de desnervação e de degeneração retrógrada, com modificações de microcircuitos corticais e conseqüentemente da função cortical; 3) alterações neuropsiquiátricas podem contribuir para piora no desempenho cognitivo; 4) déficits cognitivos podem anteceder alterações à neuroimagem estrutural. Conclui-se que o acompanhamento clínico dos sujeitos com CADASIL, incluindo testagem neuropsicológica, pode indicar sinais de progressão do quadro, mesmo quando não há alterações detectáveis à neuroimagem nas sequências convencionais.

Palavras-Chave: CADASIL, Neuropsicologia; Acidente Vascular Cerebral; Transtornos Cognitivos; Neuroimagem; Genética.

SILVA, Julio Cesar Vasconcelos da. **Estudo da cognição e do comportamento em correlação com neuroimagem em pacientes com arteriopatía cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL):** Seguimento de oito anos. Rio de Janeiro, 2017. Tese (Doutorado em Saúde Mental) - Instituto de Psiquiatria, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2017.

## ABSTRACT

CADASIL is the acronym for Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. It consists in a cerebral arteriopathy resulting from mutation in the *Notch3* gene, located on chromosome 19. The factors associated with the onset of the cognitive decline in CADASIL remain unknown and the relationship between its clinical and neuroimaging features has not been fully elucidated. The present work describes a series of cases of a family with genetically confirmed diagnosis for CADASIL, in order to highlight the cognitive and behavioral (neuropsychiatric) aspects of the disorder and their correlations with the loss of white matter integrity on neuroimaging. Comparisons of neuropsychological, behavioral, functional and neuroimaging data were performed over eight years of follow-up. The neuropsychological evaluation showed changes from baseline in several domains, such as: attention, memory, language, praxis and mainly executive functions. This finding, accompanied by a globally preserved functional state, suggested the diagnosis of amnesic multiple-domain Vascular Mild Cognitive Impairment (VaMCI). Neuroimaging analysis, which included both visual and volumetric methods, did not reveal a significant progression of the apparent lesions of the cerebral white matter present at baseline. Mood changes, especially depression and anxiety, were also present. These findings open the door to some hypotheses that could explain cognitive decline without significant impairment of white matter lesions: 1) subtle white matter impairment may not be detected on structural neuroimaging conventional; 2) cortical thickness changes due to atrophy following denervation and retrograde degeneration may modify cortical microcircuits and consequently the cortical function; 3) neuropsychiatric symptoms may contribute to poor cognitive performances; 4) cognitive deficits may precede changes in structural neuroimaging. In conclusion, the authors suggest that the clinical follow-up of patients with CADASIL, including neuropsychological assessments, may allow the identification of signs of progression of the disorder, even when changes in neuroimaging are not detected in the conventional sequences.

Keywords: CADASIL, Neuropsychology; Stroke; Cognitive Disorders; Neuroimaging; Genetics.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Localização citogenética do braço curto do cromossoma 19 na posição 12 e 13.....	18
<b>Figura 2</b> - Heredograma da família afetada por CADASIL.....	34
<b>Figura 3</b> - Biópsia de tecido epitelial do caso II-9 apontando presença de GOM.....	54
<b>Figura 4</b> - RM na sequência FLAIR do caso II-1 realizada em 2008.....	55
<b>Figura 5</b> - Exames de imagens de 4 pacientes realizados em 2008 e 2014.....	71

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> -Escala de triagem para análise genética de CADASIL .....	27
<b>Tabela 2</b> -Períodos correspondentes as etapas do estudo.....	38
<b>Tabela 3</b> - Média e Desvio Padrão dos Casos e Controles.....	49
<b>Tabela 4</b> - Resultados Gerais da Avaliação Neuropsicológica.....	61
<b>Tabela 5</b> - Avaliação Funcional e Neuropsiquiátrica.....	69
<b>Tabela 6</b> - Cálculo do volume das cargas de lesão em substância branca realizado nos períodos de 2008 e 2014.....	69

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Estudos de Relatos de casos publicados no Brasil.....	31
<b>Quadro 2</b> - Critérios para diagnóstico de demência vascular.....	32
<b>Quadro 3</b> - Dados da amostra de acordo com a idade e escolaridade.....	36
<b>Quadro 4</b> - Casos na família com história de CADASIL.....	50

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADDTC	<i>Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers</i>
AIT	Acidente Isquêmico Transitório
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVD	Atividade de vida diária
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CADASIL	<i>Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy</i>
CCLV	Comprometimento Cognitivo Leve Vascular
CCVND	Comprometimento Cognitivo Vascular não-demência
CCV	Comprometimento Cognitivo Vascular
CDR	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CERAD	<i>Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.</i>
CID-10	Classificação Internacional de Doenças (10ª edição)
CLOX	Tarefa executiva do desenho do relógio
cM	Centimorgans
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 4ª edição
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i>
DV	Demência Vascular
DVIS	Demência Vascular Isquêmica Subcortical
DVS	Demência Vascular Subcortical
EVP	Efeitos de Volume Parcial
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging</i>
GOM	<i>Granular Osmiophilic Material</i>
Kb	Kilo Bases
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
NINDS-AIREN	<i>National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke</i>
NOTCH 3	<i>Neurogenic locus notch homolog protein 3</i>
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
NPI	Inventário Neuropsiquiátrico
RM	Ressonância Magnética
SD-OCT	<i>Spectral Domain Optical Coherence Tomography</i>

SNC	Sistema Nervoso Central
TC	Tomografia Computadorizada
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMT	<i>Trail Making Test</i>
VAS-COG	<i>The International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>	<b>15</b>
<b>1.1</b>	<b>Histórico</b>	<b>16</b>
<b>1.2</b>	<b>Epidemiologia</b>	<b>17</b>
<b>1.3</b>	<b>Etiologia</b>	<b>18</b>
<b>1.4</b>	<b>Aspectos clínicos</b>	<b>19</b>
<b>1.4.1</b>	Enxaqueca	20
<b>1.4.2</b>	Déficits cognitivos	20
<b>1.4.3</b>	Transtornos psiquiátricos	21
<b>1.4.4</b>	Demência	23
<b>1.4.5</b>	Epilepsia	23
<b>1.4.6</b>	Encefalopatia aguda	23
<b>1.4.7</b>	Doença cardiovascular	23
<b>1.4.8</b>	Neuropatia periférica	24
<b>1.4.9</b>	Anomalias oculares	24
<b>2</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>25</b>
<b>2.1</b>	<b>Neuroimagem</b>	<b>25</b>
<b>2.2</b>	<b>Biópsia Cutânea</b>	<b>26</b>
<b>2.3</b>	<b>Testagem Genética</b>	<b>26</b>
<b>3</b>	<b>TRATAMENTO E PROGNÓSTICO</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>RELEVÂNCIA</b>	<b>30</b>
<b>5</b>	<b>HIPÓTESE</b>	<b>33</b>
<b>6</b>	<b>OBJETIVOS</b>	<b>33</b>
<b>7</b>	<b>MÉTODOS</b>	<b>34</b>
<b>7.1</b>	<b>Casos Controle</b>	<b>35</b>
<b>7.2</b>	<b>Questões éticas</b>	<b>35</b>
<b>7.3</b>	<b>Seleção e Características da amostra</b>	<b>35</b>
<b>7.4</b>	<b>Características demográficas</b>	<b>36</b>
<b>7.5</b>	<b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b>	<b>37</b>
<b>7.6</b>	<b>Etapas e Procedimentos</b>	<b>37</b>
<b>7.7</b>	<b>Avaliação Neuropsicológica</b>	<b>38</b>
<b>7.7.1</b>	Descrição e finalidade dos testes: CERAD e complementares	39
<b>7.7.2</b>	Descrição dos Testes Complementares	41
<b>7.8</b>	<b>Avaliação Funcional e Neuropsiquiátrica</b>	<b>44</b>
<b>7.8.1</b>	Descrição dos Testes de Avaliação Funcional e Neuropsiquiátrica	44
<b>7.9</b>	<b>Neuroimagem</b>	<b>47</b>
<b>7.9.1</b>	Aquisição de imagens	48
<b>7.9.2</b>	Pós-processamento de imagens	48
<b>8</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>49</b>
<b>8.1</b>	<b>Confirmação genética</b>	<b>49</b>
<b>8.2</b>	<b>Perfil do grupo controle</b>	<b>49</b>
<b>8.3</b>	<b>Descrição da história clínica familiar</b>	<b>49</b>
<b>8.4</b>	<b>História Clínica dos Familiares da 2ª Geração com diagnóstico sugestivo de CADASIL</b>	<b>50</b>
<b>8.5</b>	<b>História Clínica dos Familiares que fazem parte do estudo</b>	<b>55</b>
<b>8.6</b>	<b>Análise da avaliação neuropsicológica das quatro etapas</b>	<b>62</b>
<b>9</b>	<b>RESULTADOS DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E NEUROPSIQUIÁTRICA</b>	<b>67</b>
<b>9.1</b>	<b>Risco e Estadiamento</b>	<b>67</b>
<b>10</b>	<b>ACHADOS DE NEUROIMAGEM</b>	<b>69</b>

<b>11</b>	<b>DISCUSSÃO</b>	<b>72</b>
<b>12</b>	<b>CONCLUSÕES</b>	<b>83</b>
<b>12.1</b>	<b>Achados clínicos</b>	<b>83</b>
<b>12.2</b>	<b>Desempenho Cognitivo</b>	<b>83</b>
<b>12.3</b>	<b>Avaliação Neuropsiquiátrica</b>	<b>84</b>
<b>12.4</b>	<b>Correlação entre achados de imagem e déficits cognitivos.</b>	<b>84</b>
<b>12.5</b>	<b>Limitações</b>	<b>84</b>
<b>12.6</b>	<b>Contribuições</b>	<b>85</b>
<b>13</b>	<b>REFERÊNCIAS</b>	<b>86</b>
	<b>APÊNDICES</b>	<b>95</b>
	<b>ANEXOS</b>	<b>108</b>

## 1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL), é a causa genética mais frequente de infartos cerebrais e constitui um modelo importante de estudo de demências vasculares subcorticais. Sua incidência é precoce (3ª ou 4ª década de vida) ocasionando infartos isquêmicos subcorticais recorrentes, geralmente acompanhados por quadros de enxaqueca com ou sem aura, déficits cognitivos, transtornos neuropsiquiátricos, progredindo para demência e morte prematura<sup>1</sup>.

Caracteriza-se, do ponto de vista anátomo-patológico, por uma microangiopatia subcortical, com presença à microscopia eletrônica de material granular osmiofílico (*Granular Osmiophilic Material* - GOM) que podem ser encontrado tanto no encéfalo como em arteríolas da pele, músculo, retina, coronárias<sup>2</sup>. Além do teste genético para *Notch3* (padrão ouro) e biópsia cutânea, exame de Ressonância Magnética (RM) é essencial ao revelar áreas de hipointensidade em T1 e áreas de hiperintensidade em T2 e *Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging* (FLAIR), concentradas principalmente na substância branca subcortical, caracterizada por infartos lacunares e leucoencefalopatia periventricular. Não há atualmente um tratamento específico para esta doença.

O campo da neurogenética tem se destacado nos últimos anos contribuindo para a identificação de uma variedade de doenças neurológicas, dentre elas as doenças cerebrovasculares. Estudos epidemiológicos têm evidenciado a relação existente entre o componente genético e os acidentes vasculares cerebrais<sup>3</sup>. Uma grande conquista na genética das doenças cerebrovasculares que ocorreu na última década foi a identificação e localização do gene responsável pela CADASIL.

## 1.1 Histórico

O primeiro relato do que hoje se acredita tratar de CADASIL ocorreu em 1955 a partir de um estudo de caso clínico de duas irmãs com “encefalopatia subcortical de Binswanger” de curso progressivo com início na quarta década de vida e manifestações clínicas, tais como: demência, distúrbios da marcha, paralisia pseudobulbar e déficits motores focais. Duas irmãs da mesma geração, com 36 e 43 anos, já haviam falecido após quadro demencial progressivo. Além disso, o genitor sofreu um Acidente Vascular Cerebral (AVC) aos 51 anos vindo a óbito em decorrência de infarto agudo do miocárdio<sup>4</sup>.

Sourander e Walinder<sup>5</sup>, descreveram cinco indivíduos pertencentes a três gerações de uma família sueca. O quadro clínico era constituído por doença neuropsiquiátrica associada a sintomas piramidais, bulbares e cerebelares. Acometia indivíduos de ambos os sexos com início dos sintomas na terceira década de vida. O padrão de herança era compatível com transmissão autossômica dominante. A necropsia revelou presença de pequenos infartos na substância branca e ponte, decorrentes de doença oclusiva de pequenas artérias cerebrais e leptomeninges. Essa condição clínica recebeu a denominação de “demência por infartos múltiplos”.

A partir desses achados, outras famílias foram relatadas com história clínica semelhante. Ou seja, média de idade para surgimento dos sintomas entre 39 e 57 anos, manifestações clínicas acarretando distúrbios motores, sensoriais e sensitivos, transitórios ou definitivos, e fase tardia marcada por demência, disartria, disfasia, espasticidade e incontinência urinária. O modo de transmissão de todos os casos era autossômico dominante e os achados neuropatológicos semelhantes aos estudos anteriores. Portanto, de 1977 até 1991 vários nomes surgiram para o que hoje designamos CADASIL:

- ✓ Encefalopatia vascular familiar crônica<sup>6</sup>.
- ✓ Demência hereditária associada a multi-infarto<sup>7</sup>.
- ✓ Síndrome Autossômica Dominante com episódios tipo Acidente Vascular Encefálico (AVE) e leucoencefalopatia<sup>8</sup>.
- ✓ Demência subcortical familiar com leucoencefalopatia arteriopática<sup>9</sup>.
- ✓ Doença familiar com infartos isquêmicos subcorticais, demência e leucoencefalopatia<sup>10</sup>.

- ✓ Demência familiar lentamente progressiva com acidentes vasculares encefálicos recorrentes e tomografia de crânio mostrando presença de substância branca hipodensa<sup>11</sup>.
- ✓ Leucoencefalopatia autossômica dominante familiar com infartos isquêmicos subcorticais<sup>12</sup>.

Somente em 1993, Tournier-Lasserre et al. introduziram o acrônimo CADASIL para uma forma autossômica dominante com infartos isquêmicos subcorticais<sup>2</sup>. Com o avanço dos estudos, Joutel et al. (1996)<sup>13</sup> detectaram a mutação no gene *Notch3* (chr19p13) no cromossoma 19 e começaram a definir as características clínicas, radiológicas e genéticas. Atualmente esta equipe integra um grupo de pesquisas sobre CADASIL no Hospital Lariboisière\* em Paris.

## 1.2 Epidemiologia

Nos países ocidentais, AVC é uma das causas mais comuns de morte. São raros em indivíduos com <50 anos de idade (ocorrência anual de 10,8 / 100.000)<sup>14</sup>.

A CADASIL tem sido relatada em todo o mundo e em todos os grupos étnicos. No entanto, não há estudos que apontem uma exata incidência e prevalência. A maioria das famílias portadoras da mutação *Notch3* é de países da Europa Ocidental (Finlândia, Alemanha, França, Itália, Espanha e Reino Unido). No Reino Unido, a prevalência foi estimada em pelo menos 1/100.000 habitantes. No oeste da Escócia, a prevalência de CADASIL com diagnóstico definitivo com base em números da população do censo nacional de 2002 foi de 1.98/100.000 habitantes, e pacientes com história familiar foi de 4,14/100.000 habitantes<sup>15,16,17</sup>. Estes valores são idênticos aos da Finlândia, onde a prevalência de pacientes geneticamente confirmados é de aproximadamente 2/100.000 habitantes e, quando baseado na história da família, é de 4/100.000 (30 famílias, mais de 200 pacientes)<sup>18</sup>. A mutação predominante é a p.Arg133Cys (c.397C> T), datada de final do ano 1600 e início de 1700<sup>19</sup>. Na ilha de Gran Canaria, a prevalência de CADASIL é 14/100.000 com a mutação dominante p.Arg207Cys (c.619C> T).

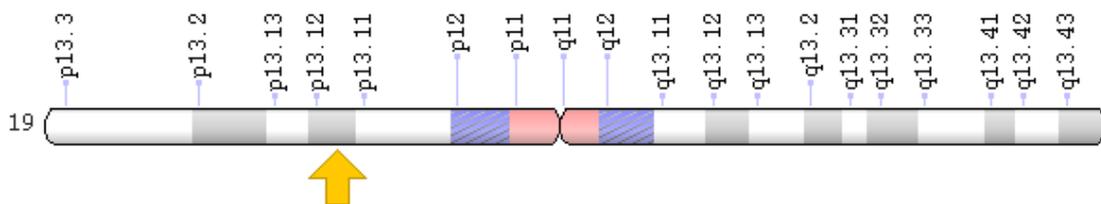
---

\* Unidade funcional: Genética das afecções vasculares. Pesquisadora responsável: Elisabeth Tournier-Lasserre. Equipe: Dominique Chiarasini; Anne Joutel; Florence Marchelli; Florence Riant; Manuèle Ruas Benzaken

### 1.3 Etiologia

Através de um estudo com duas grandes famílias francesas, Tournier-Lasserve et al. (1993)<sup>2</sup>, observaram que o gene responsável por CADASIL poderia estar localizado no cromossomo 19q12 no intervalo de 14-cM entre D19S221 e D19S222.

Com o avanço das pesquisas, o intervalo de 14-cM posteriormente foi sendo reduzido para 12-cM no cromossomo 19p entre D19S221 e D19S215<sup>20</sup>; 8-cM<sup>21</sup> e finalmente para 2-cM entre D19S226 e D19S199<sup>22</sup>. Tomando por base este intervalo, Joutel et al. (1996)<sup>13</sup>, identificaram marcadores polimórficos e a partir de um estudo envolvendo 199 indivíduos pertencentes a diversas famílias conseguiram reduzir para cerca de 800 Kb o intervalo crítico que provavelmente estaria localizado o gene para CADASIL, agora na posição 19p13.12. Entre os 12 novos genes desta região, existia um que apresentava forte homologia com a região 5, codificadora do gene *Notch3* em camundongos. Chegaram a conclusão de que o homólogo humano do gene *Notch3*, de fato, localizava-se em região crítica de 800 Kb. Desta forma, o gene *Notch3* tornou-se um forte candidato para CADASIL (Figura 1).



Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4854> acessado em 24/06/2016.

**Figura 1. Localização citogenética do braço curto do cromossoma 19 na posição 12 e 13**

## 1.4 Aspectos clínicos

Caracteriza-se por insultos isquêmicos subcorticais recorrentes na ausência de hipertensão, começando na idade adulta média e conduzindo alguns pacientes à demência. Sintomas iniciais envolvem Acidente Isquêmico Transitório (AIT) ou Acidente Vascular Encefálico (AVE) em 70-85%, déficits cognitivos (60%), enxaqueca (30-45%), demência (30%), psicose ou depressão (20-30%), e epilepsia (10%)<sup>27</sup>.

Frequentemente incide com infartos lacunares silenciosos e mudanças na substância branca na terceira década de vida; o comprometimento cognitivo surge e progride nos dez anos seguintes. Distúrbios psiquiátricos e demência tornam-se aparentes após vinte anos, a morte ocorrendo frequentemente entre a sexta e sétima década de vida<sup>24</sup>. Encontram-se presentes síndromes lacunares clássicas, tais como: comprometimento motor ou déficit sensitivo isolado de um hemicorpo, hemiparesia atáxica com disartria. Sinais neurológicos “corticais”, observados com menor frequência, incluem afasia e perda parcial ou completa da visão (hemianopsia).

Vérin et al.(1995)<sup>25</sup> propõem três estágios clínico-radiológicos que resume a história natural da doença:

✓ Estágio I: em geral dos 20 aos 40 anos de idade, é caracterizado por enxaqueca com ou sem aura e RM de crânio mostrando lesões bem delimitadas da substância branca.

✓ Estágio II: entre os 40 e 60 anos, caracterizado por AIT e AVE isquêmicos ocasionando distúrbios motores, sensitivos, sensoriais e cognitivos, acompanhados ou não de alterações psiquiátricas. A RM evidencia lesões coalescentes da substância branca e bem definida dos núcleos da base.

✓ Estágio III: ocorre, em geral, após os 60 anos de idade, sendo caracterizado por demência subcortical com sinais pseudobulbares caracterizados por disartria, disfagia e labilidade emocional. Em alguns casos, pode-se encontrar ainda abulia, mutismo e acinesia. Imagem de RM sinaliza leucoencefalopatia difusa e múltiplos infartos dos núcleos da base.

Alguns indivíduos, mesmo com a mutação genética, podem apresentar-se assintomáticos ou mesmo apresentar sintomas ou síndromes isolados - enxaqueca com aura, crises epiléticas, AIT, paralisia pseudobulbar, depressão e ansiedade.

Estudos sugerem que o sexo masculino está associado a um maior número de infartos lacunares e uma idade de início precoce de invalidez ou morte<sup>26</sup>. As razões para este fato são mal compreendidas, apesar do papel dos hormônios sexuais ter sido aventado<sup>27</sup>. Estudos em modelos experimentais demonstraram efeitos favoráveis do estrogênio sobre o fluxo sanguíneo cerebral, apresentando tolerância isquêmica<sup>28, 29, 30</sup>.

#### **1.4.1 Enxaqueca**

É o sintoma mais prevalente da doença. Sua frequência varia consideravelmente entre as famílias afetadas. Em uma análise de 45 pacientes pertencentes a sete famílias com CADASIL, 22% apresentavam enxaqueca com aura<sup>31</sup>. Por outro lado, no estudo de uma família italiana realizado por Sabbadini et al. (1995)<sup>32</sup> nenhum dos membros apresentava este sintoma. As primeiras crises

podem surgir antes dos 20 anos de idade, ou seja, antes da idade de início habitual das lesões observadas nos exames de RM. Desmond et al. (1999)<sup>16</sup>, investigaram 105 indivíduos com CADASIL e verificaram que 42 (40%) apresentavam enxaqueca. Dichgans et al. (2004)<sup>23</sup> traçaram o espectro fenotípico e a história natural da doença em 102 indivíduos afetados de 29 famílias com CADASIL e constataram que 39 indivíduos (38%) tiveram uma história de enxaqueca (média de idade de início 26 anos), que foi classificada como enxaqueca com aura em 87% dos casos.

#### **1.4.2 Déficits Cognitivos**

Ocorre em cerca de 60% dos indivíduos sintomáticos<sup>23</sup>. A ocorrência dos eventos isquêmicos é focal e de intensidade variável, manifestando-se principalmente com prejuízos motores e cognitivos. Quanto a estes últimos, pode-se observar uma perda progressiva nos domínios da memória, atenção, funções executivas e visuo-espaciais.

A localização e a severidade das lesões desempenham um papel determinante na origem do déficit cognitivo. Além disso, podem ser detectadas em alguns pacientes muito tempo antes da ocorrência de infartos ou do estado de demência

propriamente dito, conforme demonstrou uma pesquisa para avaliar o perfil cognitivo com 42 indivíduos entre 35 e 73 anos<sup>33</sup>. As alterações cognitivas encontradas neste estudo em indivíduos com menos de 50 anos de idade envolveram o comprometimento das funções executivas (100%), memória (70%) e atenção (69%), sugerindo que a ocorrência de lesões isquêmicas nos gânglios da base pode ser de importância crucial na progressão da doença. Concluem ainda que não há nenhuma relação entre o número de acidentes isquêmicos e demência.

Existem variações consideráveis do comprometimento cognitivo dentro de todas as faixas etárias acima de 45 anos. Na maioria dos casos, é lentamente progressivo e aos 65 anos dois terços dos casos cursam com demência. Trojano et al. (1998)<sup>34</sup> realizaram um estudo neuropsicológico longitudinal (dois anos) em família italiana com história familiar de CADASIL. Nesta pesquisa, cinco indivíduos assintomáticos apresentavam anormalidades na RM (áreas de hiperintensidade em T2). Sete sujeitos da mesma família, com RM normal, pareados segundo idade e instrução formal, foram selecionados como grupo-controle. Os resultados não mostraram diferenças significativas entre os dois grupos. O desempenho cognitivo daqueles que apresentavam alterações em RM não se deteriorou durante os dois anos de seguimento. Os resultados desta pesquisa sugerem que neste estágio da doença a presença de leucoencefalopatia não implica em prejuízo cognitivo.

### **1.4.3 Transtornos Neuropsiquiátricos**

Embora a expressão clínica da doença seja principalmente neurológica, transtornos psiquiátricos estão presentes e são considerados sintomas cardinais especialmente em pacientes jovens com prevalência que pode variar de 10% a 20%, sendo os transtornos de humor o mais comum<sup>23, 31</sup>.

Um revisão realizada em 2008 a partir da busca de artigos em inglês na base Medline e considerando os descritores “CADASIL, transtornos psiquiátricos e/ou distúrbios psiquiátricos”, um grupo de pesquisadores se propôs a discutir os achados dos transtornos psiquiátricos em estudos sobre CADASIL entre os anos 1993 a 2007<sup>35</sup>. A soma dos estudos resultou em um total de 454 pacientes com CADASIL, onde 154 (34%) atenderam aos critérios para diagnóstico de transtornos psiquiátricos. Os achados apontaram: transtornos de ansiedade 4 (1%), transtornos de ajustamento 25 (6%), personalidade/distúrbios de comportamento (irritabilidade e

agressividade) em 7 (2%) pacientes, transtornos psicóticos e delírios em 7 (2%) pacientes, e droga-dependência ou alcoolismo em 5 (1%) pacientes. Os transtornos do humor foram os mais prevalentes 106 (24%). Dentre eles: depressão maior 93 (21%), mania e transtorno bipolar 9 (2%) e distímia em 4(1%) dos pacientes. Apatia foi relatada em até 41% dos pacientes e parecia associar com a idade, gravidade do quadro demencial. A partir da análise desses dados, os autores chegaram à conclusão de que os transtornos psiquiátricos em CADASIL são mal descritos e categorizados, enquanto a sua prevalência é variável, possivelmente por causa: 1) as avaliações clínicas raramente foram feitas por psiquiatras; 2) os dados muitas vezes foram coletados retrospectivamente; 3) a ausência de aplicação de critérios diagnósticos precisos. Somado a este fato, o número reduzido de participantes pode ser um viés para estes achados. Poucos utilizaram critérios bem definidos. Entre estes, Dichgans et al.(1998)<sup>23</sup> e Buffon et al. (2006)<sup>33</sup> aplicaram os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico DSM-IV; Chabriat et al.(1995)<sup>31</sup> utilizaram os critérios DSM-III-R em um limitado número de casos; Oberstein et al.(2003)<sup>36</sup> optaram pela escala de avaliação para a ansiedade e depressão (*Hospital Anxiety and Depression Scale – Escala de Depressão e Ansiedade*); Leyhe et al. (2005)<sup>37</sup> uma escala alemã (*Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene*), associada a avaliação psiquiátrica e testes neuropsicológicos.

Pesquisas já apontaram uma correlação entre transtornos psiquiátricos e CADASIL devido aos danos dos circuitos córtico- subcorticais<sup>38,39</sup>. Além disso, lesões isquêmicas subcorticais são estimadas como um importante fator de risco para o aparecimento de transtornos de humor<sup>40</sup>. Com base nestes achados, Alexopoulos et al. (1997)<sup>41</sup> levantam a hipótese de "depressão vascular" devido a comorbidade de depressão, doença vascular, fatores de risco vascular e da associação entre lesões isquêmicas com sintomas comportamentais distintos. Defendem ainda que ruptura dos sistemas pré-frontais ou seus caminhos de modulação por lesões únicas ou por um acúmulo de lesões superiores a um limiar são hipoteticamente mecanismos centrais na depressão vascular. Com base neste espectro, o termo descreve um quadro depressivo associado à doença cerebrovascular, de início tardio, com sintomas persistentes, acompanhados de disfunção cognitiva, lentificação psicomotora, maior prejuízo funcional e diminuição da crítica, associados aos fatores de risco para doença vascular e lesões cerebrovasculares difusas ou multifocais em exames de neuroimagem cerebral.

Atualmente, são poucos os estudos que exploram a relação entre distúrbios de humor em CADASIL e a relação destes com as cargas de lesões encontradas em RM.

#### **1.4.4 Demência**

Está presente em aproximadamente um terço dos indivíduos sintomáticos com idade superior a 60 anos. O declínio cognitivo geralmente começa com a deterioração das funções executivas, memória e atenção na fase assintomática e com o comprometimento da velocidade mental e da habilidade visuo-espacial ao longo do tempo. Finalmente, os múltiplos déficits cognitivos em casos mais avançados incluem alterações das funções verbais, visuo-espaciais e memória episódica verbal, características que ajudam a preencher critérios diagnósticos para demência<sup>42</sup>. Esses dados evidenciam que a demência ocorre depois de anos de acúmulo de insultos subcorticais isquêmicos levando a efeitos secundários sobre funções classicamente atribuídas a diferentes regiões corticais. A síndrome demencial, na maioria dos casos avançados, está ainda associada a sinais piramidais, paralisia pseudobulbar, transtornos da marcha ou incontinência urinária<sup>43</sup>.

#### **1.4.5 Epilepsia**

Aproximadamente 10% dos pacientes desenvolvem quadros de epilepsia; a média de idade de início destas crises é de 50 anos. Ocorrem, na maioria das vezes, após o aparecimento de infartos isquêmicos ou demência<sup>23</sup>.

#### **1.4.6 Encefalopatia aguda**

Esses casos foram reportados em alguns doentes associados a confusão, cefaleias, epilepsia e coma e, em alguns casos, podendo mesmo levar à morte<sup>44, 45</sup>.

#### **1.4.7 Doença cardiovascular**

A associação de CADASIL com doença vascular cardíaca é controversa. Oberstein et al. (2003)<sup>46</sup>, estudando uma população holandesa, confirmaram que cerca de 25% dos indivíduos com genotipagem para *Notch 3* apresentavam história

de infarto agudo do miocárdio e/ou alterações patológicas da onda Q no eletrocardiograma. Dessa forma, concluíram que esses indivíduos possuem maior risco de desenvolver cardiopatia isquêmica. Em contrapartida, um estudo de 2006, revela resultados contraditórios. Nos 23 casos estudados, não houve evidência de infarto ou isquemia do miocárdio, distúrbios da condução ou arritmias em comparação com os controles saudáveis <sup>47</sup>.

#### **1.4.8 Neuropatia Periférica**

Na maioria dos casos, são formas assintomáticas. Mas identificam-se sinais de degeneração dos pequenos vasos condicionando sinais de isquemia crônica de baixo grau com hipoxidose secundária e alterações estruturais no músculo esquelético e nos nervos periféricos. É possível encontrar sinais de neuropatia sensoriomotora com sinais axonais e desmielinização <sup>48, 49</sup>.

#### **1.4.9 Anomalias oculares**

As anomalias oculares observadas são sobretudo vasculares, a nível das arteríolas retinianas, conduzindo, no entanto, a perturbações funcionais mínimas contrastando com a gravidade das lesões arteriolares da substância branca cerebral <sup>50</sup>.

Rufa et al.(2004) <sup>51</sup>, descreveram um paciente de 27 anos com CADASIL cujo primeiro sintoma foi perda visual aguda unilateral. Foi diagnosticado com neuropatia não arterítica óptica isquêmica anterior causada por infarto do nervo óptico, resultante do comprometimento vascular local. Este mesmo investigou a função microvascular da cabeça do nervo óptico em cinco indivíduos com CADASIL e concluíram que os parâmetros hemodinâmicos são anormais na camada de fibra nervosa superficial da cabeça do nervo óptico de pacientes, especialmente nos quadrantes temporais do aro neuroretiniana.

## 2 DIAGNÓSTICO

Deve ser considerado em qualquer indivíduo, geralmente na 3ª ou 4ª década de vida, com enxaqueca (com ou sem aura), AVC, AIT, declínio cognitivo transtornos de humor, alterações em imagens de RM (principalmente substância branca) e história familiar de AVC. Nos diagnósticos diferenciais estão incluídas todas as doenças que apresentem semelhanças clínicas e características na RM como, por exemplo: Doença de Binswanger e Esclerose Múltipla.

### 2.1 Neuroimagem

Exames de RM geralmente revelam áreas de hipointensidade em T1 e áreas de hiperintensidade em T2 ou FLAIR (*Fluid-attenuated inversion recovery magnetic resonance imaging*), concentradas principalmente na substância branca caracterizada por infartos lacunares e leucoencefalopatia periventricular que, embora não seja específica para CADASIL, apontam para o diagnóstico no contexto clínico apropriado<sup>52</sup>.

Exames complementares de imagem são extremamente importantes por possibilitar diagnóstico precoce e acompanhamento evolutivo. Praticamente todos os pacientes desenvolvem a enfermidade antes dos 60 anos e podem apresentar alterações em imagem a partir dos 21 anos. Isto levou alguns pesquisadores a estimar que se a RM é normal após os 35 anos, é altamente improvável que a enfermidade se desenvolva<sup>24</sup>.

O'Sullivan et al. (2001)<sup>53</sup> através de um estudo duplo cego compararam RM de 20 indivíduos com CADASIL com o objetivo de identificar e caracterizar as áreas mais relevantes em relação a carga de lesão. O envolvimento da cápsula externa, embora menos específico, foi observado no início da doença e o polo temporal anterior apresentou sensibilidade de 89% e especificidade de 86% para o diagnóstico. Portanto, esses achados podem ser marcadores para o diagnóstico da doença.

Os achados clínicos de CADASIL têm semelhanças com o que é observado na Doença de Binswanger. No entanto, em CADASIL existe uma predominância das lesões em regiões frontais e temporal anterior<sup>54</sup>. Além disso, é caracterizada como

uma lesão acima de 25% da região subcortical e se caracteriza do ponto de vista patológico pelo espessamento das paredes das pequenas artérias com necrose fibrinóide dos vasos de maior calibre do cérebro<sup>55</sup>.

## 2.2 Biópsia cutânea

Além dos achados de imagem, destaca-se também o papel diagnóstico da presença de GOM nos vasos da pele e dos músculos. Esse material é constituído por depósito denso com característica granular e sem filamentos, com tamanho variando de 0,2 a 0,8 mm. Supõe-se que o transporte transendotelial em CADASIL esteja comprometido, afetando a integridade da musculatura lisa dos vasos e levando ao aparecimento desse material. Apesar de altamente específica, têm uma sensibilidade que varia entre os 45 e 90%<sup>56</sup>. Exames histológicos de alguns indivíduos também revelam mitocondriopatia, o que levanta a hipótese de um papel patogênico do gene *Notch3*<sup>57</sup>.

Por se tratar de arteriopatía sistêmica, pode afetar pequenos vasos da pele<sup>58</sup>, do músculo<sup>59</sup>, da retina<sup>60</sup> e coronárias<sup>61</sup>. Contudo, a forma mais severa afeta o encéfalo, onde são encontradas lesões vasculares específicas, predominantemente na substância branca e núcleos da base.

O processo fisiopatológico depende principalmente de algumas características específicas da angioarquitetura cerebral e dos padrões de circulação. Graves distúrbios hemodinâmicos podem ser secundários a destruição da camada muscular das artérias, achado característico de CADASIL. A musculatura lisa dos vasos exerce um papel essencial na manutenção da pressão de perfusão e da autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral, especialmente nas áreas irrigadas pelas pequenas artérias cerebrais perfurantes<sup>62</sup>.

## 2.3 Testagem Genética

A testagem genética continua sendo o “padrão ouro” para o diagnóstico onde aproximadamente 90% das mutações são detectadas nos exons<sup>\*\*</sup> 2-6 do gene *Notch3*<sup>2</sup>. Por outro lado, é dispendiosa e demorada. Além disso, deve-se considerar

---

\*\* Fragmento de DNA de um gene eucarioto.

o sofrimento emocional de pacientes e seus familiares relacionados com o desempenho de um teste genético para uma doença autossômica dominante; o tempo até que o resultado seja obtido pode ser muito longo, e a negatividade do teste não exclui a presença de outras doenças hereditárias. Com base nestes argumentos, um estudo propôs a construção de uma ferramenta de triagem pré-genética a ser aplicada na prática clínica<sup>63</sup>. (Tabela 1)

**Tabela 1. Escala de triagem para análise genética de CADASIL.**

Enxaqueca	1
Enxaqueca com aura	3
AIT ou AVC	1
AIT/AVC início $\leq$ 50 anos	2
Transtornos Psiquiátricos	1
Déficit Cognitivo / Demência	3
Leucoencefalopatia	3
Leucoencefalopatia estendida ao Lobo Temporal	1
Leucoencefalopatia estendida à capsula externa	5
Infartos Subcorticais	2
História familiar* em pelo menos 1 geração	1
História familiar* em pelo menos 2 geração	2

A pontuação total (que varia de 0 a 25) é obtida através da soma da pontuação atribuída a cada variável. A pontuação total  $\geq 15$  é preditiva de diagnóstico CADASIL. \* Pelo menos um dos distúrbios típicos (dor de cabeça, ataque isquêmico transitório / curso, declínio cognitivo, distúrbios psiquiátricos). Fonte: Pescini, F. et al. (2012)<sup>63</sup>

Trata-se de uma ferramenta de triagem simples e suficientemente precisa para selecionar pacientes com uma alta probabilidade de serem afetados pela doença e, se for o caso, submetidos ao teste genético. A escala preliminar foi criada para atribuir pontuações ponderadas para características de doença comuns com base em suas frequências obtidas em uma análise agrupada de séries internacionais selecionadas de CADASIL. Pode ser aplicável mesmo em pacientes nos quais a história familiar é negativa ou não disponível. Foi realizado em três fases. Na primeira fase, os pesquisadores realizaram uma análise conjunta da série selecionada de CADASIL (61 pacientes *Notch 3*-positivo) para derivar dados a serem utilizados na criação de uma escala preliminar. Na segunda fase a escala foi aplicada em 54 pacientes *Notch3*-negativo (nenhuma mutação patogênica entre os exons 2-23 do gene *Notch*). Na terceira fase, com o objetivo de melhorar a precisão, desenvolveram um algoritmo de otimização (escala hoc) para detectar a escala definitiva em um terceiro grupo de 39 doentes afetados por doença de pequenos

vasos esporádica. Os resultados apontaram um ponto de corte com uma sensibilidade de 96,7% e especificidade de 74,2% para CADASIL.

O estudo aponta algumas limitações. A primeira delas reside no fato de que as manifestações clínicas e radiológicas de CADASIL são, em certa medida, dependentes da idade. Diante disso, pode-se argumentar que a exatidão da escala poderia ser menor em pacientes mais jovens. Em segundo lugar, o estudo considerou pacientes *Notch3*-negativos aqueles nos quais nenhuma mutação patogênica foi encontrada em exons 2-23, sem analisar os restantes exons (1 e 24-33). Atualmente algumas mutações já foram relatadas nos exons 24 e 25 em pacientes com doença de pequenos vasos cerebrais, mas na ausência de depósitos GOM<sup>64</sup>.

Nannucci et al. (2014)<sup>65</sup> chamam atenção para um crescente número de pacientes com alta suspeita de doença de pequenos vasos cerebrais com padrão de herança autossômico dominante e fenótipo muito semelhante ao de CADASIL, porém sem mutações do *Notch3*. Estes mesmos pesquisadores conduziram uma pesquisa envolvendo 117 indivíduos com suspeita de CADASIL onde a escala permitiu enquadrar, dentro do grupo de pacientes *Notch3*-negativo, um subgrupo com um fenótipo muito próximo da doença. Os pacientes apresentavam exames de imagem e características clínicas (fatores de risco e história familiar de AIT, AVC, enxaqueca, déficits cognitivos, distúrbios psiquiátricos e convulsões) compatíveis com a doença. Todos realizaram análise genética para *Notch3* (exons 2-23 investigados) e apenas 25 (21%) confirmaram o diagnóstico. Dos 92 restantes, 24 foram excluídos por não apresentarem informações clínicas complementares. Portanto a escala foi aplicada em 68 pacientes *Notch3*-negativo os quais 34 (50%) obtiveram escore de escala CADASIL maior que 14. Estes achados sugerem uma variabilidade fenotípica da doença e reforça a necessidade de uma análise genética que não fique restrita aos exons 2-23.

### 3 TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

Atualmente não existe tratamento específico para CADASIL. Alguns pacientes fazem uso de antiagregantes plaquetários como ácido acetilsalicílico 250 ou de 500 mg ao dia. No entanto, as pesquisas apontam para o cuidado de se administrar este medicamento como medida preventiva pelo risco de hemorragia intracraniana<sup>66</sup>. Recomenda-se o controle de fatores de risco como hipertensão, diabetes, dislipidemia, tabagismo, alcoolismo e hiper-homocisteinemia.

O uso de acetazolamida poderia contribuir para melhorar a perfusão cerebral, mas ainda é incerto se este medicamento atua como fator protetor do SNC<sup>67</sup>.

Medicamentos colinérgicos são úteis na Demência Vasculare (DV). Mesulam et al.(2003)<sup>68</sup> estudaram o cérebro de um paciente de 36 anos de idade e demonstraram que o déficit colinérgico cortical exclusivamente atribuível aos pequenos infartos subcorticais estava presente mesmo na ausência de patologia sugestiva de demência do tipo Alzheimer.

Uma pesquisa multicêntrica avaliou os efeitos de donepezila (inibidor da enzima colinesterase) em pacientes com CADASIL. Os resultados demonstraram que esta droga não possui eficácia terapêutica sobre as funções cognitivas globais em pacientes com CADASIL. Contudo, ocorreu resposta em certos testes neuropsicológicos de disfunção executiva como, por exemplo: *Trail Making Test A e B* (TMT A e B – Teste das Trilhas)<sup>69</sup>.

Medicamentos antidepressivos, neurolépticos, estabilizadores de humor, hipnóticos e ansiolíticos podem ser recomendados para DV. Entretanto, nenhuma dessas drogas tem indicação terapêutica aprovada para o tratamento desses sintomas na DV ou mesmo em outras demências<sup>70, 71</sup>.

Embora as funções executivas sejam as mais prejudicadas, os pacientes podem apresentar uma recuperação substancial ou completa caso a doença seja diagnosticada precocemente, pois alguns dados sugerem que a reabilitação pode ajudar na reorganização funcional cortical contribuindo para a limitação da inabilidade consequente dos ataques isquêmicos<sup>72</sup>.

#### 4 RELEVÂNCIA

Durante a anamnese, alguns familiares relataram o sentimento de angústia que vivenciaram até o diagnóstico de CADASIL por não saber o que apresentavam. Várias hipóteses surgiram como, por exemplo: doença degenerativa de origem desconhecida, doença de Pelizaeus-Merzbacher, Esclerose Múltipla, entre outros. Portanto, a relevância deste trabalho destaca-se principalmente pela importância de ajudar a família em estudo a compreender melhor a doença e propor, além do tratamento preventivo, o aconselhamento genético. Além disso, a avaliação neuropsicológica tem exercido um papel fundamental no auxílio para o diagnóstico diferencial.

Por ser uma doença vascular “pura” pode servir como modelo para estudar os fatores ambientais e/ou genéticos que contribuem para as formas comuns de AVE. Somado a isso, estudos em modelos animais de AVE também podem fornecer informações valiosas sobre os fatores genéticos envolvidos na predisposição da doença.

De acordo com a literatura, CADASIL é uma doença subdiagnosticada e provavelmente sua prevalência é maior do que a estimada atualmente<sup>2</sup>. A relação entre declínio cognitivo e alterações em exames de imagem ainda não está bem esclarecida, pois existem poucos estudos dentro dessa temática.

Há escassez de publicações científicas no Brasil sobre o tema. Foi feita uma revisão sistemática de artigos científicos em periódicos indexados utilizando os descritores: CADASIL, CADASILM (M = *migraine*), "Cerebral Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy", "Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy".

Utilizando como critério trabalhos publicados no Brasil, foram localizados 36 artigos disponíveis em bases de dados nacionais e internacionais, acessadas por meio do Portal de periódicos da Capes: Portal BVS (2), Scielo (7), Scopus (19) e Web of Science (7). Um trabalho não publicado foi encontrado fora das bases de dados por meio de busca livre: UFSC (1). Nenhum artigo foi encontrado na Pubmed.

Os resultados foram exportados para o software de gerenciamento de citações Endnotes possibilitando assim, a exclusão das duplicidades. Após essas exclusões, obteve-se um total de 14 artigos. Destes, sete foram excluídos por não abordarem

CADASIL como temática principal. Portanto, sete artigos compuseram o banco final e foram agrupados em duas categorias: Relatos de Casos (6), Revisão da Literatura (1). Os relatos de casos foram agrupados de acordo com o Quadro 1.

**Quadro 1. Relatos de casos publicados no Brasil.**

<b>Casos envolvidos</b>	<b>Assunto</b>	<b>Autores</b>
1	Achados de neuroimagem	Coelho et al. (2014) <sup>73</sup>
1 caso*	Diagnóstico	Silva et al. (2015) <sup>74</sup>
6 casos*	Cognição e Neuroimagem	Silva et al. (2011) <sup>75</sup>
1 caso*	Aspectos Clínicos, Neuropsicológicos e de Neuroimagem	Silva et al. (2012) <sup>76</sup>
1 caso	Mielite transversa longitudinalmente extensa em um paciente com CADASIL	Pinto et al. (2015) <sup>77</sup>
3 casos**	Descrição de uma série de casos	Trevisol-Bittencourt et al. (2000) <sup>78</sup>

Os únicos artigos relacionados à temática “avaliação neuropsicológica e neuroimagem” são os que partem da mesma pesquisa base do presente estudo.

O estudo também se justifica pelos seguintes fatores:

a) devido ao alto custo do exame genético (padrão ouro para o diagnóstico), alguns estudos sobre CADASIL se baseiam apenas na história familiar, biópsia e/ou achados de imagem, diferentemente da família relatada neste trabalho que possui um marcador genético.

b) pela particularidade dos achados da primeira etapa da avaliação neuropsicológica ao apontar uma rápida progressão dos déficits relacionados às funções executivas e praxias, esta última pouco investigada na literatura.

c) pela originalidade e ineditismo deste estudo em território nacional que, nesta ocasião, tem a oportunidade de aprofundar o conhecimento acerca dos processos cognitivos, comportamentais e de neuroimagem através de testes neuropsicológicos e técnicas de Ressonância Magnética (RM) mais avançadas.

d) quatro conjuntos de critérios têm sido utilizados para o diagnóstico de DV possível ou provável. (Quadro 2)

**Quadro 2. Critérios para diagnóstico de DV.**

Critérios:	Sensibilidade		Especificidade		Estudos
4ª edição revisada do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV) <sup>79</sup>	50% para DV		84% para DV		Gold et al. (2002) <sup>83</sup>
10ª edição da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) <sup>80</sup>	20% para DV		94% para DV		
<i>Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers (ADDTC)</i> <sup>81</sup>	DV possível	DV provável	DV possível	DV provável	
	70%	25%	78%	91%	
<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)</i> <sup>82</sup>	DV possível	DV provável	DV possível	DV provável	
	55%	20%	84%	93%	
	DV provável		DV provável		Holmes et al. (1999) <sup>84</sup>
	43%		95%		

Os critérios acima não dão conta de discriminar os principais subtipos de DV, tais como: demência multi-infarto, demência de infarto estratégico ou demência vascular isquêmica subcortical (DVIS). Levando em consideração que a CADASIL se desenvolve várias décadas antes do aparecimento de doenças degenerativas comuns e se manifesta na ausência de fatores de risco vascular, indivíduos com esta doença podem ser utilizados como grupo de referência e contribuir para os critérios diagnósticos atualmente utilizados na DV ou DVIS.

## 5 HIPÓTESE

A relação entre declínio cognitivo e alterações em imagem de RM é controversa na literatura sobre CADASIL. Estudos sugerem que déficits cognitivos podem surgir antes do primeiro AIT<sup>33,85</sup>, enquanto outros defendem que esteja associado ao aumento da carga de lesões encontradas na RM<sup>86,87,88</sup> e que infartos lacunares podem estar associados à disfunção cognitiva<sup>89,90</sup>, prejuízos em domínios cognitivos específicos (função executiva e memória) estão mais fortemente associados ao volume ventricular e aumento de micro-hemorragias<sup>91</sup>. Portanto, o mecanismo exato que leva ao declínio permanece desconhecido. Nesta mesma linha de investigação, este trabalho parte da premissa de que os pacientes, apesar de estarem desempenhando suas AVD, apresentariam comprometimento cognitivo que poderia estar relacionado à progressão da carga de lesão.

## 6 OBJETIVOS

### 6.1 Geral

- ✓ Avaliar os aspectos cognitivos, comportamentais (neuropsiquiátricos) e funcionais em pacientes com CADASIL, correlacionando estes achados com a perda de integridade da substância branca a partir de um seguimento de oito anos, comparando dois momentos da doença.

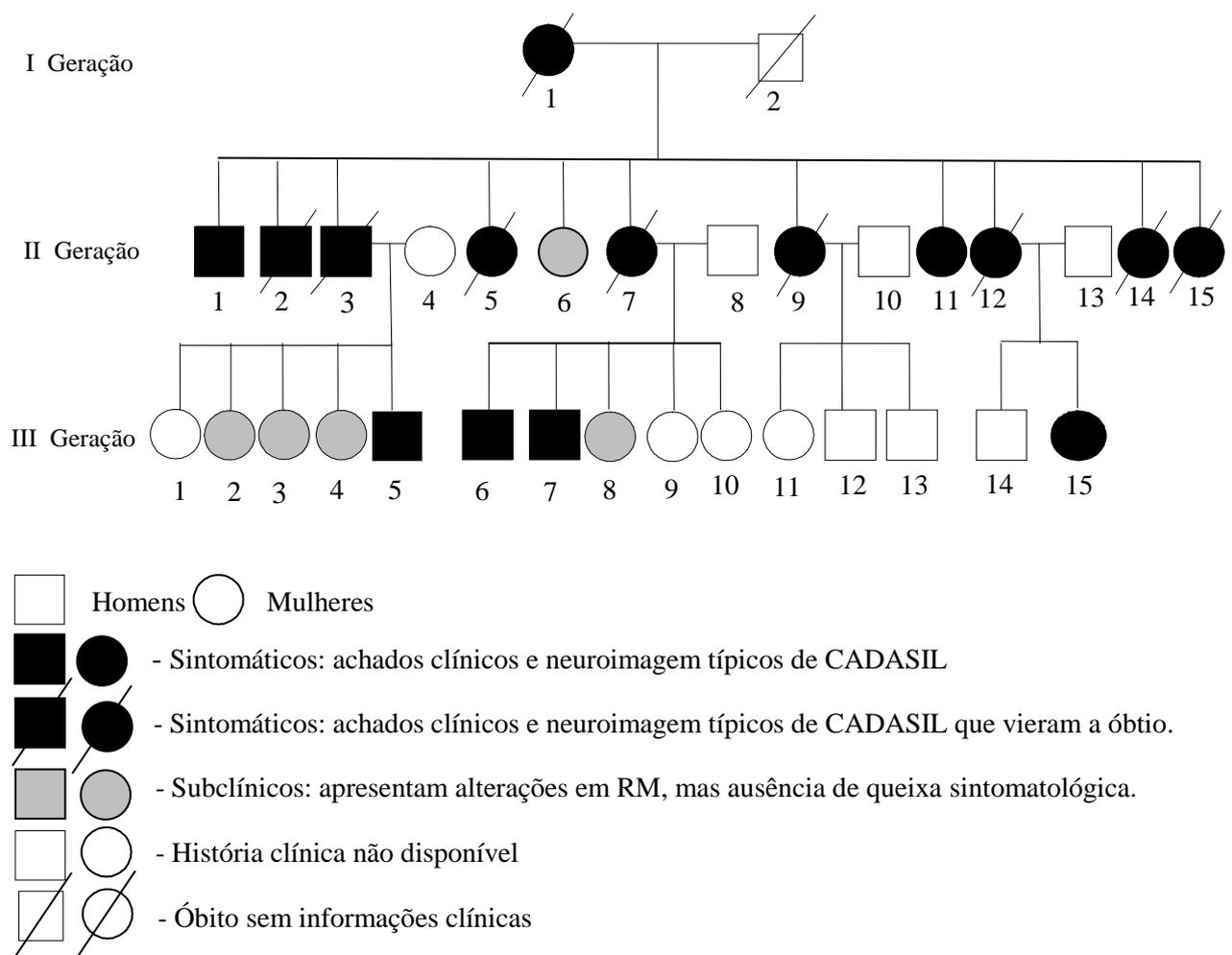
### 6.2 Específicos

- ✓ Avaliar o desempenho cognitivo dos pacientes através de testes neuropsicológicos padronizados.
- ✓ Comparar o desempenho cognitivo dos pacientes nas quatro etapas do estudo.
- ✓ Investigar eventuais sintomas neuropsiquiátricos através de testes específicos.
- ✓ Correlacionar a progressão da disfunção cognitiva e comportamental (neuropsiquiátrica) com a eventual progressão dos marcadores de imagem.
- ✓ Discutir a relação entre a integridade da substância branca cerebral e comprometimento cognitivo.

## 7 METÓDOS

O trabalho se configura como estudo descritivo de uma série de seis casos de uma mesma família diagnosticada com CADASIL. A proposta foi dar seguimento a uma pesquisa realizada no período compreendido entre 2007 e 2008 que teve como objetivo descrever o perfil cognitivo e neuroimagem de seis casos de uma família brasileira natural de Campos dos Goytacazes-RJ <sup>75</sup>. (**Anexo 1**)

Para esta ocasião, foram realizadas duas avaliações neuropsicológicas (2012 e 2014) seguindo o mesmo protocolo do estudo anterior no intuito de investigar a evolução dos déficits cognitivos e sintomas neuropsiquiátricos correlacionando esses achados com exames de imagem mais avançados de volumetria cerebral. Os casos III-7 e II-11 não deram sequência a partir de 2012 por razões que serão descritas mais adiante. Os indivíduos investigados foram: II-1; II-11; III-5; III-6; III-7 e III-15. A família em estudo é representada na Figura 2.



**Figura 2. Heredograma da família em estudo.**

## **7.1 Casos Controle**

Ainda que o trabalho não se configure em um estudo caso-controle, trinta indivíduos normais pareados para idade, sexo e escolaridade, foram convidados a participar do estudo. Os participantes são funcionários e pais de alunos de uma instituição de ensino da cidade de Macaé-RJ, que, após atender aos critérios de inclusão e assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), realizaram uma avaliação neuropsicológica obedecendo o mesmo protocolo da casuística. O recrutamento foi autorizado pela direção da instituição (Anexo 2) que disponibilizou uma sala adequada para a aplicação dos testes. Todas as avaliações foram agendadas pelo pesquisador responsável por esta pesquisa de acordo com a disponibilidade de horário de cada participante.

## **7.2 Questões éticas**

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ), através do protocolo CAAE: 17830513.0.0000.5263. Todos os sujeitos da pesquisa assinaram o TCLE concordando com a avaliação neuropsicológica e procedimentos de neuroimagem. O mesmo foi feito para o grupo controle apenas para a avaliação neuropsicológica.

## **7.3 Seleção e características da amostra**

A escolha dos indivíduos justifica-se pelo diagnóstico confirmado geneticamente. A média de idade da amostra é de 55 anos, com prevalência do sexo masculino (4 homens e 2 mulheres) e média de aproximadamente 10 anos de escolaridade (Quadro 3). Todos apresentam alterações em RM clássicas de CADASIL.

**Quadro 3. Dados da amostra de acordo com a idade e escolaridade.**

<i>Indivíduos</i>	<i>Idade em 2014</i>	<i>Sexo</i>	<i>Anos de escolaridade</i>
II-1	59	M	10
II-11	71	F	9
III-5	45	M	13
III-6	52	M	8
III-7	59	M	6
III-15	48	F	12

M(Masculino) F(Feminino)

Quatro indivíduos da família já tinham confirmado mutação Notch 3 típica de CADASIL. Destes, o único que permanece vivo é o indivíduo II-1. Os demais, descendentes diretos daqueles com genotipagem, ainda que não tenham realizado análise genética, apresentam aspectos clínicos e neuroimagem típicas de CADASIL.

Dos seis indivíduos investigados, apenas quatro permaneceram no estudo. A partir de 2012, os participantes III-7 e II-11 não obedeceram aos critérios de inclusão pelas seguintes razões: o indivíduo III-7 sofreu um AVC no período da realização dos exames de imagem (2012), e não teve condições de dar sequência as etapas posteriores. Portanto, foi avaliado até 2012. Atualmente encontra-se demenciado. Já a participante II-11 foi diagnosticada com depressão em 2012 (última avaliação neuropsicológica), progredindo para demência e desistiu do estudo.

#### **7.4 Características demográficas**

Os participantes residem em Campos dos Goytacazes- RJ, maior cidade do interior do estado, a 232 Km da capital e conta com 463.731 habitantes (censo de 2010), com população residente distribuída em 223.259 homens e 240.472 mulheres. A estimativa de habitantes para 2016 foi de 487.186 habitantes <sup>i</sup>.

<sup>i</sup> Disponível em: <http://ibge.gov.br/cidadesat/xtras/perfil.php?codmun=330100&search=rio-de-janeiro%7Ccampos-dos-goytacazes%3E&lang=>

## 7.5 Critérios de inclusão e exclusão (Indivíduos Controle e CADASIL)

### ➤ Critérios de inclusão dos indivíduos controle:

- ✓ Aceitar participar do projeto e assinar o Termo Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). (**Anexo 3**)
- ✓ Não apresentar dificuldades em suas atividades de vida diária.
- ✓ Apresentar pontuação no MEEM igual ou acima da média para cada nível educacional de acordo com os parâmetros de Brucki et al. (2003)<sup>96</sup>: Analfabeto (20); 1 a 4 anos (25); 5 a 8 anos (26,5); 9 a 11 anos (28) e > 11 (29).
- ✓ Escore Isquêmico de Hachinski  $\leq 4$

### ➤ Critérios de inclusão dos indivíduos com CADASIL:

- ✓ Aceitar participar do projeto e assinar o TCLE. (**Anexo 4**)
- ✓ Fazer parte da família estudada, na mesma linhagem hereditária.
- ✓ Estar desempenhando suas atividades rotineiras.

### ➤ Critérios de exclusão dos indivíduos com CADASIL:

- ✓ Padecer por outra doença neurológica ou clínica que interfira na interpretação dos resultados.
- ✓ Ter RM normal.

## 7.6 Etapas e procedimentos

Em um seguimento de oito anos, as etapas das avaliações neuropsicológicas, neuropsiquiátricas e funcionas, assim como dos exames de neuroimagem, encontram-se na Tabela 2.

**Tabela 2 : Períodos correspondentes as etapas do estudo.**

<b>2007</b>	Avaliação Neuropsicológica	
<b>2008</b>	Avaliação Neuropsicológica	Exame de Neuroimagem
<b>2009</b>		
<b>2010</b>		
<b>2011</b>		
<b>2012</b>	Avaliação Neuropsicológica; Neuropsiquiátrica e Funcional	
<b>2013</b>		
<b>2014</b>	Avaliação Neuropsicológica; Neuropsiquiátrica e Funcional	Exame de Neuroimagem
<b>2015</b>	Recrutamento e Avaliação Neuropsicológica do grupo controle	

➤ O seguimento do estudo, período compreendido entre 2012 e 2014, obedeceu as seguintes etapas:

a) Foi feita uma análise descritiva da história clínica dos casos que compõem este trabalho e de todos os demais membros da família que apresentavam imagens compatíveis com CADASIL. Destes, três indivíduos que já vieram à óbito, possuem confirmação genética para a doença. São eles: II-5; II-9 e II-12.

b) Seis participantes realizaram avaliações neuropsicológicas, neuropsiquiátrica e funcionais em um intervalo de 2 anos (2012 – 2014). Conforme mencionado, os sujeitos II-11 e III-7 não atenderam aos critérios de inclusão e ficaram de fora da última etapa (2014).

c) Em 2014, os sujeitos com CADASIL realizaram exames de RM.

d) Em 2015, 30 indivíduos foram recrutados para compor o grupo controle. Passaram por uma entrevista de anamnese e avaliação neuropsicológica. Não realizaram exames de imagem.

## **7.7 Avaliação Neuropsicológica**

Assim como na primeira ocasião, foi realizada através da bateria CERAD <sup>93</sup>, normatizada em nosso meio <sup>94</sup>, composta pelos seguintes testes: Nomeação de Boston, Mini-exame do Estado Mental (MEEM), Memória da Lista de Palavras, Praxia, Evocação da lista de palavras, Reconhecimento da lista de palavras, Evocação tardia das praxias e Fluência verbal.

No intuito de complementar a avaliação, foram selecionados os testes mais citados na literatura sobre CADASIL, tais como: Teste do Desenho do Relógio (TDR) (número máximo de erros: 7 - normal: 0 a 3 e anormal: 4 a 7); “tarefa executiva do desenho do relógio” (CLOX); Teste das Trilhas (*Trail Making Test* – TMT A e B) normatizado em nosso meio; Cópia dos desenhos com dificuldade crescente.

As datas foram agendadas de acordo com a disponibilidade de cada participante. Antes da avaliação, passaram uma entrevista de anamnese com objetivo de obter informações que pudessem ser consideradas na interpretação dos resultados dos testes.

Os resultados foram analisados da seguinte forma:

- a) Análise Longitudinal dos resultados (2007 – 2008 – 2012 e 2014).
- b) Comparação dos resultados de 2007 e 2014.
- c) Análise dos resultados de 2014 com os controles uma vez que estes foram recrutados e avaliados neste ano.

### 7.7.1 Descrição e finalidade dos testes: CERAD e complementares

 **Fluência verbal** – É utilizado como uma medida das funções executivas, linguagem e memória semântica. É dado o comando "Fale todos os animais que conseguir lembrar. Vale qualquer tipo de bicho". Um minuto é contado a partir do final do comando e o escore corresponde ao número de animais lembrados nesse período. Quando são lembrados animais cuja denominação de gênero é semelhante (p. ex. gato e gata), um deles não é pontuado, mas quando a denominação é diferente (p. ex. cavalo e égua), ambos são pontuados. É pontuada a denominação genérica de subcategorias de animais (p. ex. peixe ou pássaro), mas, apenas quando não seguida por exemplos da classe, quando não é considerada a denominação de classe e são contados os exemplos. Assim, a sequência "gato, cavalo, peixe, vaca" receberia 4 pontos, e a sequência "gato, gata, peixe, tubarão, baleia" receberia 3 pontos. A categoria semântica para “animais” está normatizada em nosso meio de acordo com a escolaridade <sup>95</sup>.

Analfabetos =  $12.1 \pm 3.0$

- ✓ Até 4 anos de escolaridade =  $12.3 \pm 3.1$
- ✓ 4 a 8 anos de escolaridade =  $14.0 \pm 3.8$
- ✓ 9 a 11 anos de escolaridade =  $16.7 \pm 4.2$
- ✓ > 11 anos de escolaridade =  $17.8 \pm 6.6$

✚ **Teste de Nomeação de Boston (versão resumida)** – são apresentadas 15 pranchas do Teste de Nomeação de Boston (árvore, cama, apito, flor, casa, canoa, escova de dente, vulcão, máscara, camelo, gaita, pegador de gelo, rede, funil, dominó). O escore máximo para este teste é 15 pontos. (**Anexo 5**)

✚ **Mini-exame do Estado Mental** – instrumento de avaliação, sobretudo de triagem cognitiva, composto por questões grupadas em categorias específicas, de modo a avaliar as diversas funções cognitivas: orientação, atenção e cálculo, habilidade visuo-constructiva, linguagem e evocação. O escore varia de 0 a 30 pontos. (**Anexo 6**)

Como instrumento de pesquisa, tem sido largamente empregado em estudos epidemiológicos populacionais, fazendo parte integrante de várias baterias neuropsicológicas. Os resultados foram comparados de acordo com a escolaridade, seguindo os parâmetros de Brucki et al. (2003)<sup>92</sup>: Analfabeto (20); 1 a 4 anos (25); 5 a 8 anos (26,5); 9 a 11 anos (28) e > 11 (29). Esta versão apresenta boa aplicabilidade clínica em vários tipos de ambientes, e possui vantagem em relação às versões anteriores que privilegiava ambientes hospitalares.

✚ **Memória da Lista de Palavras** – são apresentadas, uma a uma, dez palavras não relacionadas para serem lidas em voz alta pelo examinando (ou examinador, caso a leitura esteja prejudicada) a um ritmo de uma palavra a cada 2 segundos. Terminada a leitura é feita evocação, por um período máximo de 90 segundos. O procedimento é repetido, com as palavras em outra ordem, mais duas vezes. A pontuação é obtida pela soma das palavras evocadas nas 3 tentativas, com um escore máximo de 30 pontos. (**Anexo 7**)

✚ **Praxia construtiva** – são apresentados quatro desenhos (círculo, losango, retângulos superpostos e cubo), com um máximo de 2 minutos para a cópia de cada um. A avaliação é feita para cada desenho em separado. A pontuação é obtida, avaliando-se formato, ângulos, dimensão e tamanho das figuras, sendo a pontuação máxima 11 pontos. (**Anexo 8**)

✚ **Evocação da lista de palavras** – A evocação tardia das palavras aprendidas é uma medida da capacidade de consolidação na memória de longo prazo. Logo após o teste de praxia é feita a evocação da lista de palavras apresentada previamente, por um período máximo de 90 segundos, com um escore máximo de 10 pontos.

✚ **Reconhecimento da lista de palavras** – após a evocação espontânea, as 10 palavras são apresentadas misturadas a 10 distratores. O participante deve apontar quais são as palavras pertencentes à lista apresentada anteriormente. Para corrigir um efeito de respostas ao acaso, o escore é calculado pela subtração de 10 do número de respostas corretas. Como o número máximo de respostas corretas é 20, o escore máximo é 10. (**Anexo 9**)

✚ **Evocação tardia das praxias** – avalia as habilidades visuconstrutivas e a memória de longo prazo. Devem ser reproduzidos os quatro desenhos copiados anteriormente (círculo, losango, retângulos superpostos e cubo). Seguindo os mesmos critérios da construção, o escore máximo é de 11 pontos

### 7.7.2 Descrição dos Testes Complementares

a) **Testes do Desenho do Relógio (TDR)** – tem por finalidade determinar o prejuízo executivo e discriminá-lo do prejuízo construtivo. Envolve diversas funções cognitivas (visoespacial, mnemônica, linguística e executiva). Indiretamente avalia habilidades visuconstrucional ou visuo-espacial, planejamento executivo, função motora, coordenação, atenção, agrafia, memória a curto e longo prazo, pensamento abstrato e noção de tempo. De um modo geral verifica diversas condições neurológicas envolvidas com os lobos frontais, parietais e temporais, tornando-se

extremamente interessante como instrumento para detecção e acompanhamento de pacientes com distúrbios neuropsiquiátricos. Pacientes com escores normais no MEEM podem ter alterações funcionais indicadas por esse instrumento.

É dado ao examinado um círculo pré-desenhado, evitando que se afete a distribuição dos números por um círculo mal feito. Alguns autores optam por este método uma vez que condições como tremor podem interferir no resultado do teste.

Na modalidade de comando verbal, que melhor avalia a compreensão e execução motora, além de capacidade de planejamento e ordenação numérica no espaço, fica mais evidente a avaliação da função executiva. Ao paciente solicita-se verbalmente que numere de 1 a 12 e em seguida desenhe os ponteiros marcando a hora desejada. Existem vários autores, diferentes instruções e métodos para administrar o teste do relógio. Seguimos a instrução da hora em 11h10min<sup>96</sup>. Estudos indicam que este horário permite a detecção de problemas como, por exemplo, a abstração, pois nestes casos o examinado tende a colocar o ponteiro dos minutos direcionado ao número 10 e não ao 2, como deveria ser<sup>97,98</sup>. **(Anexo 10)**

Após a conclusão, o mostrador do relógio é dividido em quadrantes desenhando uma linha através do centro o círculo e o número 12 e uma segunda linha perpendicular à primeira linha. O número de dígitos de cada quadrante é contado. Se um dígito cai sobre o a linha de referência, ele é incluído no quadrante (sentido horário). A presença de quaisquer três dígitos em um quadrante é considerada correta. Caso contrário, será atribuído 1 ponto nos três primeiros quadrantes e 4 pontos no último quadrante. Portanto, a pontuação máxima de erros será de 7 pontos e o intervalo normal para a pontuação é de 0-3. Uma pontuação de 4 ou maior neste sistema de pontuação tem uma sensibilidade de 87%, uma especificidade de 82% para identificar demência provável<sup>100</sup>.

**b) CLOX** – Consiste na tarefa de desenhar um relógio em duas etapas: a primeira sob comando verbal (CLOX 1), e a segunda copiando o relógio (CLOX 2). Inicialmente, em uma folha em branco, o examinador deve desenhar o círculo do relógio, sem que o indivíduo veja, no canto inferior esquerdo, virar a folha e dizer ao indivíduo. A partir daí a primeira etapa (CLOX 1) consiste em não apresentar uma circunferência e solicitar ao examinando: “Desenhe um mostrador de relógio redondo. Coloque os números e os ponteiros dentro do relógio marcando 01h45min”. Repetir a operação até que o indivíduo entenda. Não é permitido orientá-

lo novamente, uma vez iniciado o desenho. Observar se são colocados na seguinte ordem: 12; 6; 3; 9 e se o indivíduo faz espontaneamente alguma correção. Na segunda etapa (CLOX 2), o examinador vira a folha e pede ao examinado que copie um relógio igual ao que ele está desenhando (marcando 01h45min). O examinador inicia a colocação dos números nesta sequência: 12; 6; 3 e 9, dentro do círculo que já estava previamente desenhado. Prestar atenção às mesmas observações feitas para o CLOX 1. A pontuação varia de 0 a 15 pontos, conforme tabela, tanto para o CLOX 1 quanto para o CLOX 2. A comparação do desempenho entre as duas formas permite analisar os componentes implicados nas funções executivas (CLOX 1) e visuoconstrução (CLOX 2). **(Anexo 11)** Encontra-se normatizado em nosso meio <sup>99</sup>.

**c) Teste das trilhas (*Trail Making Test – TMT*)** – este teste é aplicado nas formas A e B. Em ambas as formas o teste propriamente dito é precedido por um exemplo de treinamento mais curto. Avalia aspectos de atenção sustentada e alternada, flexibilidade mental, velocidade de processamento visual, função motora, escaneamento visual e inibição <sup>100 101</sup>. Na forma A é apresentada uma folha com 25 círculos numerados, distribuídos ao acaso, que devem ser unidos em uma linha contínua. **(Anexo 12)**. Na forma B os círculos apresentam 13 números e 12 letras, que devem ser unidos alternadamente (1-A, 2-B, etc.). **(Anexo 13)**. Os erros são apontados e devem ser corrigidos pelo próprio testando.

Um escore >3 da relação B/A foi utilizado por ser essencial para sugerir a possibilidade de comprometimento da flexibilidade cognitiva, constituindo-se em um meio eficiente para avaliar função executiva <sup>102 103</sup>. Além disso, foi verificado que o TMT diferencia pacientes com doença de vasos pequenos de controles normais <sup>104</sup>. A influência da idade e escolaridade não é equivalente no TMT A e B. Encontra-se normatizado em nosso meio <sup>105</sup>. **(Anexo 14)**

**d) Cópia dos desenhos com dificuldade crescente** – São apresentados oito desenhos (círculo, quadrado, triângulo, escada simples, margarida, escada complexa, cubo e bicicleta) com um máximo de 2 minutos para a cópia de cada um. É solicitado ao paciente que ele reproduza os desenhos na mesma folha e ao lado do desenho correspondente. Esta prova é bastante sensível para a avaliação das disfunções executivas e dos distúrbios do saber-fazer. Além disso, permite avaliar

distúrbios mais discretos de percepção visual e funções visuoespaciais. A avaliação é feita para cada desenho em separado e a soma de escores sendo no máximo 8 pontos. Considera-se positivo um teste com 0 a 4 pontos de acerto<sup>106</sup>.

(Anexo 15)

## 7.8 Avaliação Funcional e Neuropsiquiátrica

Ocorreu na mesma ocasião da avaliação neuropsicológica. Todos os participantes do estudo compareceram acompanhados de, pelo menos, um familiar mais próximo e, quando requisitado, cooperou com a avaliação.

Na primeira ocasião as entrevistas foram realizadas com familiares uma vez que fornecem respostas mais acuradas no que tange a capacidade funcional do paciente. Por outro lado, podem sub ou superestimá-la de acordo com sua percepção do problema, o grau de estresse e sobrecarga, ou até mesmo suas características de personalidade e capacidade cognitiva. Diante disso, para esta ocasião, a avaliação foi estendida aos participantes do estudo.

A avaliação funcional destacou-se pela possibilidade de avaliar, de forma objetiva, o desempenho das Atividades de Vida Diária (AVD) e o impacto desses resultados na qualidade de vida dos casos apresentados, enquanto que a avaliação neuropsiquiátrica contribuiu não só para o diagnóstico de condições clínicas e/ou comportamentais, mas também para garantir que os casos pudessem cumprir os critérios de inclusão do estudo.

### 7.8.1 Descrição dos Testes de Avaliação Funcional e Neuropsiquiátrica

✓ A avaliação cognitiva geral e estadiamento da gravidade serão feitas através da Escala Clínica das Demências (*Clinical Dementia Rating - CDR*)<sup>107</sup>, validada no Brasil<sup>108</sup>.

✓ Avaliação dos sintomas neuropsiquiátricos: NPI<sup>109</sup>, validado no Brasil<sup>110</sup>, Escala Cornell de depressão em demência<sup>111</sup>, validada no Brasil<sup>112</sup>.

✓ Avaliação funcional: Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer<sup>113</sup>, validado no Brasil<sup>114</sup>, e Índice de Barthel<sup>115</sup>, validado no Brasil<sup>116</sup>.

✚ **CDR (Escala Clínica das Demências)** – Tem por objetivo investigar o estado cognitivo e comportamental dos indivíduos, além da influência das perdas cognitivas na capacidade de realizar adequadamente suas AVD. Está dividido em seis categorias cognitivo-comportamentais: memória; orientação; julgamento ou solução de problemas; relações comunitárias; atividades no lar ou de lazer; e cuidados pessoais. Importante destacar que o parâmetro “escolaridade” não exerce impacto nas diferentes categorias da CDR.

Para auxiliar na avaliação da gravidade em cada um dos domínios, a CDR fornece descritores para cada um dos escores de gravidade destinados a serem utilizados como guias e, portanto, não devem ser tomados literalmente. Cada uma dessas seis categorias deve ser classificada em: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave), exceto a categoria cuidados pessoais, que não tem o nível 0,5. A categoria memória é considerada principal, ou seja, com maior significado e as demais categorias são secundárias. A classificação final do CDR é obtida pela análise dessas classificações por categorias, seguindo um conjunto de regras elaboradas e validadas para a versão brasileira. (**Anexo 16**)

✚ **Inventário Neuropsiquiátrico (*Neuropsychiatric Inventory-NPI*)** – É um questionário de 12 itens que possibilita determinar a presença de sintomas neuropsiquiátricos e comportamentais, sua frequência e intensidade das principais alterações comportamentais próprias dos quadros demenciais como: apatia, euforia, ansiedade, agitação, depressão, desinibição, irritabilidade, alucinações, delírios, comportamento motor, alterações do sono e apetite. A pontuação varia de 0 a 144 e quanto maior a pontuação, maior a intensidade e frequência dos mesmos. O uso sequenciado pode ser útil no monitoramento dos efeitos de intervenções terapêuticas. O cuidador deve responder inicialmente a uma pergunta rastreio e, em caso de resultado positivo, avalia-se a frequência e a intensidade de cada item. O escore total para cada domínio é calculado pela equação frequência X intensidade. Por fim, a soma total dos itens fornece o escore total da escala. O teste encontra-se traduzido e validado em nosso meio.

Cummings et al.(1994)<sup>109</sup>, não estabeleceram um ponto de corte ou um escore que corresponda a um quadro de episódio depressivo maior (escala de disforia), episódio maníaco (escala de euforia) ou distúrbio de ansiedade (escala de

ansiedade), por se tratarem de um diagnóstico que deve ser feito baseado em dados clínicos e informações complementares fornecidos pelo NPI. Também advertem que a presença de delírio e/ou alucinações são anormais, e que escores de depressão acima de 6, desinibição acima de 4 e irritabilidade acima de 2, não estão presentes na população normal (saudável). Pontuação presente nas demais escalas – agitação, euforia, apatia e comportamento motor aberrante – não são comuns em sujeitos normais e podem ser considerados como evidência de alteração. (**Anexo 17**)

🚦 **Escala de CORNELL** – Avalia sinais relacionados ao humor, distúrbios comportamentais, sinais físicos, funções circadianas (sono, alimentação) e depressão em pessoas com prejuízo cognitivo. Possui 19 itens distribuídos em 5 blocos, cada item avaliado em uma escala de 3 pontos. É aplicada pelo entrevistador ao paciente e ao cuidador. Cada item é classificado por gravidade numa escala de 0-2 (0 = ausente, 1 = leve ou intermitente, 2 = severo). Pontuações: As pontuações abaixo de 6, como uma regra, estão associados com ausência de sintomas depressivos significativos / Acima de 7: presença de depressão leve, moderada ou grave / Acima de 10: indicam uma provável depressão maior / Acima de 18: indicam uma grande depressão definitiva. (**Anexo 18**). A escala encontra-se traduzida e validada em nosso meio.

🚦 **Pfeffer (Questionário de Atividades Funcionais)** – Seu uso tem-se expandido em nosso meio e traduções informais e versões baseadas nesse questionário vêm sendo utilizadas em contexto clínico e de pesquisa. Tem a vantagem de ser um instrumento objetivo, de fácil aplicabilidade e compreensível, tanto pelo entrevistador como pelo entrevistado. É constituído por itens relacionados à capacidade do indivíduo para realizar atividades instrumentais de via diária e funções cognitivas/sociais, tais como: controlar as próprias finanças, fazer compras, esquentar água e apagar o fogo, preparar refeições, manter-se atualizado, prestar atenção em uma notícia e discuti-la, lembrar-se de compromissos, cuidar da própria medicação, manter-se orientado ao andar pela vizinhança e ficar sozinho em casa. A pontuação varia de 0 a 30, sendo que quanto menor a pontuação obtida pelo indivíduo, maior a sua independência e autonomia. Quanto maior a pontuação, maior é a dependência do paciente. Escores iguais ou

superiores a 5 possuem boa especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de alterações da cognição com declínio funcional. (**Anexo 19**)

✚ **Índice de Barthel** – é um instrumento amplamente usado no mundo para a avaliação da independência funcional e mobilidade. Tem por objetivo medir o grau de assistência exigido por um indivíduo em 10 itens de AVD envolvendo mobilidade e cuidados pessoais como, por exemplo: alimentação, banho, higiene pessoal, vestimenta, controle esfinteriano intestinal, controle miccional, transferências na cama e banheiro, deambulação e subir escadas. A pontuação global varia de 0 a 100 (soma dos itens classificados em 5, 10 e 15 pontos, conforme independência ou necessidade de ajuda para executar a atividade). Os níveis de mensuração estão limitados à independência completa, ou à necessidade de assistência. Considera-se independente pacientes com escore  $< 60 > 80$  pontos, zero a completa dependência em todas as 10 AVDs, e 100 equivale à completa independência em todas as atividades. A vantagem do índice de Barthel é a sua simplicidade e utilidade na avaliação de pacientes antes, durante e após o tratamento. (**Anexo 20**)

✚ **Escore Isquêmico de Hachinski** – Baseia-se exclusivamente em informações clínicas. É um item importante no diagnóstico de Demência Vascular e se baseia em uma série de perguntas para identificar fatores de risco vasculares. Dependendo da pontuação obtida na escala pode-se definir três grupos de demência: Doença de Alzheimer ( $\leq 4$  pontos); Doença de Alzheimer + DV (5 a 6 pontos) e DV ( $\geq 7$  pontos). (**Anexo 21**)

## 7.9 Neuroimagem

Os participantes do estudo realizaram RM de crânio com o intuito de acompanhar a progressão das lesões cerebrais. Os exames foram realizados em duas etapas (2008 e 2014). A partir dos dados brutos encontrados em 2008, foi realizada uma comparação evolutiva da progressão da carga de lesão e a correlação destes achados com os resultados da avaliação neuropsicológica e neuropsiquiátrica. Os exames foram realizados através de uma parceria com o

Clinica de Diagnóstico por Imagem (CDPI), no Rio de Janeiro e não acarretou custos para o paciente (**Anexo 22**). Cada exame teve duração média de 45 minutos.

### 7.9.1 Aquisição de imagens

Em um equipamento de RM com campo de 3 Tesla (Magnetom Trio Tim Siemens, Enlargen, Alemanha), foram adquiridas imagens ponderadas em T1 no plano sagital a partir de uma sequência rápida de gradiente eco e magnetização preparada 3D-MPRAGE (3D - *Magnetization-prepared rapid gradient-echo*). Foram utilizados os seguintes parâmetros: tempo de repetição de 2530 ms, tempo de eco de 3,39 ms, ângulo de inclinação de 7°, tempo de inversão de 1100 ms, largura de banda de 190 Hz/pixel, resolução plana de 256 x 256, espessura de corte de 1,3 mm, além de FLAIR-3D com os seguintes parâmetros: tempo de repetição de 8000 ms, tempo de eco de 2500 ms, ângulo de inclinação de 120°, tempo de inversão de 2500 ms, largura de banda de 700 Hz/pixel, resolução plana de 256 x 236, espessura de corte de 1,05 mm.

### 7.9.2 Pós-processamento de imagens

➤ **Aspectos gerais:** as imagens adquiridas foram transferidas para uma estação de trabalho (iMac de 8 GB 2,66 GHz Intel Core i5, Apple, E.U.A.) sendo pré e pós processadas. Abaixo estão descritas as principais etapas do processamento do FSL versão 5.0.8 para realização de volumetria de substância branca:

Passo 1: Conversão das imagens ponderadas em T2 e T1 que estão no formato DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine - Comunicação de Imagens Digitais em Medicina), para o formato “nifti”.

Passo 2: Conversão do espaço das imagens T2 para o espaço das imagens T1.

Passo 3: Registro das imagens convertidas do passo 2 para o espaço padrão MNI152.

Passo 4: Extração de todo tecido não cerebral da imagem.

Passo 5: Segmentação através do comando FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool)

## 8 RESULTADOS

### 8.1 Confirmação Genética

Em junho/2006 a análise do gene *Notch3* realizada nos indivíduos II-1; II-5; II-9 e II-12 revelou uma substituição nucleotídica de uma Arginina (CGC) por uma Cisteína (TGC) no exon 4 na posição 153: (c.535 C>T: R153C). O exame conclui que esta mutação é típica de CADASIL.

### 8.2 Perfil do grupo controle

As idades variam entre 41 a 69 anos e escolaridade 6 a 13. Os O resultado das médias e desvio padrão em comparação aos casos é muito próximo. (Tabela 2)

As medidas (média e DP) encontradas em cada teste dos controles foi utilizada como parâmetro de comparação da amostra principalmente no período de 2014, etapa de recrutamento dos controles (Tabela 3).

Tabela 3. Média e Desvio Padrão dos Casos e Controles.

	Casos	Controles
<b>Idade</b>	54.5±8.26	53.43±7.15
<b>Escolaridade</b>	9.6±2.35	9.8±2.27

### 8.3 Descrição da história clínica da família

Apesar de o estudo abordar seis casos (II-1; II-11, III-5, III-6, III-7 e III-15), consideramos válida a descrição de outros familiares da segunda geração que vieram a óbito uma vez que todos possuem história clínica, genotipagem e achados de imagem sugestivos de CADASIL. São eles: II-2, II-3, II-5, II-9 e II-12. Destes, II-5, II-9 e II-12 possuem genotipagem positiva para CADASIL. A história clínica foi cedida pelo médico que os acompanhava além do relato de familiares. Não há registros de avaliação neuropsicológica.

De acordo com o quadro abaixo podemos observar que a média de idade para o aparecimento dos sintomas foi de 46 anos. (Quadro 4)

**Quadro 4. Casos na família com história de CADASIL.**

Caso	Idade 2014	Sexo	Idade de início dos sinais e sintomas (anos)	Idade por ocasião do diagnóstico (genético; biopsia) e/ou achados de imagem.	Falecimento (anos)
II-1 *	59	M	46	53	-
II-2	-	M	45	51	54
II-3	-	M	47	58	64
II-5	-	F	50	56	69
II-9	-	F	42	56	57
II-11 *	71	F	58	65	-
II-12	-	F	50	52	58
III-5 *	45	M	39	40	-
III-6 *	52	M	43	45	-
III-7 *	59	M	50	53	-
III-15 *	48	F	40	42	-

\* Fazem parte do estudo / Genotipagem positiva para Notch 3: II-1; II-5; II-9 e II-12; Biopsia: II-9; Todos os indivíduos possuem achados de imagem típicos de CADASIL. 2ª Geração: II-1; II-2; II-3; II-5; II-9; II-11 e II-12. 3ª Geração: III-5; III-6; III-7 e III-15.

#### **8.4 HISTORIA CLÍNICA DA SEGUNDA GERAÇÃO QUE VIERAM A ÓBITO COM DIAGNÓSTICO SUGESTIVO DE CADASIL: CASOS: II-2, II-3, II-5, II-9 e II-12**

A história clínica de todos os casos descritos, inclusive de familiares que não fazem parte do estudo e daqueles que vieram a óbito, foram disponibilizados pelos médicos (neurologistas) que acompanham e/ou acompanharam a família na cidade de Campos dos Goytacazes-RJ. A ordem dos fatos é cronológica e seguiu exatamente o que constava no prontuário de cada paciente.

**Caso II-2:** Sexo masculino, aos 45 anos com história de enxaqueca e hipertensão arterial foi internado após uma forte “dor de cabeça”. Começou a apresentar declínio cognitivo (atenção e memória) e perda da coordenação motora três anos depois. RM revelou lesão isquêmica subaguda com discreta degeneração hemorrágica na região talâmica seguido de leucodistrofia na região temporo-parieto-occipital esquerda resultando em síndrome piramidal e involução cerebelar. Veio a falecer aos 54 anos de infarto agudo do miocárdio.

Foi o primeiro da família a realizar um teste genético para CADASIL em 2001 através do laboratório *Athenas Diagnostics em Massachusetts-EUA*. Porém, o exame não foi conclusivo.

✓ **Método utilizado:** PCR (*Polymerase Chain Reaction* – Reação em Cadeia da Polimerase) baseado na amplificação do DNA. Foi dada prioridade a análise dos exons 3, 4, 11 e 18.

✓ **Resultados encontrados:**

*Notch3* (alelo 1): sequência de alteração detectada. Transição C-T

Posição Nucleotídica: 381

Posição Códon: 101

Mudança de aminoácido: nenhuma

*Notch3* (alelo 2): Nenhuma alteração sequencial detectada

✓ **Conclusão do laudo:** *“This individual possesses one or more DNA sequence alterations in one or more of the four coding exons tested for the Notch3 gene that are known benign polymorphisms. Therefore, this individual is not expected to be affected with, or predisposed to developing CADASIL, associated with Notch3 gene sequence alterations 1,2,4. This result does not rule out CADASIL due to mutations in the remaining 29 exons of the Notch3 gene or due to mutations in other genes 2,4*  
- Este indivíduo possui uma ou mais alterações na sequência de DNA em um ou mais dos quatro exons codificantes testados para o gene *Notch3* conhecidos como polimorfismos benignos. Portanto, não é susceptível de ser afetado ou predisposto a desenvolver CADASIL associado com alterações na sequência do gene *NOTCH3*. Este resultado não exclui CADASIL devido a mutações nos 29 exons restantes do gene *Notch3* ou devido a mutações em outros genes.”

**Caso II- 3:** Sexo masculino, desde os 47 anos queixava-se de fortes “dores de cabeça”. Aos 53 anos foi acometido por um AIT que resultou em hemiparesia esquerda. Aos 58 anos foi internado com um quadro de cardiopatia coronária aguda e dormência nos membros inferiores. Aos 64 anos, RM revelou atrofia cortico-subcortical generalizada com dilatação compensatória dos ventrículos laterais e III ventrículo, alargamento do giro parahipocampal bilateralmente. Focos de hipersinal em T2 em topografia de estrutura pontina. Áreas de hiposinal em T1 e hipersinal em T2 acometendo hemisfério cerebelar esquerdo, lóbulos temporais, cápsula externa bilateralmente. Áreas de hiposinal em T1 e hipersinal em T2 em topografia de

substância branca periventricular, coroa radiada e centro semi-oval bilateralmente (acentuada leucoaraiose). Faleceu aos 70 anos de infarto agudo do miocárdio.

**Caso II- 5:** Sexo feminino, com história clínica de enxaqueca que começou a se intensificar a partir dos 32 anos. Aos 50 anos apresentou comprometimento motor passando a andar com o apoio de muletas. Tomografia Computadorizada acusou leucodistrofia com hipodensidade em T1 e hiperdensidade em T2 sugerindo o diagnóstico de Esclerose Múltipla. Porém, o exame de liquor nada revelou. Outros achados de imagem apontaram hipoatenuação da substância branca periventricular, pequena área hipoatenuante em topografia cápsulo-ganglionar direita associada à dilatação “*ex-vacuum*” do ventrículo ipsilateral devido a insulto vascular. Os achados de neuroimagem somados à história clínica reforçaram a hipótese de CADASIL. Em 2007, aos 59 anos, o diagnóstico foi confirmado através de análise genética: substituição nucleotídica de uma Arginina (CGC) por uma Cisteína (TGC) no exon 4 na posição 153: (c.535 C>T: R153C).

Após o diagnóstico, desenvolve um quadro de depressão e ansiedade. Aos 67 anos encontrava-se demenciada (afasia, disfagia e paralisia pseudobulbar). Veio a óbito dois anos depois.

**Caso II- 9:** Sexo feminino, este caso é marcado por frequentes e intensos episódios de enxaqueca desde os 19 anos precedidas por aura visual. Aos 23 anos, após uma forte dor de cabeça, apresentou “perda da fala”, recuperando-se logo depois. Não há registros de imagem nesse período. Aos 42 anos, após uma forte crise de enxaqueca, dá início aos sintomas sensitivos (parestésias) e sinais motores (hemiplegia). Exame de TC revelou áreas hipodensas periventriculares. Foi medicada com flufenazina e bromazepam. Ressonância Magnética revelou desmielinização e, apesar de liquor normal, recebeu o diagnóstico de Esclerose Múltipla.

Apesar de não ter sido realizada avaliação neuropsicológica formal, achados clínicos apontaram comprometimento da linguagem (anomia), memória (esquecimentos para fatos recentes), visuo-espaciais e visuo-perceptuais (queixa de “vista-torta”). Aos 44 anos apresenta hemiparesia esquerda. Nesta ocasião, pressão arterial (P.A.) registrava 160x110 mmHg), sinais piramidais à esquerda e disfagia. Exame de imagem (RM) nesse período revela leucoencefalopatia difusa.

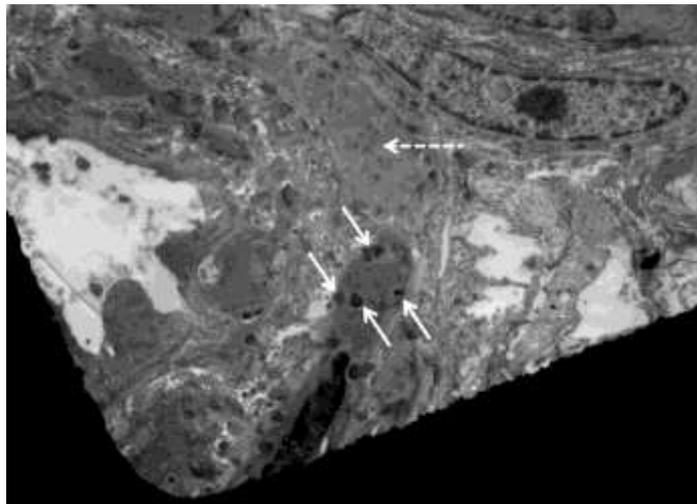
Aos 45 anos refere “choques” nas pernas. Aos 45 encontra-se deprimida, medicada com amitriptilina e captopril (P.A.: 140x90 mmHg). Um ano depois, com dormência no lado direito do corpo, hiperreflexia e sinais de Hoffmann<sup>iii</sup> (P.A.: 140x110 mmHg) estava medicada com antidepressivos (inibidores seletivos de recaptação da serotonina) e meticortem. Aos 46 anos encontra-se hemiparética à direita e RM aponta focos hiperintensos na substância branca associado à dilatação dos ventrículos laterais; desmielinização periventricular em topografia adjacente ao corpo caloso. Aos 49 anos, apresenta quadro intenso de cefaléia acompanhada de vômitos e após uma das crises deu entrada em um hospital (P.A.: 200x110 mmHg). Durante a avaliação, uma biópsia de pele foi solicitada e revelou “estrutura cutânea preservada, exceto presença de discreto infiltrado inflamatório linfocitário perivascular superficial e leve espessamento da parede das arteríolas. Não foram observados corpos redondos eletrodensos juntos à membrana basal dos capilares e arteríolas, os quais são característicos de CADASIL”. O exame chama atenção para uma grande quantidade de mitocôndrias densas, arredondadas ou alongadas, envoltos por membrana e cujo conteúdo é irregularmente eletrodenso medindo entre 110 a 130 nm de diâmetro. Este achado, juntamente com a história clínica e exames de imagem reforçam a hipótese de CADASIL. Em 2007, aos 51 anos, foi sugerida análise genética que veio a confirmar o diagnóstico de CADASIL: substituição nucleotídica de uma Arginina (CGC) por uma Cisteína (TGC) no exon 4 na posição 153: (c.535 C>T: R153C). Aos 56 anos encontrava-se demenciada, exames de imagem com atrofia cortico-subcortical generalizada, vindo a óbito aos 57 anos.

A primeira tentativa para o diagnóstico deste caso deu-se através de uma biópsia cutânea onde o resultado não indicou a presença de GOM, sinal característico de CADASIL e, conseqüentemente, o laudo foi negativo. Porém, a piora do quadro clínico e alterações de imagens sugestivas de CADASIL reforçaram a necessidade do teste genético para *Notch3*, e a mutação foi confirmada. No intuito de chamar a atenção para o cuidado de resultados falso negativos em exames de biópsia para CADASIL, Silva et al. (2015)<sup>74</sup> relataram este caso propondo uma reavaliação ultraestrutural mais detalhada a partir do mesmo material de biópsia analisado à época. (**Anexo 23**).

---

<sup>iii</sup> Teste clínico que indica a presença ou ausência de problemas no trato corticoespinhal (lesão de motoneurônio superior).

Foram obtidos novos cortes ultrafinos de 70 nm de três blocos de resina contendo material previamente processado com ósmio. Os cortes foram colocados em grades de cobre, corados com acetato de uranila e citrato de chumbo e levados para análise com microscopia eletrônica. Ao contrário da primeira análise, o resultado apontou a presença de GOM. (Figura 3). A conclusão deste achado aponta para a importância de não descartar a possibilidade de CADASIL ainda que o resultado de exames histológicos seja negativo.



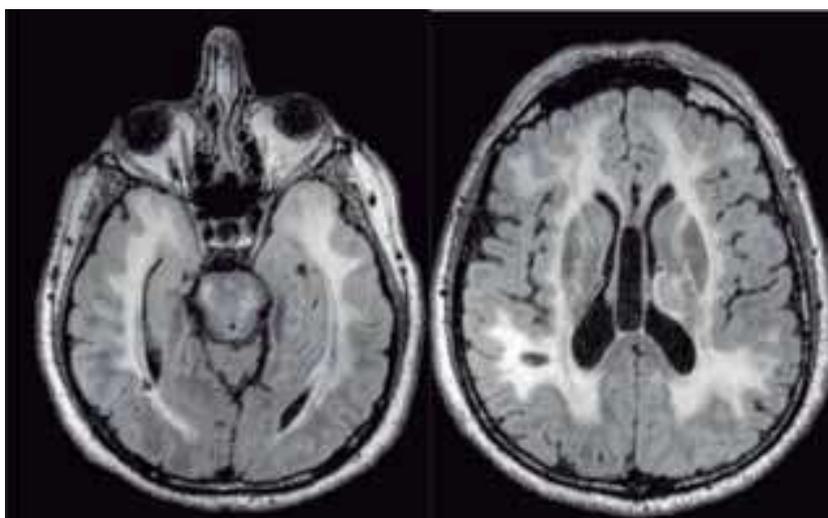
Aspecto ultraestrutural da biópsia de pele - corpo granular osmiofílico em célula muscular lisa de parede de vaso. seta interrompida: célula muscular lisa / setas contínuas; corpos granulares (GOM). Silva et al.(2015)<sup>74</sup>

**Figura 3. Biópsia de tecido epitelial do caso II-9 apontando presença de GOM.**

**Caso II-12:** Sexo feminino, história clínica de enxaqueca e depressão. O quadro depressivo se agrava aos 50 anos. Aos 52 anos apresenta declínio cognitivo (memória e atenção) além de déficit visual (queixa de “vista-torta”). Exame de RM revelou múltiplas lesões isquêmicas em T1 e T2 com desmielinização mais confluyente no tegmento pontino e tálamo direito. Surge hipótese diagnóstica de Esclerose em placas, embora o resultado do exame de liquor tenha sido normal. Assim como os demais irmãos, levantou-se a hipótese para CADASIL. Em 2007 realiza análise genética e o diagnóstico é confirmado: substituição nucleotídica de uma Arginina (CGC) por uma Cisteína (TGC) no exon 4 na posição 153: (c.535 C>T: R153C). Aos 58 anos, encontrava-se demenciada vindo a falecer aos 62 anos.

## 8.5 História Clínica dos Familiares que fazem parte do estudo

**Caso II-1:** Sexo Masculino, hipertenso, diabético, aos 46 anos começou a apresentar sinais sensitivos (parestésias) e motores (hemiparesia da face, braço e perna), à esquerda. Relatava crises de enxaqueca precedidas por aura visual. A evolução clínica foi rápida e progressiva e o conseqüentemente afastamento do trabalho contribuiu para um quadro de apatia que já vinha se estabelecendo. Nesta mesma época relata estar com a “fala pesada”. A Tomografia Computadorizada (TC) revelou hipodensidade em T1 da substância branca periventricular e leucodistrofia nos lobos temporal e fronto-parietal bilateralmente. Aos 51 anos, RM revelou atrofia cortico-subcortical generalizada. Realizou análise genética em 2007 onde foi confirmada a mutação: substituição nucleotídica de uma Arginina (CGC) por uma Cisteína (TGC) no exon 4 na posição 153: (c.535 C>T: R153C). Neste mesmo ano, participou de um estudo com o objetivo de investigar o perfil cognitivo e neuroimagem em pacientes com CADASIL<sup>75</sup>. Os resultados apontaram déficits nas funções executivas. Exame de imagem (RM) revela extensas áreas de hipersinal na substância branca subcortical com predomínio frontal, temporal e parietal acometendo cápsulas externas e internas, tronco encefálico e apresentando infartos lacunares na região temporal e parietal à direita. Foi realizada análise morfométrica através de técnica de segmentação por intensidade de sinal (Figura 4). Este caso foi relatado em 2012, ocasião em que constatou-se piora clínica com agravamento do quadro motor e disfagia<sup>76</sup>. **(Anexo 24)**



Fonte: Silva, JCV et al. (2012)<sup>76</sup>.

**Figura 4.** RM na sequência FLAIR no plano axial nos níveis dos lobos temporais (à esquerda) e núcleos da base (à direita).

Em 2014, RM apontava infartos lacunares na substância branca periventricular, dos centros semiovais e coroa radiada estendendo-se à transição córtico-subcortical e fibras em “U”, regiões núcleo-capsulares, corpo caloso, tálamo, tronco cerebral e cerebelo. Neste ano, após recomendação fisioterápica, constatou-se significativa melhora da parte motora e atualmente caminha com apoio de bengala. Resultado da avaliação neuropsicológica encontra-se no **Apêndice A**.

Em dezembro/2016, sofreu um AVC que resultou em grave comprometimento motor. Atualmente anda com auxílio de muletas. Não há imagem disponível desta ocasião.

**Caso II-11:** Sexo feminino, hipertensa, aos 58 anos apresentava parestesia no braço direito. Exames de imagem apontam focos hiperintensos na substância branca cerebral e atrofia cortico subcortical generalizada. Esse achado justificou sua inclusão no estudo em 2007. Em 2008, aos 64 anos, realizou RM sob queixa de dormência nos membros superiores. Exame apontou múltiplos focos de hipersinal periventricular e subcortical, predominando nos lobos frontais, acometendo o tronco encefálico e a substância branca subcortical temporal esquerda. Neste mesmo ano, realizou exame genético para Notch 3 e o resultado foi negativo. A partir deste resultado, outras hipóteses foram levantadas para justificar os achados de imagem (hiperintensidade de substância branca). De acordo com os médicos que a acompanharam, os dados clínicos e de imagem apontavam para eclampsia. Em 2012 apresentou um quadro de depressão e optou por não dar continuidade ao estudo. Resultado da avaliação neuropsicológica encontra-se no **Apêndice B**.

**Caso III-5:** Sexo masculino, hipertenso, com historia clínica de apneia de sono. Aos 30 anos, relata que teve uma crise de enxaqueca (com aura) enquanto dirigia. Dizia: “via pontos brilhantes”. Neste instante (P.A.: 150 x 90 mmHg) notou que o lado esquerdo do seu corpo estava totalmente dormente (parestesias) e a visão “embaçada”. Foi prescrito losartana 50 mg ao dia e apresentou melhora do quadro. Foi realizado exame de imagem. O diagnóstico apontou AIT.

Em 2000, apresenta outro episódio de dormência com predomínio do lado esquerdo do corpo com a diferença de que agora com problemas de linguagem. Relata que não conseguia pronunciar o nome dos objetos. “Sabia o que era, mas não conseguia falar”. Sob acompanhamento começou a fazer uso de vitamina E e

ácido acetilsalicílico 100 mg. Nessa mesma época acordou com “vista embaçada” que perdurou durante vários dias. Realizou Tomografia de Coerência Óptica de domínio Espectral (SD-OCT - *Spectral Domain Optical Coherence Tomography*), que revelou trombose da veia central da retina, com edema intra-retiniano difuso, acúmulo de líquido em forma de cistos, edema macular cistóide, formação de membrana epirretiniana na interface vítreo-retiniana e espessura de 572 micrômetros. O olho esquerdo apresentava edema intra-retiniano difuso. Passou por três sessões de anti-VEGF (*anti -Vascular endothelial growth factor*- Fator de crescimento do endotélio vascular) e panfotocoagulação. Outros episódios de “vista embaçada” surgiram quatro anos depois e o diagnóstico foi novamente confirmado: trombose venosa profunda no olho direito.

Em 2008, aos 39 anos, realizou imagem de RM que revelou alterações extensas de substância branca periventricular e hemisférica profunda, com áreas de confluência e acúmulo de lesões no corpo caloso. Neste período alegava se emocionar muito em quaisquer circunstâncias sem que houvesse um motivo aparente (labilidade emocional). Apesar disso, não há registros de episódios depressivos ou apatia.

Exame de RM em 2014 revelou infartos lacunares periventriculares, coroas radiadas, capsula externa, ponte, regiões subcorticais fronto-parietais, porções anteriores dos lobos temporais. Além disso, infartos lacunares antigos na cabeça do núcleo caudado e no tálamo à direita. Apesar das extensas lesões em substância branca, encontra-se funcional. Resultado da avaliação neuropsicológica no **Apêndice C.**

**Caso III-6:** Aos 43 anos apresentou dormência no braço esquerdo e depois se estendeu para a face e o membro inferior esquerdo e refere estar “esquecido”. Queixava-se de fortes dores de cabeça. Não há registros de avaliação neuropsicológica neste período. Familiares relatam alterações de humor e, de acordo com laudo médico, encontra-se apático. Foi recomendado psicoterapia. A família relata que no decorrer do processo psicoterápico notou melhora significativa. Exame de RM realizado em 2008 pontou extensas áreas de hipersinal na substância branca, principalmente subcortical, cápsula externa e múltiplos infartos lacunares circundados por hipersinal (gliose) localizado no tálamo à esquerda, substância branca frontal direita e temporal bilateral.

Em julho/2012, relata “estar com a voz diferente”. A perna esquerda “falhava” ao caminhar. Foi medicado com enalapril 10mg duas vezes ao dia. Neste período apresentou um quadro de depressão e foi afastado do trabalho. Relata que está sentindo muita dormência na perna esquerda. A anamnese revela sinais de apatia. Refere estar “triste, mais calado e desaminado”. Familiares relatam que em algumas situações parece está “fora do ar”. Exame neurológico observa-se hemiparesia à esquerda com predomínio crural. Além da vitamina E, ácido acetilsalicílico 100 mg, bromazepam e do enalapril, também foi receitado fluoxetina 20mg (1 comprimido pela manhã). Foi indicado fisioterapia e tratamento psicoterápico. Constatou-se uma melhora significativa do quadro e retorna às atividades laborais.

Em 2014, RM apontou infartos lacunares na substância branca envolvendo corpo caloso, regiões núcleos capsulares em ambos os tálamos, tronco cerebral e cerebelo.

Em 2015, queixa-se de dormência do lado esquerdo. Apresenta exame neurológico normal em relação à motricidade. Continua com a mesma medicação, substituindo bromazepam por cloxazolam 2mg. Resultado da avaliação neuropsicológica encontra-se no **Apêndice D**.

**Caso III-7:** Em 2003, aos 50 anos, apresenta fraqueza na perna esquerda. Relata que após um pico de pressão a perna esquerda ficou dormente. Exame neurológico apontou paresia na perna esquerda sem alteração de reflexo. T.C.: revela pequena lesão isquêmica frontal posterior à direita. Medicação: nimodipino 30mg, ácido acetilsalicílico após o almoço. Em 2006, relata que a perna esquerda está piorando e está perdendo o equilíbrio e com dificuldade para dirigir. Medicado com ácido acetilsalicílico 100 mg e vitamina E. Exame de RM evidencia lesão compatível com CADASIL. Em 2007, apresenta um quadro de hemiparesia esquerda, parestesia nos dedos das mãos, queixa-se de esquecimento e relata apresentar “ausências”. Solicitado eletroencefalograma que mostrou alterações na região temporal do hemisfério direito. Foi medicado com paroxetina 20mg, cloxazolam e carbamazepina 200mg. Não respondeu bem aos medicamentos e logo foi substituído por paroxetina, fenitoína e amitriptilina. Exame de RM realizado em 2008 apontou áreas de hipersinal na substância branca subcortical e periventricular bem como cápsulas externas, além de infartos lacunares principalmente na região frontal.

Em 2009, o quadro motor piora e as sessões fisioterápicas são mais intensivas. A irmã alega que ficava parado, tonto e sonolento. Neste período estava medicado com acetilsalicílico 100 mg, ácido fólico e captopril.

Sofreu um AVC em 2010 e começou a fazer uso de gabapentina. Ainda neste período, relata que teve “crise” de perda de memória, dificuldade de falar e fraqueza nas pernas. Com exceção da fraqueza nos membros inferiores, a linguagem e memória foram melhorando. Neste mesmo ano sofre um AIT com prejuízos na linguagem e disfagia. Em 2011 apresentou uma “crise de pânico”, assim relatado pelo neurologista que o acompanhava, e piora do quadro clínico em 2012 com hemiparesia à direita. Chegou a cair por duas vezes alegando que a perna “falhava”. Relata muitas dores nas duas pernas e cansaço. Em 2012, encerra sua participação no estudo. Atualmente, após dois AVC, encontra-se demenciado. Resultado da avaliação neuropsicológica encontra-se no **Apêndice E**.

**Caso III-15:** Aos 36 anos queixa-se de intensas dores de cabeça. Após engravidar, as dores ficaram mais recorrentes e foram agravadas pelas alterações comportamentais (agitação, irritabilidade) e labilidade emocional. Foi diagnosticada com depressão e ansiedade. Nessa época foi medicada com cloxazolam 2mg, cloridrato de nortriptilina 25mg, captopril 25mg e cloridrato de naratriptana.

Aos 37 anos exames de RM apontam lesões desmielizantes. Queixa-se de déficits de memória, mas não realizou avaliação neuropsicológica neste período. Aos 49 anos, exame neurológico constatou fraqueza, hiperreflexia e clônus na perna esquerda. Houve piora do quadro depressivo e ansiedade em 2008. Foi medicada com: cloridrato de nortriptilina 25mg, alprazolam 2mg, citalopram 20mg, donepezila 5mg e nimisulida 100mg. Exame de RM realizado em 2008 apontou áreas de hipersinal na substância branca subcortical e periventricular bem como cápsulas externas, e pequenas lacunas (temporal direita e núcleos da base).

Na etapa final do estudo (2014), os sintomas psiquiátricos são mais frequentes e com intensidades variáveis (apatia, ansiedade e irritabilidade). RM apontou isquemia na substância branca periventricular, nos centros semiovais e coroa radiada, regiões núcleo-capsulares, tálamos, tronco cerebral, corpo caloso interface caloso septal e cerebelo. Resultado da avaliação neuropsicológica encontra-se no **Apêndice F**.

- Os resultados gerais da avaliação neuropsicológica nas quatro etapas do estudo encontram-se na Tabela 4.

Tabela 4. Resultados gerais da avaliação neuropsicológica nas quatro etapas.

TESTES	III-6 (M) 52 anos (idade em 2014)				II-1 (M) 59 anos (idade em 2014)				III-15 (F) 49 anos (idade em 2014)				III-5 (M) 45 anos (idade em 2014)				III-7 (M) 57 anos (idade em 2012)			II-11 (F) 69 anos (idade em 2012)			m ± DP Controles	
	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2007	2008	2012	A	F
Fluência Verbal (Animais / Frutas)	17/14	10*/11*	10*/12*	13*/9*	11*/11*	9*/7*	10*/8*	11*/9*	11*/15	9*/9*	11*/15	13*/10*	16/14	18/13	15/13	17/14	4*/5*	4*/4*	5*/4*	6*/12*	8*/16	8*/12*	17.8±2.42	16.3±2.33
Nomeação Boston	15	7*	10*	11*	10*	9*	12*	14	12*	7*	12*	12*	11*	12*	14	15	9*	7*	6*	9*	10*	10*	14.66±0.47	
MEEM	28	24*	25*	27	28	24*	27	25*	25*	23*	27	27	29	26*	29	28	24*	17*	13*	19	20*	22*	28.3±1.34	
Memória Lista Palavras	6/7/8 (21)	6/7/5 (18)	6/7/6 (19)	5/7/8 (20)	4/5/6 (15)*	3/3/6 (12)*	4/5/5 (14)*	4/6/7 (17)	6/5/6 (17)	3/5/5 (13)*	4/7/6 (17)	4/5/6 (15)*	5/7/8 (20)	10/10/9 (29)	5/9/9 (23)	7/8/8 (23)	1/2/3 (6)*	2/3/4 (9)*	1/1/2 (4)*	4/3/6 (13)*	5/5/5 (15)*	6/6/6 (18)	20.3±3.39	
Praxia Construtiva	7*	6*	6*	5*	9	8	5*	4*	9	7*	10	7*	7*	5*	6*	9	3*	0*	0*	3*	0*	3*	9.6±1.27	
Evocação Lista Palavras	7	7	8	6*	6*	4*	3*	2*	5*	5*	3*	4*	5*	7	8	7	3*	3*	0*	2*	3*	1*	8.5±1.0	
Reconhecimento Lista Palavras	10	8*	10	10	8*	8*	7*	5*	9	7*	8*	6*	10	10	10	10	7*	4*	3*	11	8*	10	9.25±0.74	
Evocação das praxias	4*	0*	5*	4*	7*	3*	4*	4*	9	4*	8	9	4*	5*	5*	6*	0*	0*	0*	1*	0*	1*	9.43±1.47	
Cópia do Desenho do Relógio (CDR)	5	7	7	7	7	7	5	7	7	7	5	7	7	7	3	3	6	7	7	7	R	R	0 – 3	
Teste das Trilhas A (TMT A)	50	80	64	57	80	98*	83*	80	50	70	64	84*	33	30	60	60	95*	185*	521*	120* NC	72	94*	52.36±19.68	
Teste das Trilhas B (TMT B)	80	302*	206*	138	150	302* NC	148	163	140	304*	256*	208*	60	42	105	130	210* NC	302* NC	30 NC	243* NC	90 NC	R	103.4±55.63	
TMT-B/TMT-A	1,6	3,8	3,2	2,4	1,8	NC	1,8	2,0	2,8	4,3	4,0	2,5	1,8	1,4	1,7	2,2	NC	NC	NC	NC	NC	R	< 3	
CLOX 1	-	-	7*	6*	-	-	6*	8*	-	-	8*	4*	-	-	13	11	-	-	5*	-	-	R	12.76±1.50	
CLOX 2	-	-	10*	8*	-	-	9*	12*	-	-	10*	13	-	-	13	13	-	-	4*	-	-	R	13.96±1.29	
Clinical Dementia Rating (CDR)	0	0	0	0,5 (M)	0	0	0,5 (M)	0,5 (M)	0	0	0,5 (JSP)	0,5 (JSP)	0	0	0	0		1	2	0	0	1 (M)	0	

M- sexo Masculino F- sexo Feminino; CERAD - Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease; MEEM – Mini Exame do Estado Mental / NC- Não completou a tarefa / R- Recusou-se a fazer. Escores do CDR realizado em Agosto/2008: 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). (M) = Memória / (JSP) = Julgamento e Solução de Problemas TMT-B/TMT-A ≥3 (comprometimento de flexibilidade cognitiva). Os casos III-7 e II-11 participaram do estudo até 2012, pois evoluíram para demência e consequentemente não obedeciam aos critérios de inclusão. Ambos apresentavam prejuízos em atividades rotineiras. \*Comprometimento ≥ de 1,5 dp abaixo da média do grupo controle.

## 8.6 Análise da avaliação neuropsicológica nas quatro etapas

Petersen et al. (2004)<sup>117</sup> propuseram 2 subtipos de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL): amnésico (com comprometimento de memória) e não-amnésico (comprometimento em outros domínios cognitivos). Outros dois subtipos foram incluídos: CCL domínio único (apenas um domínio cognitivo comprometido) e CCL múltiplos domínios (mais de um domínio cognitivo comprometido), além de conjugar os subtipos de CCL com critérios etiológicos do comprometimento cognitivo. Sugeriram, por exemplo, que o CCL domínio único amnésico, de etiologia degenerativa, progrediria para Doença de Alzheimer. Já aqueles com CCL múltiplos domínios amnésico ou não-amnésico poderiam progredir para DV.

Nos casos descritos, o déficit cognitivo foi definido como desempenho cognitivo, ao menos, 1,5 dp pior que a média do desempenho do grupo controle. Com exceção dos casos III-7 e II-11, ambos evoluíram para um quadro demencial em 2008 e 2012 respectivamente, os demais apresentam déficit cognitivo acompanhado de status funcional globalmente preservado, o que sugere o diagnóstico de Comprometimento Cognitivo Leve Vascular (CCLV) amnésico de múltiplos domínios, ao passo que o comprometimento funcional indica a presença de quadro demencial: casos III-7 e II-11.

O CCLV encontra-se compreendido nos limites do Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV) não demência<sup>118,119</sup>, conforme os casos III-6; II-1; III-15 e III-5.

De acordo com a quinta edição do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5), a forma não demência corresponde ao Transtorno Neurocognitivo Leve Vascular e a forma com demência ao Transtorno Neurocognitivo Maior Vascular<sup>120</sup>.

### ➤ **Caso III-6 :**

- Em 2007: desempenho cognitivo compatível com CCLV amnésico com comprometimento de múltiplos domínios (praxia construtiva e ideomotora) e memória não-verbal (evocação de praxia)
- Em 2008-2014: CCLV amnésico com comprometimento de múltiplos domínios (linguagem, função executiva, memória não-verbal), com preservação de memória verbal.

- **Caso II-1:**
  - Em 2007: CCLV amnésico de múltiplos domínios (memória e linguagem).
  - Em 2008-2014: CCLV amnésico de múltiplos domínios (memória, linguagem e função executiva).
- **Caso III-15:** CCLV amnésico de múltiplos domínios (memória, funções executivas, praxias e evocação das praxias) desde 2007.
- **Caso III-5:** CCLV amnésico de múltiplos domínios (linguagem, funções executivas e evocação das praxias) desde 2007.
- **Caso III-7:** comprometimento amnésico de múltiplos domínios (memória, linguagem, funções executivas, praxias e evocação das praxias). Evoluiu para um quadro de demência a partir de 2008.
- **Caso II-11:** CCLV amnésico de múltiplos domínios (linguagem, funções executivas e memória) desde 2007. Encontrava-se deprimida neste período e optou por não dar continuidade ao estudo. Apresentou um quadro inicial de demência em 2012.

Pontos de cortes correspondentes a 1,5 dp abaixo do desempenho de controles:

Fluência Verbal animais= 14,17  
 Fluência Verbal frutas: 12,81  
 Nomeação de Boston= 13,96  
 MEEM= 26,29  
 Memória da Lista de palavras=15,3  
 Praxias=7,7  
 Evocação da lista de palavras= 7  
 Reconhecimento da lista de palavras= 8,14  
 Evocação das Praxias= 7,23  
 TMT A=81,88  
 TMT B =186,84  
 CLOX 1= 10,51  
 CLOX 2= 12,03

Em relação aos déficits acima de 1,5 dp, o ponto de corte para déficit cognitivo em nível demencial não é consensual entre os critérios diagnósticos. O NINDS-AIREN exige a presença de alteração de memória + 1 outro domínio cognitivo, sem definir a magnitude do comprometimento cognitivo.

Os critérios diagnósticos para CCV/DV divergem quanto à magnitude do déficit cognitivo suficiente para o diagnóstico de demência. Enquanto algumas diretrizes propuseram o ponto de corte de 2 dp de dados normativos (ex. *The International Society*

for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders VAS-COG), outros não estabeleceram quantitativamente a intensidade da dificuldade cognitiva. A *American Heart Association / American Stroke Association*, por exemplo, definiu de maneira qualitativa o grau de declínio cognitivo para o diagnóstico de DV - neste caso, o acometimento em dois ou mais domínios cognitivos deveria ser suficiente para ocasionar déficits funcionais significativos para se considerar o diagnóstico de demência <sup>119</sup>.

Roman et. al (1993) <sup>121</sup> e Erkinjuntti et. al (2000) <sup>122</sup> sugerem alterações dos critérios NINDS-AIREN para Pesquisa em Demência Vascular Subcortical (DVS). De acordo com estes pesquisadores, os critérios poderiam se basear numa modificação para provável DV. A principal alteração seria a de "síndrome cognitiva" e "evidência de doença cerebrovascular relevante". A síndrome cognitiva inclui síndrome disexecutiva e perda de memória interferindo em AVD. Os casos excluídos (III-7 e II-11) atendem estes critérios.

#### ➤ **Variações no desempenho dos testes:**

Os testes que compõem a avaliação neuropsicológica foram os mesmos em todas as etapas. De uma forma geral, o período compreendido entre 2007 e 2008 (duas avaliações neuropsicológicas em um intervalo de 1 ano) revelou maior prejuízo cognitivo quando comparado à 2012 e 2014 (duas avaliações em um intervalo de 2 anos). Estas variações no desempenho dos testes podem ser justificadas pelos seguintes fatores:

a) Até 2008 não apresentavam diagnóstico preciso e o tratamento que recebiam era incipiente. A avaliação neuropsicológica realizada neste período apontou indicadores de déficits cognitivos e, conseqüentemente, medidas preventivas primárias e secundárias foram tomadas.

b) Diferente de outras doenças vasculares, CADASIL cursa com ictus isquêmicos (geralmente silenciosos) com melhoras após o evento. Esse dado poderia justificar as variações de desempenhos.

c) Durante o curso da doença alterações comportamentais e principalmente de humor (depressão, ansiedade, apatia, labilidade emocional) estiveram presentes e isso certamente pode ter influenciado no desempenho dos testes.

Nas quatro etapas do estudo o comprometimento das funções executivas foi predominante em todos os casos quando comparado longitudinalmente assim como ao grupo controle. Além do componente executivo destacaram-se déficits de atenção

(sustentada e alternada), linguagem, memória (imediata e tardia) e praxias. Esta última pouco comentada na literatura.

✓ **Atenção:**

O TMT-A possibilitou investigar a capacidade de tenacidade (concentração) e apenas o caso III-5 esteve na média quando comparado ao grupo controle. Os demais participantes apresentaram flutuação da atenção que certamente está relacionada à memória operacional e funções executivas.

✓ **Linguagem:**

Com exceção do caso III-7, a compreensão da linguagem oral e escrita esteve preservada, tanto em palavras, quanto em frases simples e frases complexas em todos os casos. A capacidade de nomeação de objetos encontra-se bastante comprometida em frases complexas (maior capacidade de abstração para a compreensão) no caso III-7.

✓ **Memória:**

Os casos II-1, II-11, III-7 e III-15 apresentaram pior desempenho na evocação tardia (Evocação da lista de palavras), memória episódica (Lista de Palavras) e de trabalho (TMT-B), provavelmente associado à disfunção executiva. Praticamente todos os casos apresentaram dificuldade na evocação das praxias em, pelo menos, uma das etapas da avaliação.

O teste do desenho do relógio proporcionou o registro de prejuízos em habilidades visuo-espaciais. Estas habilidades envolvem a ativação, retenção e/ou manipulação de representações mentais e, portanto, estão estreitamente relacionadas com a memória operacional que, conforme mencionado, esteve comprometida.

### ✓ **Funções Executivas:**

O prejuízo significativo nas funções executivas esteve relacionado ao baixo desempenho observado pelo teste de Fluência Verbal (semântica e fonêmica), atenção alternante (TMT-B), flexibilidade cognitiva (TMT-B e TMA-B/TMT-A), assim como de verificar eventuais erros durante a realização (Teste do Desenho do Relógio e CLOX 1). O teste TMT-B apresentou maior sensibilidade para avaliação das funções executivas. Além de ter ultrapassado o tempo mínimo, alguns indivíduos não completaram (II-1, II-11 e III-7). Em uma das etapas do estudo o indivíduo II-11 se recusou a realizar alegando dificuldades. A relação TMT-B/TMT-A quando  $\geq 3$  indica comprometimento da flexibilidade cognitiva. Isso pode ser observado nos casos III-6 e III-15.

Outro dado relevante foi a dificuldade inicial na realização do desenho do relógio, com nítida dificuldade de ocupação do espaço e do planejamento. Os resultados estiveram abaixo da média em todas as ocasiões.

### ✓ **Habilidades Visuoconstrutivas:**

A apraxia construtiva foi um achado que esteve presente em todas as etapas do estudo e pode ser observado em todos os casos. Cópia de desenhos geométricos e Teste do Relógio CLOX 2 foram os mais sensíveis. Apenas o caso III-6 apresentou comprometimento em praxia ideomotora.

## 9 RESULTADOS DA AVALIAÇÃO FUNCIONAL E NEUROPSIQUIÁTRICA

Diferente da proposta deste estudo, em 2007 e 2008 nenhum teste formal para avaliar independência funcional e alterações neuropsiquiátricas havia sido realizado. No entanto, todos os indivíduos estudados e, pelo menos, um parente próximo passaram por entrevistas de anamnese visando informações sobre o grau de independência funcional. Foi dada especial atenção às questões profissionais e AVD, incluindo a condução e gestão de finanças pessoais. Naquele período, todos os indivíduos relataram estar desempenhando suas AVD sem qualquer problema funcional (confirmado por, pelo menos, um familiar).

No final da segunda etapa do estudo (2008), o indivíduo III-7 sofreu um AIT e, após este episódio, apresentou um quadro de apatia com declínio cognitivo moderado. Passou por um processo de reabilitação (fisioterápica e cognitiva). Chegou a fazer parte do estudo em 2012, mas em decorrência de um processo depressivo e grave declínio cognitivo, foi excluído do estudo. Atualmente encontra-se demenciado e sob cuidados médicos.

Os demais sujeitos estão funcionais, ou seja, não apresentam dificuldades em suas AVD. Apesar disso, alterações de humor como apatia, depressão e ansiedade foram contatadas em alguns casos como, por exemplo: III-6 e III-15. Este último, já trazia história de ansiedade e depressão antes do diagnóstico da doença. Entretanto, os sintomas se tornaram mais frequentes e com intensidade variável durante o processo evolutivo.

Resultados da avaliação neuropsiquiátrica encontram-se na **Tabela 5**. Atualmente, todos os casos encontram-se sob cuidados médicos.

### 9.1 Risco e Estadiamento

Os resultados encontrados no Escore de Hachinski e CDR merecem destaque. A redução na pontuação no escore isquêmico de Hachinski, observada nos casos relatados (como no caso III-6), podem ser explicadas pela atuação terapêutica sobre os sintomas modificáveis. Ainda em relação ao caso III-6, apresentou um quadro de apatia evoluindo para depressão leve em 2012. Em entrevista com familiares, ficou registrado que a partir do diagnóstico da doença foi possível observar “perda do interesse pelas coisas” e

“indiferença afetiva” que se agravou com o afastamento do trabalho. Através de acompanhamento médico, fisioterápico e psicoterapia apresentou melhora evolutiva.

O CDR, amplamente aplicado para o estadiamento de pacientes com déficits cognitivos e demência, organiza-se em 6 “boxes” cognitivos e funcionais, englobando desempenhos em Memória, Orientação, Julgamento/Resolução de Problemas, Questões Comunitárias, Lar/Lazer e Cuidados Pessoais<sup>123</sup>. A pontuação em cada um destes domínios pode ser realizada através da observação clínica do avaliador ou, alternativamente, um instrumento semi-estruturado pode ser empregado. Neste último caso, os escores se baseiam em uma impressão clínica resultante de informações colhidas do informante somadas ao desempenho do examinando em testes de memória, orientação, abstração, cálculo e tomada de decisão<sup>124</sup>. O escore final é normalmente baseado em um algoritmo, que integra a pontuação em cada um dos “boxes” (**Tabela 5**).

Entretanto, com o emprego em larga escala do CDR no estudo das demências, algumas críticas passaram a ser apontadas por alguns autores. A maior parte delas refere-se à inadequação do CDR para o estadiamento de quadros de déficits cognitivos não associados à Doença de Alzheimer. De fato, dificuldades em funções corticais associadas à Doença de Alzheimer (Orientação e Memória) representam um terço do escore final do CDR, o que se mostra inadequado em casos em que as alterações nestas capacidades não costumam ser observadas em casos iniciais (como p.ex., na Doença Cerebrovascular e na Demência Lobar Frontotemporal)<sup>125</sup>. Consistentemente, o sujeito incluído neste estudo que apresentava  $CDR \geq 1$  não preenchia critérios diagnósticos para DV (NINDS-AIREN) no baseline, considerando a funcionalidade preservada à época. Apenas posteriormente, com o advento de um AVE em 2012 (caso III-7), houve deterioração cognitiva e funcional com magnitude demencial. Tal situação reforça a impressão de que o CDR mostra-se pouco específico para o estadiamento de quadros de Comprometimento Cognitivo Vascular (CCV), conforme já havia apontado a literatura.

**Tabela 5. Avaliação Funcional e Neuropsiquiátrica.**

TESTES	III-6 (M) 52 anos (idade 2014)				II-1 (M) 59 anos (idade 2014)				III-15 (F) 49 anos (idade 2014)				III-5 (M) 45 anos (idade 2014)				III-7 (M) 57 anos (idade 2012)			II-11 (F) 69 anos (idade 2012)		
	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2014	2007	2008	2012	2007	2008	2012
CDR	0	0	0	0,5	0	0	0,5	0,5	0	0	0,5	0,5	0	0	0	0	0,5	1	2	0	0	1
Escala de Cornell	-	-	8	6	-	-	0	0	-	9	8	8	-	-	0	0	-	-	12	-	-	10
NPI	-	-	7	6	-	-	2	2	-	-	18	16	-	-	0	0	-	-	20	-	-	6
Escore Isquêmico de Hachinski	-	-	11	9	-	-	12	12	-	-	9	10	-	-	10	9	-	-	17	-	-	12
Índice de Barthel	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	100	100	-	-	60	-	-	95
Pfeffer	-	-	0	0	-	-	0	1	-	-	0	0	-	-	0	0	-	-	28	-	-	4

CDR: (*Clinical Dementia Rating* - Escala Clínica das Demências): 0 (nenhuma alteração); 0,5 (questionável); 1 (demência leve); 2 (demência moderada); e 3 (demência grave). Escala Cornell de Depressão: < 6 (ausência de sintomas depressivos significativos); > 7 (presença de depressão leve, moderada ou grave); > 10 (provável depressão maior); > 18 (depressão definitiva). Escore Isquêmico de Hachinski: Doença de Alzheimer ( $\leq 4$  pontos); Doença de Alzheimer + Demência Vascular (5 a 6 pontos) e Demência Vascular ( $\geq 7$  pontos). Pfeiffer:  $\geq 5$  prejuízo cognitivo e declínio funcional. Índice de Barthel: Severa < 45 pontos / Grave: 45 – 49 pontos / Moderada: 60 – 80 pontos / Leve: 80 – 100. Análise do caso III-5 não pode ser processada em 2008 devido à limitações no processamento. As imagens foram gravadas em outro formato e são incompatíveis com a leitura do software utilizado em 2014. Os casos III-7 e II-11 participaram do estudo até 2012.

## 10 ACHADOS DE NEUROIMAGEM

Foram obtidas imagens de volumetria para carga de lesão em substância branca por lobos cerebrais em 2008 e 2014. (Tabela 6)

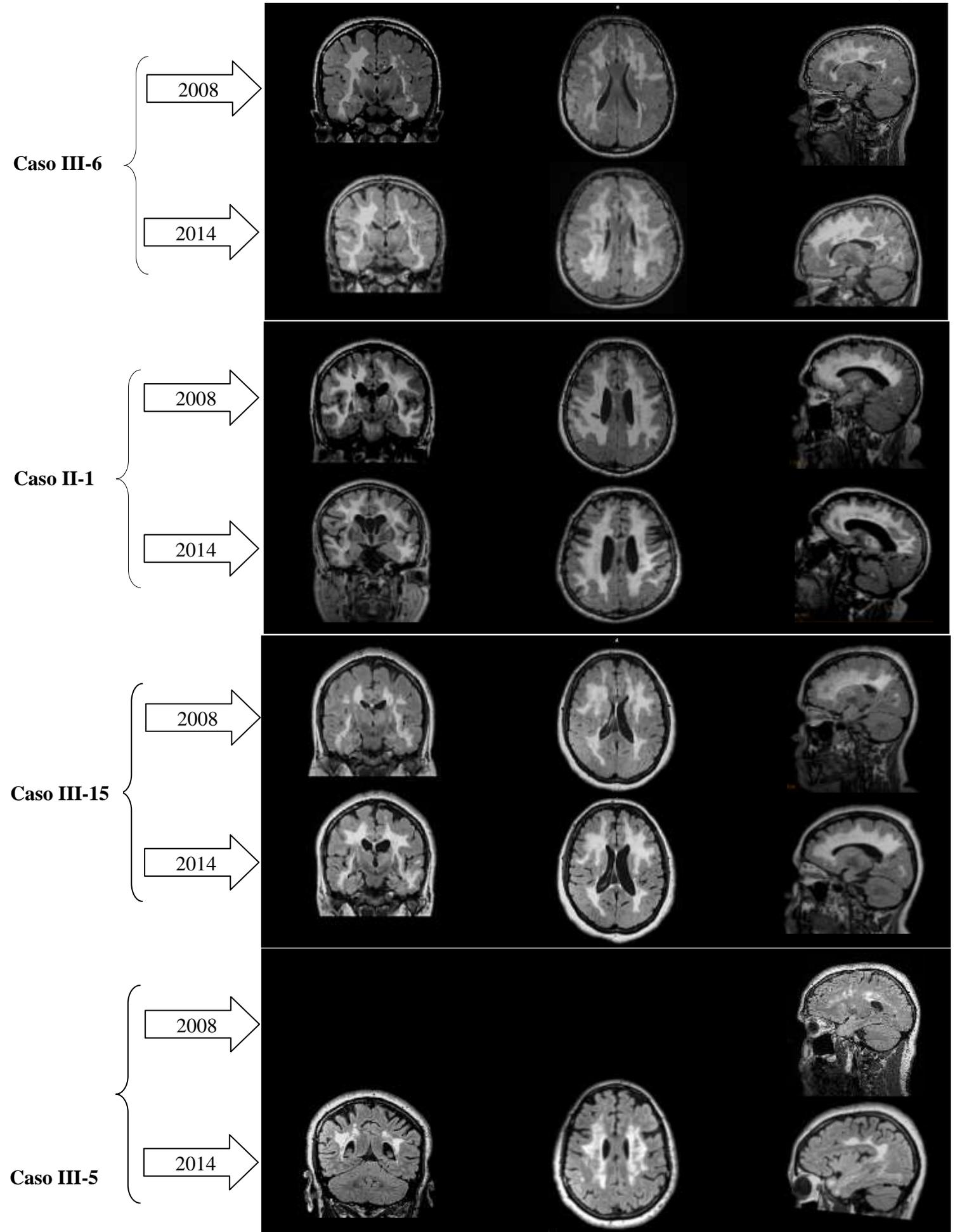
**Tabela 6. Cálculo do volume das cargas de lesão em substância branca realizado nos períodos de 2008 e 2014.**

Volumetria lesões													
Ano		TOTAL	%total	LF	%total	LO	%total	LP	%total	LT	%total	soma	%dif
		2008	III-6	405673,0	100,0	96449,0	23,8	63884,0	15,7	130491,0	32,2	46809,0	11,5
III-15	358512,0		100,0	86134,0	24,0	58626,0	16,4	107114,0	29,9	41475,0	11,6	293349,0	18,2
II-1	382548,0		100,0	104895,0	27,4	72047,0	18,8	128229,0	33,5	48555,0	12,7	353726,0	7,5
2014		TOTAL	%total	LF	%total	LO	%total	LP	%total	LT	%total	soma	%dif
	III-6	389727,0	100,0	91443,0	23,5	72006,0	18,5	129455,0	33,2	47219,0	12,1	340123,0	12,7
	III-15	336989,0	100,0	77462,0	23,0	60835,0	18,1	108917,0	32,3	43116,0	12,8	290330,0	13,8
	II-1	376654,0	100,0	111884,0	29,7	64768,0	17,2	128645,0	34,2	46272,0	12,3	351569,0	6,7
	III-5	394298,0	100,0	112935,0	28,6	58474,0	14,8	103431,0	26,2	45596,0	11,6	320436,0	18,7

Volume total= Volume total de lesão em cada lobo (mm<sup>3</sup>); Soma= somatório das lesões de cada lobo; LF= Lobo Frontal; LP= Lobo Parietal; LT= Lobo Temporal; LO= Lobo occipital; %total = Percentual do Volume Total de Lesão; % dif = Percentual da Lesão Total Fora das Áreas Mostradas.

O período compreendido entre os dois momentos foi de seis anos. A apreciação visual sugere um aumento da carga de lesão entre os dois momentos comparados (Figura 5). Entretanto, de acordo com os resultados volumétricos encontrados, não houve diferença significativa no volume das cargas de lesão (Tabela 6). O padrão de lesão encontrado em CADASIL acomete, na maioria das vezes, maior número de lesões nos lobos frontais seguido dos lobos temporais. Nos casos apresentados o padrão foi atípico uma vez que o houve maior envolvimento dos lobos parietais seguido dos lobos frontais. Esse dado talvez justifique os achados das apraxias e disfunções executivas predominantes na avaliação neuropsicológica.

De uma forma geral, os exames de RM dos casos apontaram lesões nas seguintes regiões: tálamo, cerebelo, tronco cerebral, amígdala, putamem e núcleo caudado. Segue abaixo o percentual da carga de lesão de substância branca nos lobos cerebrais dos casos descritos. Por motivos operacionais, as imagens de 2008 do caso III-5 (plano axial e coronal) foram disponibilizadas em outro formato incompatível com o software adotado no segundo momento do exame. (Figura 5).



**Figura 5.** Exames de imagem dos quatro casos realizados em 2008 e 2014.

## 11 DISCUSSÃO

Com a proposta de facilitar melhor compreensão, os achados do estudo serão discutidos em tópicos.

➤ **Genética:** O diagnóstico da família descrita neste trabalho foi obtido através da análise do gene *Notch-3* que revelou uma substituição nucleotídica de uma Arginina (CGC) por uma Cisteína (TGC) no exon 4 na posição 153: (c.535 C>T: R153C). A maioria das mutações ocorre nos exons 3 e 4. Peters et al. (2005)<sup>126</sup> identificaram 54 mutações diferentes no gene *Notch3* em 120 (96%) de 125 pacientes com comprovação por biópsia. Entre as mutações, 58,3% estavam localizados no exon 4, e 85,8% estavam na exons 2 a 6. Markus et al. (2002)<sup>15</sup> encontraram 15 mutações em diferentes pontos do gene *Notch3* em 48 famílias, 73% estavam no exon 4, 8% no exon 3 e 6% em cada um dos exons 5 e 6. Com base neste espectro os autores sugerem que o protocolo para análise genética deveria seguir o rastreio dos exons 2 - 6.

➤ **Biópsia:** Destaca-se também o papel diagnóstico da presença de GOM nos vasos da pele e dos músculos onde a especificidade é elevada, chegando a 100%, mas a sensibilidade é baixa (inferior a 50%)<sup>46</sup>. Apenas um indivíduo da família realizou exame de biópsia em duas ocasiões onde na primeira análise o resultado foi negativo. Após confirmação genética o exame foi repetido com o mesmo material e o resultado foi positivo<sup>74</sup>. Portanto, resultados negativos em biopsia de pele não excluem a possibilidade de se tratar da doença e, de acordo com o contexto clínico, devem ser repetidas.

➤ **Neuroimagem:** Exames de imagem são imprescindíveis para o diagnóstico evidenciando infartos lacunares focais e leucoaraiose. Os casos apresentados possuem alterações de imagem com esta especificidade com predomínio por regiões frontais, parietais e áreas profundas do cérebro. Há um padrão característico de anomalias de imagem de RM em CADASIL que pode ajudar no diagnóstico diferencial. Estudos sugerem que o lobo temporal anterior e o envolvimento da cápsula externa são marcadores úteis para o diagnóstico diferencial de doença de pequenos vasos<sup>15,52,53</sup>. Nos casos apresentados, a carga média de lesões envolvendo o lobo temporal nas duas ocasiões foi de 11,9% em 2008 e 12,4% em 2014 nos indivíduos: II-1; III-6 e III-15. Porém, o envolvimento do lobo temporal anterior pode estar ausente em algumas faixas

etárias. Singhal et al. (2005)<sup>127</sup> em uma coorte prospectiva envolvendo 112 indivíduos de 64 famílias com CADASIL, tiveram como objetivo descrever a distribuição espacial das lesões, determinar como esta distribuição se altera com a idade, e identificar quaisquer correlações com as características clínicas da doença. Como método, utilizaram a escala Scheltens et al.(1993)<sup>128</sup> de forma a quantificar a gravidade das alterações de intensidade de sinal em diferentes regiões do cérebro. De acordo com os resultados, pontuações mais elevadas foram encontradas nas seguintes regiões: frontal, parietal, e anterior córtex temporal, cápsula externa; intermediário em ponte; e relativamente baixa no corpo caloso, caudado, globo pálido, cerebelo, mesencéfalo e medula. O envolvimento do polo temporal anterior era comum em todas as idades, mas esteve ausente em 33% dos pacientes com idade entre 20-29 anos. Houve um aumento progressivo na pontuação Scheltens até a quinta década que se estabilizou após este período. De acordo com os achados, a pontuação máxima de seis pode indicar a doença tanto na fase precoce como também tardia. Este achado tem implicações importantes para o diagnóstico precoce da doença. Ainda em relação a este estudo, os autores chamam atenção para lesões do corpo caloso e sua importância no diagnóstico diferencial. Lesões nesta estrutura apontam um traço característico de esclerose múltipla, mas é rara em formas esporádicas da doença de pequenos vasos. Por esta razão, tem sido usado para diferenciar desmielinização de isquemia. Esta informação é extremamente relevante na medida em que três membros da família (II-5; II-9 e II-12), antes da confirmação genética, receberam diagnóstico de Esclerose Múltipla. Alguns indivíduos do estudo apresentam lesões em corpo caloso, com destaque para o indivíduo III-5 onde são mais extensas e predominantes.

➤ **Achados clínicos:** A história clínica dos casos apresentados envolve enxaqueca com aura, déficits cognitivos, AIT, depressão, ansiedade e apatia. A enxaqueca com aura foi o sintoma mais prevalente com idade de início que variou entre 32 a 42 anos e a frequência diminui a partir do primeiro AVC. De acordo com a literatura, 20% a 30% dos pacientes apresentam enxaqueca com aura com idade de início entre 20 e 40 anos. A aura visual pode se manifestar de várias formas: escotoma cintilante, visão turva ou hemianopsia lateral. Além disso, distúrbios da fala como dificuldades de se expressar e redução da fluência verbal estão presentes. Este achado pode ser observado no relato dos participantes quando referiam: “fala pesada”; “pontos brilhantes”, “vista embaçada”, “voz diferente”, durante intensas dores de cabeça. Há registros (laudo médico) do caso II-9 onde aos 23 e 42 anos apresentou aura afásica e motora respectivamente. Um

estudo realizado no Reino Unido se propôs a avaliar o espectro clínico de duzentos indivíduos sintomáticos com CADASIL de 124 famílias. A média de idade do início dos sintomas foi 33,6 anos e a característica clínica mais prevalente foi enxaqueca com aura (75% dos casos). Mais da metade trazia história de AVC com média de idade de início aos 46 anos. Mutações no exon 4 do gene Notch 3, mesmo da nossa casuística, foi detectada em 71,4% dos familiares. Ao contrário da enxaqueca sem aura, cuja frequência é idêntica à prevista na população em geral, a enxaqueca com aura é relatada em 20% a 40% dos pacientes com CADASIL, ou seja, uma frequência de 4 a 5 vezes maior<sup>20</sup>. Os sintomas incluem: hemiplegia, enxaqueca basilar ou aura isolada, o que torna difícil o diagnóstico diferencial para episódios isquêmicos. Em alguns pacientes, o quadro tende a melhorar após o primeiro AVC. A causa deste sintoma é mal compreendida. Possíveis fatores incluem alterações funcionais das pequenas artérias cerebrais, o envolvimento proeminente da leptomeninges, bem como vasos sanguíneos corticais<sup>23</sup>. A relação deste sintoma com a doença talvez se justifique pela identificação de anormalidades genéticas no mesmo cromossomo (cromossomo 19). Joutel et al.(1993)<sup>20</sup> encontraram, pela primeira vez, a associação entre Enxaqueca Hemiplérgica Familiar (EHF) e alteração no cromossomo 19p13. Um estudo envolvendo 71 indivíduos com CADASIL onde 41 (58%) apresentavam enxaqueca com aura e 30 (42%) sem aura, revelou que os sintomas da aura mais frequentes foram visual (38/41; 93%), sensoriais (28/41; 68%), afásico (19/41; 46%) e motor (9/41; 22%). A maioria dos pacientes (27/41; 66%) relatou uma combinação de sintomas de aura durante os ataques de enxaqueca, mas 14 relataram apenas um sintoma de aura por ataque (visual em 12 e sensorial em 2). Os autores concluíram que as auras afásicas e motoras nunca ocorreram de forma isolada. Todos, com ou sem aura, apresentavam anormalidades na substância branca em imagem ponderada em T2 (gânglios basais e tronco cerebral) com a única diferença: a hiperintensidade aumentou de acordo com a idade. A idade de início foi significativamente maior em mulheres mais jovens em comparação aos homens e surgiu quinze anos antes do primeiro AVC<sup>129</sup>. Estes achados foram observados na nossa casuística e na história da família, ou seja, alterações da substância branca em imagens ponderadas em T2, incidência maior em mulheres e antes do primeiro AVC. A importância destes achados reside no fato de que quase metade dos pacientes com CADASIL recebem o diagnóstico de enxaqueca (com ou sem aura) até a ocorrência do primeiro AVC. Portanto, a hipótese da doença deve ser considerada não somente pela presença de infartos isquêmicos subcorticais recorrentes, mas também em pacientes com enxaqueca (com ou sem aura), em meados

de idade adulta (30 anos), acompanhada de história familiar de AVC, demência e transtornos de humor<sup>31</sup>.

➤ **Déficits Cognitivos:** CCV é um conceito dimensional que abrange as alterações cognitivas decorrentes de doenças cerebrovasculares e suas manifestações isquêmicas, um *continuum* que inclui todas as etapas, desde o comprometimento cognitivo vascular não-demência (CCVND)<sup>130</sup> ou CCLV<sup>131 132</sup> até a DV. Petersen et al. (1999)<sup>133</sup>, define CCLV representado por queixas de memória, ao menos uma resposta positiva em nove perguntas sobre funcionamento cognitivo; prejuízo objetivo de memória, considerado como um desvio padrão abaixo da média em comparação com sujeitos da mesma idade e escolaridade; funcionamento cognitivo geral normal e sem prejuízo significativo das atividades da vida diária. Com base nestes critérios, pode-se observar que, com exceção do caso III-7 que evoluiu para um quadro de demência em 2012, os demais apresentaram CCLV de múltiplos domínios: funções executivas, atenção (sustentada e alternada), linguagem (não-verbal), memória (imediate e tardia) e praxias (construtiva e ideomotora). Houve predomínio dos déficits das funções executivas e esteve associado a um declínio da atenção e memória. De acordo com a literatura, prejuízos em funções executivas são mais comuns em indivíduos com menos de 50 anos de idade, conforme apontou um estudo envolvendo 42 indivíduos com CADASIL onde a disfunção executiva foi detectada em aproximadamente 90% dos casos<sup>33</sup>. Sudo et al. (2012)<sup>134</sup> em uma revisão sistemática de 944 artigos tiveram como objetivo descrever os aspectos clínicos, cognitivos e de neuroimagem do CCLV, além de avaliar padrões de progressão para demência. Os resultados apontaram que pacientes com CCLV apresentaram piores desempenhos em tarefas fronto-executivas, histórico de AVC, presença de hiperintensidades da substância branca periventriculares e profundas, sinais extrapiramidais e sintomas comportamentais. Chegaram as seguintes conclusões: 1) a disfunção executiva parece se relacionar à desconexão de circuitos fronto-parieto-subcorticais; 2) a progressão para demência relacionou-se a déficits em linguagem, função executiva e atenção sustentada à primeira avaliação, e a hiperintensidades na substância branca periventricular extensas. Estes achados estão de acordo com o que foi observado na casuística em estudo. Os déficits cognitivos mais proeminentes incidem na velocidade de processamento que pode ser avaliada, por exemplo, através do CLOX-1, TMT-A, TMT- B. Este último, por exemplo, é mais sensível à detecção de alterações cognitivas precoces, principalmente funções executivas, e envolve áreas subcorticais frontais<sup>135</sup>. Resultados encontrados através do

TMT-B são consistentes e evidenciam prejuízos nas funções executivas tanto no início da doença quanto em estágios avançados<sup>43 127</sup>. Este dado foi observado em todos os momentos da avaliação neuropsicológica e reitera a sensibilidade do teste na avaliação das funções executivas. Outro achado frequente em pacientes com CADASIL é o comprometimento da fluência verbal. Em um estudo conduzido por Buffon et al.(2006)<sup>33</sup>, a fluência verbal semântica esteve mais comprometida do que a fonêmica. Ambas as tarefas de fluência têm um forte componente executivo e estão em conformidade com o quadro de DV esporádica. O protocolo adotado neste trabalho incluiu apenas fluência verbal semântica (categoria animais e frutas). Todos os indivíduos apresentaram resultados abaixo da média quando comparados aos normativos da população brasileira. Regiões do hipocampo são relativamente poupadas na maioria dos pacientes com CADASIL, mesmo aqueles com demência e significativa perda de memória. Assim, o padrão de distúrbios de memória, como detectado na maioria dos pacientes parece ser principalmente subcortical. Encontra-se relativamente preservada em alguns pacientes podendo, em algumas ocasiões, revelar alguma deficiência em recordação livre imediata e tardia<sup>127,136</sup>. A associação de perda de memória e disfunção executiva é uma característica clássica de distúrbios vasculares isquêmicos subcorticais<sup>137,138</sup>. Com exceção do indivíduo III-5, foi possível verificar essas alterações. O processo de codificação encontra-se preservado. Apesar das funções visuo-espaciais e raciocínio estarem relativamente preservadas durante os estágios iniciais da doença, estes déficits estiveram presentes em dois casos na fase inicial: III-6 e III-15.

➤ **Relação entre alterações neuropsiquiátricas e comprometimento cognitivo:**

Em CADASIL, cerca de 1/5 dos pacientes apresenta distúrbios de humor<sup>139</sup>. Sintomas neuropsiquiátricos são comuns em pacientes com CCL, entretanto pouco se sabe como variam de acordo com os subtipos (amnésico, domínio único e domínio múltiplo não memória). Além disso, não está claro se estes sintomas aumentam o risco de progressão para a demência. Edwards et al. (2009)<sup>140</sup>, durante onze anos, acompanharam 521 pacientes com Alzheimer com CCL e perceberam que pacientes que apresentaram mais de quatro sintomas neuropsiquiátricos foram mais propensos a ter CCL amnésico e maior probabilidade de desenvolver depressão. Estes pacientes tiveram quase 2,5 vezes mais probabilidades de desenvolver demência no seguimento do que pacientes que apresentavam menos de três sintomas neuropsiquiátricos. Todos os casos aqui descritos apresentam sintomas neuropsiquiátricos que se agravaram, principalmente, a partir da

terceira etapa do estudo. Portanto, é possível que a piora do desempenho cognitivo esteja relacionada a este achado. Um estudo conduzido por Peters et al.(2004)<sup>141</sup> envolvendo 80 pacientes com CADASIL, revelou que 10% apresentavam episódios de depressão maior. Nesta série, alguns indivíduos apresentaram depressão (III-6, III-7 e III-15); ansiedade (III-15), labilidade emocional (III-5 e III-15) e apatia (III-6, III-7 e III-15). Diante dos casos apresentados, depressão foi um sintoma que esteve presente a maior parte do tempo e todos faziam uso de inibidores seletivos de recaptção da serotonina (fluoxetina, paroxetina e citalopram). Apatia foi constatada a partir da segunda etapa do estudo. A frequente associação entre CCV e alterações do humor, sobretudo afetivas, levou à proposição de uma hipótese conhecida como “depressão vascular”<sup>41</sup>. Ansiedade (70%) e depressão (20%) são os sintomas mais frequentes encontrados no CCV<sup>142</sup>. A relação entre alterações de humor e CADASIL é controversa. Alguns autores sugerem que pode estar relacionada a danos dos circuitos cortical-subcorticiais. Entretanto, não excluem a possibilidade de ser exclusivamente consequência da incapacidade funcional e limitações<sup>38,39</sup>. Cinco circuitos paralelos subcorticiais-frontais ligam áreas específicas do córtex frontal para o estriado, gânglios da base e tálamo. Estes circuitos compreendem uma estrutura integrativa para funções motoras, cognitivas e emocionais de uma variedade de distúrbios neurológicos e psiquiátricos. Tekin & Cummings (2002)<sup>143</sup> propuseram um modelo para depressão envolvendo disfunção de vias corticais-límbicas. De acordo com este modelo, a região dorsal de estruturas límbicas superiores seria responsável pela regulação da atenção e sintomas cognitivos da depressão, tais como: apatia, atraso psicomotor e disfunção executiva. Por outro lado, a região ventral, formado por estruturas límbicas, paralímbicas e subcorticiais, mediará aspectos somáticos e vegetativos da depressão como, por exemplo: sono, apetite e distúrbios endócrinos. Por fim, a área cingulada rostral exercerá um papel regulador para as interações entre os dois compartimentos. Os autores sugerem que a desintegração destas áreas pode resultar em transtornos de humor, déficits cognitivos, somáticos e autonômicos.

Além da depressão, a apatia exerce um forte impacto na qualidade de vida dos pacientes e geralmente está associada a déficits cognitivos e alterações corticais<sup>144, 145</sup>. Esse dado foi observado nos casos II-1; III-6 e III-15 dos casos aqui descritos. Exames de imagem do caso II-1, aos 51 anos, apontou lesões córtico-subcorticiais generalizadas e nesta ocasião déficits de linguagem e apatia estiveram presentes. Uma coorte de 132 indivíduos geneticamente confirmados foram acompanhados com o objetivo de avaliar a relação entre a apatia e medidas de espessura, profundidade e largura cortical dos

diferentes sulcos do lobo frontal em cada hemisfério. Os resultados apontaram uma correlação com a profundidade e largura das áreas mediofrontal e orbitofrontal e não da espessura cortical <sup>86</sup>.

➤ **Relação entre achados de imagem e comprometimento cognitivo:** Em todas as etapas do estudo houve uma rápida progressão dos déficits cognitivos. O mesmo não se pode dizer em relação à carga de lesão em substância branca. Várias famílias já foram descritas com o objetivo de estudar a relação entre achados clínicos e padrão de lesão em RM, porém os resultados têm sido conflitantes<sup>88</sup>. Em outras séries, resultados apontam um padrão típico de distribuição das lesões destacando os lobos frontais com a carga mais elevada de lesão, seguido dos lobos temporais e insula. No presente estudo, exames de RM realizados em 2008 confirmam esta predileção, pois todos os participantes apresentavam carga de lesões em substância branca com predominância pelas regiões frontais, temporais e áreas profundas do cérebro. Sete anos depois, exames apontaram predominância por regiões parietais seguidas de frontais. As lesões isquêmicas na doença vascular afetam especialmente a circuitaria pré-frontal subcortical, o que explica características clínicas cognitivas, comportamentais e neurológicas<sup>146</sup>. O volume total de lesão ponderadas em T1 está correlacionado com o grau de comprometimento em funções cognitivas, tais como: atenção, memória e funções visuo-espaciais. Este dado é relevante tendo em vista que o volume total da lesão em T1 pode ser um parâmetro importante para correlacionar com declínio cognitivo e de grande relevância na previsão da história natural da doença <sup>86,89</sup>. Dichigans et al.(1999)<sup>88</sup>, com objetivo de correlacionar cargas de lesões e desempenho cognitivo reuniram 64 sujeitos com CADASIL, encontraram uma correlação inversa entre volume total de lesão e desempenho cognitivo global. Este dado vai ao encontro dos resultados descritos neste estudo. Embora a progressão dos déficits cognitivos tenha sido relevante, não houve uma diferença expressiva na progressão da carga de lesão de substância branca nas duas ocasiões (2008 e 2014). Isso pode ser explicado por influência de fatores epigenéticos, assim como a diversidade genética entre indivíduos de diferentes países e grupos, idade, escolaridade, sexo e os testes empregados. Além disso, lesões da substância branca são melhor visualizadas na sequência FLAIR e uma das hipóteses que poderia justificar nossos achados baseia-se na possibilidade de que estas lesões não estão sendo expressas em decorrência do Efeito de Volume Parcial (EVP). Este efeito está relacionado à resolução espacial, à amostragem da imagem, ao tamanho e a forma da

lesão e ao método da medida de concentração do radiotraçador na lesão<sup>147</sup>. A ocorrência desse fenômeno acarreta algumas distorções no sentido de que uma lesão pode parecer maior na imagem e com menor captação do que realmente possui. De outro modo, é perfeitamente possível que parte das contagens dos tecidos ao redor da lesão seja detectada como provenientes da própria lesão<sup>148, 149</sup>.

Um estudo envolvendo 689 participantes (média de idade de 67 anos) se propôs a investigar se o desenvolvimento de lesões da substância branca pode ser precedido por alterações quantificáveis na substância branca de aparência normal<sup>150</sup>. Os resultados apontaram que alterações estão presentes no cérebro aparentemente normal e podem ser quantificadas através de DTI e FLAIR antes do surgimento de lesões propriamente dita. Isto sugere que estas lesões se desenvolvem gradualmente e não puderam ser quantificadas devido ao EVP. Portanto, lesões na substância branca podem ser mais extensas do que aquilo que é evidenciado por RM estrutural o que pode justificar os nossos achados.

A evolução das lesões encontradas nos casos descritos está de acordo com os achados da literatura envolvendo áreas subcorticais fronto-parietais, porções anteriores do lobo temporal, núcleo caudado, tálamo, tronco cerebral, coroas radiadas, capsula externa, cerebelo e corpo caloso. Lesões no corpo caloso são menos específicas<sup>15</sup>. Todos os casos aqui estudados apresentam lesões extensas nesta estrutura o que pode estar relacionado às alterações apráxicas encontradas. Estruturas subcorticais (gânglios da base e tálamo) podem estar envolvidas na patogênese da apraxia. Além disso, circuitos parietofrontais e suas conexões subcorticais são responsáveis pela integração sensório motora durante o movimento<sup>151 152</sup>. Levando em consideração que os indivíduos aqui estudados apresentaram alterações significativas em regiões parietais e áreas profundas do cérebro, esses achados podem ser justificados. Em um relato de dois casos japoneses (mutação *missense* Arg141Cys do *Notch3* – típica de CADASIL) com lesões de corpo caloso, apraxia construtiva ao exame neuropsicológico esteve associada às lesões do corpo caloso; nenhum outro sinal de desconexão calosa estava presente. Os autores sugerem que a apraxia construtiva pode estar relacionada à disfunção calosa<sup>85</sup>. Dado que vai ao encontro dos nossos achados.

➤ **Espessura Cortical e Déficit Cognitivo:** O padrão de comprometimento cognitivo em CADASIL é heterogêneo. Estudos sugerem que pode estar relacionado à alterações de conexões córtico-subcorticais ou córtico-corticais devido aos danos de tratos da substância branca<sup>68, 144, 153, 154</sup>. Atrofia cortical é um marcador chave de gravidade clínica e progressão em doenças cerebrais de pequenos vasos. Os mecanismos de interação entre lesões subcorticais e atrofia cortical e sua influência sobre os sintomas cognitivos permanecem incertos em CADASIL. Apesar de não realizarmos análise de espessura cortical nos casos apresentados, sugerimos a hipótese de que os déficits cognitivos observados nos casos estariam relacionados não só às alterações da substância branca, mas também ao comprometimento cortical por atrofia decorrente de desnervação e de degeneração retrógrada, com modificações de microcircuitos corticais e consequentemente da função cortical<sup>155</sup>. Blanco et al.(2001)<sup>156</sup> relataram um caso de uma mulher com 47 anos, não demenciada, que apresentava déficits cognitivos (memória, habilidades psicomotoras, funções executivas e fluência verbal) sugerindo a presença de uma disfunção-temporal-frontal subcortical. Concluem que este padrão clínico é um exemplo esclarecedor das consequências neuropsicológicas da desconexão parcial do córtex pré-frontal do tálamo e gânglios da base. Talvez isso explique os diferentes fenótipos para CADASIL.

Peters et al.(2006)<sup>157</sup> determinaram e normatizaram o volume cerebral e o percentual de mudanças do volume cerebral durante dois anos em 76 sujeitos com CADASIL através da avaliação de RM e constataram correlações significativas entre atrofia cerebral e vários aspectos clínicos, incluindo cognição. Pressão arterial sistólica, idade e sexo masculino revelaram-se fatores de risco para perda do volume cerebral. Concluíram que a taxa anual de atrofia cerebral observada ao longo de dois anos foi de 0,56%, ou seja, cerca de duas vezes mais elevada do que em indivíduos saudáveis. Todos os indivíduos envolvidos neste estudo eram hipertensos.

Jouvent et al.(2011)<sup>144</sup>, através de um estudo longitudinal (2 anos e 4 meses), investigaram a morfologia cortical e sua relação com a evolução clínica em 190 pacientes CADASIL. De acordo com os resultados, o impacto do volume das lesões lacunares sobre alterações corticais foi maior do que a do volume de hiperintensidade de substância branca. Alterações corticais, principalmente relacionados a lesões lacunares, evoluem paralelamente para a piora do quadro clínico. Portanto, concluem que alterações corticais podem exercer um impacto clínico independente de infartos lacunares. Estes resultados reforçam o papel das alterações corticais na DVIS. Neste mesmo estudo, medidas

morfológicas corticais (espessura, profundidade e extensão) estiveram relacionadas a padrões distintos de agravamento clínico. Desempenho cognitivo global, por exemplo, avaliado pela pontuação da Escala de Mattis, esteve relacionado à atrofia cerebral enquanto que o baixo desempenho das funções executivas e prejuízo em habilidades visuoespaciais, avaliados através do TMT A e B, apenas com a diminuição da profundidade dos sulcos. Por fim, estágios mais graves da doença, medidos pela Escala de Rankin de incapacidade, manteve relação com a diminuição da espessura cortical.

➤ **Relação entre Apoptose e Déficits Cognitivos:** Ao contrário de neurônios do sistema nervoso periférico e certos grupos de células nervosas no SNC, neurônios corticais de projeção são tolerantes as lesões axonais. Esta resistência é incongruente com a morte maciça de neurônios piramidais em doenças neurodegenerativas associadas à idade que procedem ao longo de conexões corticocorticais.

Ainda em relação à hipótese que poderia justificar os achados controversos entre déficit cognitivo e carga de lesão em substância branca, estudos sugerem que a apoptose em neurônios corticais pode ser secundária a lesões axonais através de perda ou degeneração neuronal e está correlacionada com comprometimento cognitivo. Esse achado foi confirmado em um estudo envolvendo quatro pacientes com predominância de apoptose nas camadas 3 e 5 do córtex cerebral onde é encontrado maior número de neurônios piramidais com altos níveis de atividade da acetilcolinesterase. Áreas do hipocampo estavam relativamente preservadas<sup>155</sup>. Este dado é consistente com a preservação da memória nos processos de codificação, mesmo em estágios avançados da doença. Os autores sugerem que a apoptose contribui para a atrofia cerebral em CADASIL. Esta descoberta é consistente com a diminuição significativa da atividade da acetilcolinesterase encontrada na doença. Diante desses achados, drogas anti-apoptóticas são de potencial interesse terapêutico em CADASIL e possivelmente em outros tipos de demências isquêmicos subcorticais.

Viswanathan et al. (2006)<sup>155</sup> sugerem que a morte celular apoptótica pode estar relacionada à atrofia cortical na doença. Para investigar essa hipótese descreveram os achados clínicos, patológicos e neurorimagem de 4 pacientes que morreram em decorrência da doença (dois deles no estágio de demência).

Os resultados apontaram apoptose neuronal generalizada no córtex cerebral (predominantemente nas camadas 3 e 5) em todos os pacientes e a análise semiquantitativa sugeriu que a apoptose era mais extensa na presença de maior carga de

lesões isquêmicas subcorticais e menores volumes cerebrais nos dois casos demenciados. Além disso, em todos os pacientes a apoptose era rara ou ausente no hipocampo e no córtex cerebelar, onde a quantidade de lesões subcorticais associadas era consideravelmente menor.

## 12 CONCLUSÕES

Este trabalho propôs avaliar os aspectos cognitivos, comportamentais e funcionais em pacientes com CADASIL, correlacionando com a perda de integridade da substância branca, a partir de um follow-up de oito anos. Seis indivíduos de duas gerações de uma mesma família com diagnóstico genético de CADASIL (mutação c.535 C>T: R153C) foram avaliados através de testes neuropsicológicos e exames de imagem. Com exceção de dois casos que evoluíram para um quadro de demência, os demais não apresentam prejuízos funcionais e desempenham normalmente suas AVD, ficando classificados com quadro de comprometimento cognitivo leve vascular.

**12.1 Achados clínicos:** Os principais achados clínicos foram enxaqueca com aura, transtornos de humor (ansiedade, depressão e apatia) e AIT. Enxaqueca esteve presente em todos os casos e os episódios diminuíram a partir do primeiro AVC. Déficit sensitivo (parestesias) esteve presente em todos os casos em decorrência de AIT. Dois casos apresentaram dificuldade motora (hemiparesia), mas com melhora significativa após tratamento fisioterápico.

**12.2 Desempenho Cognitivo:** Ainda que as imagens não apontem progressão significativa da carga de lesão em substância branca em um período de sete anos (2008 a 2014), quatro indivíduos (III-6; II-1; III-15 e III-5) apresentam CCLV em múltiplos domínios, tais como: atenção, memória, linguagem, praxias e funções executivas. Dentre estes se destaca funções executivas e praxias. Os casos III-7 e II-11 evoluíram para demência e participaram do estudo até 2012. O TMT-B se revelou como o teste mais sensível para detectar alterações em funções executivas exigindo habilidades cognitivas, tais como: controle inibitório, flexibilidade cognitiva e velocidade de processamento.

Nossos achados sugerem que o padrão de déficits cognitivos pode estar associado a disfunções em certas regiões do cérebro conforme observado nos domínios das praxias e funções executivas e sua relação com as cargas de lesões mais acentuadas nos lobos parietais e frontais. Em nosso estudo, os casos diferiram significativamente em relação a idade e escolaridade. Entretanto, apesar da influência que estes fatores exercem nos resultados da avaliação, todos apresentaram comprometimento.

**12.3 Avaliação Neuropsiquiátrica:** Alterações de humor (depressão, ansiedade e apatia) estiveram presentes. A depressão foi o sintoma com maior incidência. Uma participante já trazia história de depressão e ansiedade antes dos 40 anos. No decorrer do estudo, os demais familiares apresentaram episódios depressivos e na etapa final dois casos desenvolveram apatia. A faixa etária para o surgimento destes sintomas está de acordo com a literatura, ou seja, quinta ou sexta década com maior frequência após a ocorrência de eventos isquêmicos. Alterações neuropsiquiátricas podem ter contribuído para o comprometimento cognitivo dos pacientes.

**12.4 Correlação entre achados de imagem e déficits cognitivos:** Exames de imagem foram realizados em dois momentos em um intervalo de sete anos e evidenciaram carga de lesão importante na substância branca cerebral principalmente em regiões frontoparietais. Este dado pode justificar a predominância dos déficits executivos e apráxicos. Entretanto, não houve progressão significativa à avaliação volumétrica quando comparado nas duas ocasiões. Este achado, que em primeira análise, parece ser contraditório nos faz lançar mão de uma hipótese em que alterações corticais decorrente de lesões axonais da substância branca esteja relacionado ao declínio cognitivo. Exames complementares de espessura cortical são necessários para essa investigação.

Esses dados são importantes na medida em que a atrofia cerebral pode ser um importante marcador na progressão e gravidade clínica assim como a sua relação com o declínio cognitivo e incapacidade. Exame de imagem de RM do caso II-1 apontou atrofia córtico-subcortical generalizada aos 51 anos, idade esta em que déficits de linguagem e apatia estavam presentes. Estudos mais detalhados são necessários para avaliar a progressão da atrofia cerebral em diferentes regiões e sua interação com outros aspectos da doença como, por exemplo, extensão e distribuição das lesões em T2.

**12.5 Limitações:** sabemos das limitações do trabalho, pois a amostra é pequena e com aspectos heterogêneos, prejudicando o poder inferencial. Outro ponto importante a ser considerado é a variabilidade fenotípica. Apesar dos inúmeros relatos de casos já publicados, a compreensão fenotípica e história natural permanecem incompletas. Além disso, fatores epigenéticos devem ser considerados. Portanto, assumir que são representativos de todo um grupo é incorrer em viés.

## 12.6 A contribuição deste trabalho.

a) A importância dos critérios para um diagnóstico preciso. Da mesma forma que alguns autores relatam, acreditamos que a doença não é rara, mas subdiagnosticada. A ausência ou desconhecimento de critérios leva a imprecisão do diagnóstico. Três casos descritos neste trabalho retratam este fato, pois receberam o diagnóstico de Esclerose Múltipla e assim permaneceram por um longo período. Um exame de biópsia do caso II-9 apresentou resultado falso negativo, embora com genotipagem positiva. Portanto, a escala de triagem para análise genética deve ser considerada quando sintomas de enxaqueca com ou sem aura, alterações em imagem de RM e história familiar estiverem presentes. Exames de RM são imprescindíveis para o diagnóstico, pois apresentam um padrão específico de lesões que varia de acordo com a idade. Nossos achados vão ao encontro da literatura ao verificar lesões isquêmicas subcorticais com predileção por regiões frontoparietais.

b) Déficits cognitivos ocorrem em 60% dos casos e podem ser detectados antes da ocorrência de infartos. Portanto, a avaliação neuropsicológica é essencial para apontar e monitorar a evolução clínica.

c) Verificamos que transtorno de humor, além de exercer forte influência no desempenho cognitivo, levou à piora do quadro clínico. É preciso considerar o sofrimento psíquico de pacientes e seus familiares e a indicação de acompanhamento psicoterápico quando necessário, além de aconselhamento genético. Dois casos III-5 e III-15 fazem acompanhamento psicoterápico e, de acordo com relato dos mesmos, além de familiares, a melhora clínica foi significativa. Isso pode ser observado no caso III-5 que diante de um quadro de apatia iniciou um tratamento psicoterápico e retornou às atividades laborais.

d) Este trabalho abre possibilidade de campo para estudos envolvendo CADASIL com a proposta da formação de um banco de dados para futuros protocolos terapêuticos e de reabilitação cognitiva. No decorrer deste trabalho algumas pessoas entraram em contato com o responsável deste estudo relatando casos de diagnósticos envolvendo familiares. Indivíduos descendentes da família em estudo começaram a apresentar sinais e sintomas compatíveis com a doença. Portanto, bases populacionais maiores são importantes para dar suporte aos achados.

## 13 REFERÊNCIAS

1. JOUTEL, Anne et al. Notch3 mutations in CADASIL, a hereditary adult-onset condition causing stroke and dementia. **Nature**, v. 383, n. 6602, p. 707, 1996.
2. TOURNIER-LASSERVE, Elisabeth et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. **Nature genetics**, v. 3, n. 3, p. 256-259, 1993.
3. HADEMENOS, G. J. et al. Advances in the genetics of cerebrovascular disease and stroke. **Neurology**, v. 56, n. 8, p. 997-1008, 2001.
4. VAN BOGAERT, L. Encéphalopathie sous-corticale progressive (Binswanger) à évolution rapide chez deux soeurs. **Med Hellen**, v. 24, p. 961-972, 1955.
5. SOURANDER, Patrick; WALINDER, Jan. Hereditary multi-infarct dementia. **Acta neuropathologica**, v. 39, n. 3, p. 247-254, 1977(a).
6. STEVENS, DavidL; HEWLETT, R. H.; BROWNELL, Betty. Chronic familial vascular encephalopathy. **The Lancet**, v. 309, n. 8026, p. 1364-1365, 1977.
7. SOURANDER, Patrick; WALINDER, Jan. Hereditary multi-infarct dementia. **Acta neuropathologica**, v. 39, n. 3, p. 247-254, 1977(b).
8. TOURNIER-LASSERVE, Elisabeth et al. Autosomal dominant syndrome with strokelike episodes and leukoencephalopathy. **Stroke**, v. 22, n. 10, p. 1297-1302, 1991.
9. DAVOUS, P.; FALLET-BIANCO, C. Familial subcortical dementia with arteriopathic leukoencephalopathy. A clinico-pathological case. **Revue neurologique**, v. 147, n. 5, p. 376-384, 1990.
10. MAS, Jean Louis; DILOUYA, Annie; DE RECONDO, Jean. A familial disorder with subcortical ischemic strokes, dementia, and leukoencephalopathy. **Neurology**, v. 42, n. 5, p. 1015-1015, 1992.
11. SALVI, Fabrizio et al. Slowly progressive familial dementia with recurrent strokes and white matter hypodensities on CT scan. **The Italian Journal of Neurological Sciences**, v. 13, n. 2, p. 135-140, 1992.
12. BAUDRIMONT, Marielle et al. Autosomal dominant leukoencephalopathy and subcortical ischemic stroke. A clinicopathological study. **Stroke**, v. 24, n. 1, p. 122-125, 1993.
13. JOUTEL, A. et al. A human homolog of bacterial acetolactate synthase genes maps within the CADASIL critical region. **Genomics**, v. 38, n. 2, p. 192-198, 1996.
14. PUTAALA, Jukka et al. Analysis of 1008 consecutive patients aged 15 to 49 with first-ever ischemic stroke. **Stroke**, v. 40, n. 4, p. 1195-1203, 2009.
15. MARKUS, H. S. et al. Diagnostic strategies in CADASIL. **Neurology**, v. 59, n. 8, p. 1134-1138, 2002.
16. DESMOND, David W. et al. The natural history of CADASIL. **Stroke**, v. 30, n. 6, p. 1230-1233, 1999.
17. RAZVI, S. S. M. et al. The prevalence of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) in the west of Scotland. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 5, p. 739-741, 2005.
18. KALIMO, Hannu et al. CADASIL: the most common hereditary subcortical vascular dementia. **Future Neurology**. 2008; 3(6): p.683-704.

19. MYKKÄNEN, Kati et al. Different clinical phenotypes in monozygotic CADASIL twins with a novel NOTCH3 mutation. **Stroke**, v. 40, n. 6, p. 2215-2218, 2009.
20. JOUTEL, Anne et al. A gene for familial hemiplegic migraine maps to chromosome 19. **Nature genetics**, v. 5, n. 1, p. 40-45, 1993.
21. DICHGANS, Martin et al. Identification of a key recombinant narrows the CADASIL gene region to 8 cM and argues against allelism of CADASIL and familial hemiplegic migraine. **Genomics**, v. 32, n. 1, p. 151-154, 1996.
22. DUCROS, A. et al. Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and leukoencephalopathy, Genetic Homogeneity, and Mapping of the Locus within a 2-cM Interval. **American journal of human genetics**, v. 58, n. 1, p. 171, 1996.
23. DICHGANS, M. et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. **Annals of neurology**, v. 44, n. 5, p. 731-739, 1998.
24. CHABRIAT, H. Vascular leukoencephalopathies and dementia. **Revue neurologique**, v. 154, p. S85-90, 1997.
25. VERIN, M. et al. New phenotype of the cerebral autosomal dominant arteriopathy mapped to chromosome 19: migraine as the prominent clinical feature. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 59, n. 6, p. 579-585, 1995.
26. JOUTEL, Anne et al. Pathogenic mutations associated with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy differently affect Jagged1 binding and Notch3 activity via the RBP/JK signaling Pathway. **The American Journal of Human Genetics**, v. 74, n. 2, p. 338-347, 2004.
27. OPPERK, Christian et al. Long-term prognosis and causes of death in CADASIL: a retrospective study in 411 patients. **Brain**, v. 127, n. 11, p. 2533-2539, 2004.
28. RUSA, Renata et al. 17 $\beta$ -Estradiol reduces stroke injury in estrogen-deficient female animals. **Stroke**, v. 30, n. 8, p. 1665-1670, 1999.
29. ALKAYED, Nabil J. et al. Gender-linked brain injury in experimental stroke. **Stroke**, v. 29, n. 1, p. 159-166, 1998.
30. SAWADA, Masahiko et al. Estrogen receptor antagonist ICI182, 780 exacerbates ischemic injury in female mouse. **Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism**, v. 20, n. 1, p. 112-118, 2000.
31. CHABRIAT, H. et al. Clinical spectrum of CADASIL: a study of 7 families. **The Lancet**, v. 346, n. 8980, p. 934-939, 1995.
32. SABBADINI, G. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **Brain**, v. 118, n. 1, p. 207-215, 1995.
33. BUFFON, F. et al. Cognitive profile in CADASIL. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 77, n. 2, p. 175-180, 2006.
34. TROJANO, L. et al. A kindred affected by cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **Journal of neurology**, v. 245, n. 4, p. 217-222, 1998.
35. VALENTI, R. et al. Psychiatric disturbances in CADASIL: a brief review. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 118, n. 5, p. 291-295, 2008.
36. OBERSTEIN, Saskia AJ Lesnik et al. Incipient cadasil. **Archives of neurology**, v. 60, n. 5, p. 707-712, 2003.

37. LEYHE, T. et al. CADASIL: underdiagnosed in psychiatric patients?. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 111, n. 5, p. 392-396, 2005.
38. ESLINGER, Paul J. et al. Neuropsychologic detection of abnormal mental decline in older persons. **Jama**, v. 253, n. 5, p. 670-674, 1985.
39. KRISHNAN, K. Ranga Rama. Neuroanatomic substrates of depression in the elderly. **Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology**, v. 6, n. 1, p. 39-58, 1993.
40. TAYLOR, Warren D. et al. White matter hyperintensity progression and late-life depression outcomes. **Archives of General Psychiatry**, v. 60, n. 11, p. 1090-1096, 2003.
41. ALEXOPOULOS, George S. et al. 'Vascular depression'hypothesis. **Archives of General Psychiatry**, v. 54, n. 10, p. 915-922, 1997.
42. ALMKVIST, Ove. Cognitive syndrome (s) in preclinical and clinical vascular dementia. **International Psychogeriatrics**, v. 15, n. S1, p. 127-131, 2003.
43. AMBERLA, Kaarina et al. Insidious cognitive decline in CADASIL. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1598-1602, 2004.
44. FEUERHAKE, F. et al. Reversible coma with raised intracranial pressure: an unusual clinical manifestation of CADASIL. **Acta neuropathologica**, v. 103, n. 2, p. 188-192, 2002.
45. SCHON, F. et al. "CADASIL coma": an underdiagnosed acute encephalopathy. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, n. 2, p. 249-252, 2003.
46. OBERSTEIN, Saskia AJ Lesnik et al. Myocardial infarction in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **Medicine**, v. 82, n. 4, p. 251-256, 2003.
47. CUMURCIUC, Rodica et al. Electrocardiogram in Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy Patients Without Any Clinical Evidence of Coronary Artery Disease. **Stroke**, v. 37, n. 4, p. 1100-1102, 2006.
48. SCHRÖDER, J. M. et al. Peripheral nerve and skeletal muscle involvement in CADASIL. **Acta neuropathologica**, v. 110, n. 6, p. 587-599, 2005.
49. SICURELLI, Francesco et al. Peripheral neuropathy in CADASIL. **Journal of neurology**, v. 252, n. 10, p. 1206-1209, 2005.
50. ROINE, Susanna et al. Ophthalmologic findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a cross-sectional study. **Ophthalmology**, v. 113, n. 8, p. 1411-1417. e2, 2006.
51. RUFA, Alessandra et al. Acute unilateral visual loss as the first symptom of cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. **Archives of neurology**, v. 61, n. 4, p. 577-580, 2004.
52. AUER, Dorothee P. et al. Differential Lesion Patterns in CADASIL and Sporadic Subcortical Arteriosclerotic Encephalopathy: MR Imaging Study with Statistical Parametric Group Comparison 1. **Radiology**, v. 218, n. 2, p. 443-451, 2001.
53. O'SULLIVAN, M. et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. **Neurology**, v. 56, n. 5, p. 628-634, 2001.
54. TOMIMOTO, Hidekazu et al. Distribution of ischemic leukoaraiosis in MRI: a difference from white matter lesions in CADASIL. **No to shinkei= Brain and nerve**, v. 57, n. 2, p. 125-130, 2005.
55. ENGELHARDT, Elias et al. Binswanger's disease and quantitative fractional anisotropy. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 67, n. 2A, p. 179-184, 2009.

56. RUCHOUX, Marie Magdeleine et al. Systemic vascular smooth muscle cell impairment in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. **Acta neuropathologica**, v. 89, n. 6, p. 500-512, 1995.
57. MALANDRINI, A. et al. Asymptomatic cores and paracrystalline mitochondrial inclusions in CADASIL. **Neurology**, v. 59, n. 4, p. 617-620, 2002.
58. JOUTEL, Anne et al. Skin biopsy immunostaining with a Notch3 monoclonal antibody for CADASIL diagnosis. **The Lancet**, v. 358, n. 9298, p. 2049-2051, 2001.
59. RUCHOUX, Marie-Magdeleine et al. Presence of ultrastructural arterial lesions in muscle and skin vessels of patients with CADASIL. **Stroke**, v. 25, n. 11, p. 2291-2292, 1994.
60. HARJU, Mika et al. Scanning laser Doppler flowmetry shows reduced retinal capillary blood flow in CADASIL. **Stroke**, v. 35, n. 11, p. 2449-2452, 2004.
61. KRAMER, P. L. et al. A locus for the nystagmus-associated form of episodic ataxia maps to an 11-cM region on chromosome 19p. **American journal of human genetics**, v. 57, n. 1, p. 182, 1995.
62. CHABRIAT, H. et al. Clinical severity in CADASIL related to ultrastructural damage in white matter. **Stroke**, v. 30, n. 12, p. 2637-2643, 1999.
63. PESCHINI, Francesca et al. The cerebral autosomal-dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) scale. **Stroke**, v. 43, n. 11, p. 2871-2876, 2012.
64. FOUILLADE, Charles et al. Activating NOTCH3 mutation in a patient with small-vessel-disease of the brain. **Human mutation**, v. 29, n. 3, p. 452, 2008.
65. NANNUCCI, S. et al. Clinical, familial, and neuroimaging features of CADASIL-like patients. **Acta Neurologica Scandinavica**, v. 131, n. 1, p. 30-36, 2015.
66. DONNET, A.; VALADE, D.; REGIS, J. Gamma knife treatment for refractory cluster headache: prospective open trial. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 2, p. 218-221, 2005.
67. CHABRIAT, H. et al. Cerebral hemodynamics in CADASIL before and after acetazolamide challenge assessed with MRI bolus tracking. **Stroke**, v. 31, n. 8, p. 1904-1912, 2000.
68. MESULAM, Marsel; SIDDIQUE, Teepu; COHEN, Bruce. Cholinergic denervation in a pure multi-infarct state Observations on CADASIL. **Neurology**, v. 60, n. 7, p. 1183-1185, 2003.
69. DICHGANS, Martin et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. **The Lancet Neurology**, v. 7, n. 4, p. 310-318, 2008.
70. ENGELHARDT, E. et al. Demência vascular. **Rev Bras Neurol**, 40:5-25, 2004.
71. ROMÁN, GC, et al. Subcortical ischemic vascular dementia. **Lancet Neurol**. v.1 : 426-436, 2002.
72. REDDY H, et al., Functional reorganization of motor cortex increases with greater axonal injury from CADASIL. **Stroke**. 33(2):502-508, 2002.
73. COELHO, Vanessa C. Mendes et al. MRI hydrographic 3d sequences in Cadasil. **Neurology**, v. 82, n. 4, p. 371, 2014.
74. SILVA, Julio Cesar Vasconcelos da et al. Cadasil-genetic and ultrastructural diagnosis: case report. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 9, n. 4, p. 428-432, 2015.

75. SILVA, Júlio César Vasconcelos da; GASPARETTO, Emerson L.; ANDRÉ, Charles. Cognitive and neuroimaging profile of a Brazilian family with CADASIL. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 69, n. 3, p. 436-440, 2011.
76. SILVA, Julio Cesar Vasconcelos da; GASPARETTO, Emerson L.; ENGELHARDT, Elias. CADASIL: case report. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 6, n. 3, p. 188-191, 2012.
77. PINTO, Wladimir Bocca Vieira de Rezende; SOUZA, Paulo Victor Sgobbi de; OLIVEIRA, Acary Souza Bulle. Longitudinally extensive transverse myelopathy in a patient with CADASIL. **Arquivos de neuro-psiquiatria**, v. 73, n. 9, p. 812-812, 2015.
78. TREVISOL-BITTENCOURT, Paulo Cesar, et al. CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) em uma família catarinense. Florianópolis/SC, 2012. Disponível em: <http://www.neurologia.ufsc.br/index.php/artigos-cientificos/35-cadasil>. Acesso em: 23 ago. 2016.
79. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION et al. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV)**. 4th ed. Washington, DC; 1994.
80. Organização Mundial de Saúde (OMS) (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Critérios Diagnósticos para Pesquisa) (CID-10-CDP). 10ª edição. 1993.
81. CHUI, Helena C. et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. **Neurology**, v. 42, n. 3, p. 473-473, 1992.
82. ROMÁN, Gustavo C. et al. Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology**, v. 43, n. 2, p. 250-250, 1993.
83. GOLD, Gabriel et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. **American Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 1, p. 82-87, 2002.
84. HOLMES, CLIVE et al. Validity of current clinical criteria for Alzheimer's disease, vascular dementia and dementia with Lewy bodies. **The British Journal of Psychiatry**, v. 174, n. 1, p. 45-50, 1999.
85. SCHEID, Rainer et al. Correlation of cognitive status, MRI-and SPECT-imaging in CADASIL patients. **European journal of neurology**, v. 13, n. 4, p. 363-370, 2006.
86. YOUSRY, Tarek A. et al. Characteristic MR lesion pattern and correlation of T1 and T2 lesion volume with neurologic and neuropsychological findings in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL). **American journal of neuroradiology**, v. 20, n. 1, p. 91-100, 1999.
87. HOLTSMANNSPÖTTER, Markus et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL. **Stroke**, v. 36, n. 12, p. 2559-2565, 2005.
88. DICHGANS, M. et al. Quantitative MRI in CADASIL correlation with disability and cognitive performance. **Neurology**, v. 52, n. 7, p. 1361-1361, 1999.
89. LIEM, Michael K. et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. **Stroke**, v. 38, n. 3, p. 923-928, 2007.
90. VISWANATHAN, A. et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. **Neurology**, v. 69, n. 2, p. 172-179, 2007.
91. LIEM, M. K. et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL A 7-year follow-up study. **Neurology**, v. 72, n. 2, p. 143-148, 2009.
92. BRUCKI, Sonia MD et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq neuropsiquiatr**, v. 61, n. 3B, p. 777-781, 2003.

93. MORRIS, J. C. et al. The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD). **Neurology**, v. 43, n. 12, p. 2457-2465, 1993.
94. BERTOLUCCI, Paulo Henrique Ferreira et al. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). **Rev. psiquiatr. clín.(São Paulo)**, p. 80-83, 1998.
95. BRUCKI, Sonia M. Dozzi; ROCHA, Maria Sheila Guimarães. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. **Brazilian journal of medical and biological research**, v. 37, n. 12, p. 1771-1777, 2004.
96. WATSON, Yasmira I.; ARFKEN, Cynthia L.; BIRGE, Stanley J. Clock completion: an objective screening test for dementia. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 41, n. 11, p. 1235-1240, 1993.
97. PINTO, Elisabete; PETERS, Ruth. Literature review of the Clock Drawing Test as a tool for cognitive screening. **Dementia and geriatric cognitive disorders**, v. 27, n. 3, p. 201-213, 2009.
98. SHAH, Jay. Only time will tell: clock Drawing as an early indicator of neurological dysfunction. **P&S Med Rev**, v. 7, p. 30-4, 2001.
99. ROYALL, Donald R.; CORDES, Jeffrey A.; POLK, Marsha. CLOX: an executive clock drawing task. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 64, n. 5, p. 588-594, 1998.
100. REITAN, Ralph M.; WOLFSON, Deborah. The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery. 1986.
101. HANNA-PLADDY, B. Dysexecutive syndromes in neurologic disease. **Journal of Neurologic Physical Therapy**, v. 31, n. 3, p. 119-127, 2007.
102. OOSTERMAN, Joukje M. et al. Assessing mental flexibility: neuroanatomical and neuropsychological correlates of the Trail Making Test in elderly people. **The Clinical Neuropsychologist**, v. 24, n. 2, p. 203-219, 2010.
103. ARBUTHNOTT, Katherine; FRANK, Janis. Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. **Journal of clinical and experimental neuropsychology**, v. 22, n. 4, p. 518-528, 2000.
104. O'SULLIVAN, M.; MORRIS, R. G.; MARKUS, H. S. Brief cognitive assessment for patients with cerebral small vessel disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 76, n. 8, p. 1140-1145, 2005.
105. CAMPANHOLO, Kenia Repiso et al. Performance of an adult Brazilian sample on the Trail Making Test and Stroop Test. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 8, n. 1, p. 26-31, 2014.
106. BARBIZE, J, DUIZABO, P. Manual de Neuropsicologia. São Paulo: Ed. Masson do Brasil, pág.158, 1985.
107. MAIA, Alberto Luiz Grigoli et al. Aplicação da versão brasileira da Escala de Avaliação Clínica da Demência (Clinical Dementia Rating-CDR) em amostras de pacientes com demência. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 64, n. 2-B, p. 485-489, 2006.
108. CHAVES, Marcia Lorena Fagundes et al. Validity of the clinical dementia rating scale for the detection and staging of dementia in Brazilian patients. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 21, n. 3, p. 210-217, 2007.
109. CUMMINGS, Jeffrey L. et al. The Neuropsychiatric Inventory comprehensive assessment of psychopathology in dementia. **Neurology**, v. 44, n. 12, p. 2308-2308, 1994.
110. CAMOZZATO, Ana Luiza et al. Reliability of the Brazilian Portuguese version of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) for patients with Alzheimer's disease and their caregivers. **International Psychogeriatrics**, v. 20, n. 02, p. 383-393, 2008.

111. ALEXOPOULOS, George S. et al. Cornell scale for depression in dementia. **Biological psychiatry**, v. 23, n. 3, p. 271-284, 1988.
112. CARTHERY-GOULART, M. T. et al. Versão brasileira da escala Cornell de depressão em demência. **Arquivos de Neuropsiquiatria**, v. 65, n. 3-B, p. 912-915, 2007.
113. PFEFFER, R. I. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **Journal of gerontology**, v. 37, n. 3, p. 323-329, 1982.
114. SANCHEZ, Maria Angélica dos Santos; CORREA, Pricila Cristina Ribeiro; LOURENÇO, Roberto Alves. Cross-cultural Adaptation of the " Functional Activities Questionnaire-FAQ" for use in Brazil. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 5, n. 4, p. 322-327, 2011.
115. MAHONEY, F., & BARTHEL, D. Functional evaluation: the Barthel index. **Md. Med**, 14, 61-65, 1965.
116. MINOSSO, Jéssica Sponton Moura et al. Validação, no Brasil, do Índice de Barthel em idosos atendidos em ambulatórios. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 23, n. 2, p. 218-223, 2010.
117. PETERSEN, Ronald C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. **Journal of internal medicine**, v. 256, n. 3, p. 183-194, 2004.
118. CONSOLI, Arturo; PASI, Marco; PANTONI, Leonardo. Vascular mild cognitive impairment: concept, definition, and directions for future studies. **Aging clinical and experimental research**, v. 24, n. 2, p. 113-116, 2012.
119. GORELICK, Philip B. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia. **Stroke**, v. 42, n. 9, p. 2672-2713, 2011.
120. SACHDEV, Perminder et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. **Alzheimer disease and associated disorders**, v. 28, n. 3, p. 206, 2014.
121. ROMÁN, Gustavo C. et al. Vascular dementia Diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology**, v. 43, n. 2, p. 250-250, 1993.
122. ERKINJUNTTI, Timo et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. In: **Advances in Dementia Research**. Springer Vienna, p. 23-30, 2000.
123. HUGHES, Charles P. et al. A new clinical scale for the staging of dementia. **The British journal of psychiatry**, v. 140, n. 6, p. 566-572, 1982.
124. MORRIS, John C. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. **Neurology**, 1993.
125. KNOPMAN, David S. et al. Development of methodology for conducting clinical trials in frontotemporal lobar degeneration. **Brain**, v. 131, n. 11, p. 2957-2968, 2008.
126. PETERS, Nils et al. Spectrum of mutations in biopsy-proven CADASIL: implications for diagnostic strategies. **Archives of neurology**, v. 62, n. 7, p. 1091-1094, 2005.
127. SINGHAL, Sumeet; RICH, Philip; MARKUS, Hugh S. The spatial distribution of MR imaging abnormalities in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationship to age and clinical features. **American Journal of Neuroradiology**, v. 26, n. 10, p. 2481-2487, 2005.
128. SCHELTENS, P. H. et al. A semiquantitative rating scale for the assessment of signal hyperintensities on magnetic resonance imaging. **Journal of the neurological sciences**, v. 114, n. 1, p. 7-12, 1993.
129. VAHEDI, Katayoun et al. Migraine with aura and brain magnetic resonance imaging abnormalities in patients with CADASIL. **Archives of neurology**, v. 61, n. 8, p. 1237-1240, 2004.

130. INGLES, Janet L. et al. Neuropsychological predictors of incident dementia in patients with vascular cognitive impairment, without dementia. **Stroke**, v. 33, n. 8, p. 1999-2002, 2002.
131. GAUTHIER, Serge; ROCKWOOD, Kenneth. Does vascular MCI progress at a different rate than does amnesic MCI?. **International psychogeriatrics**, v. 15, n. S1, p. 257-259, 2003.
132. MEYER, John Stirling et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease?. **Stroke**, v. 33, n. 8, p. 1981-1985, 2002.
133. PETERSEN, Ronald C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Archives of neurology**, v. 56, n. 3, p. 303-308, 1999.
134. SUDO, Felipe Kenji et al. Dysexecutive syndrome and cerebrovascular disease in non-amnesic mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 6, n. 3, p. 145-151, 2012.
135. JUNG, H. H. et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy: a clinicopathological and genetic study of a Swiss family. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 59, n. 2, p. 138-143, 1995.
136. IWATSUKI, Kaori et al. Two cases of Japanese CADASIL with corpus callosum lesion. **The Tohoku journal of experimental medicine**, v. 195, n. 2, p. 135-140, 2001.
137. JOKINEN, Hanna et al. Cognitive profile of subcortical ischaemic vascular disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 77, n. 1, p. 28-33, 2006.
138. KRAMER, J. H. et al. Executive dysfunction in subcortical ischaemic vascular disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 72, n. 2, p. 217-220, 2002.
139. CHABRIAT, Hugues; BOUSSER, M. Neuropsychiatric manifestations in CADASIL. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 9, n. 2, p. 199, 2007.
140. EDWARDS, Emily R. et al. Neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment: differences by subtype and progression to dementia. **International journal of geriatric psychiatry**, v. 24, n. 7, p. 716-722, 2009.
141. PETERS, Nils et al. A two-year clinical follow-up study in 80 CADASIL subjects. **Stroke**, v. 35, n. 7, p. 1603-1608, 2004.
142. BALLARD, C. et al. Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: prevalence and associations. **Journal of affective disorders**, v. 59, n. 2, p. 97-106, 2000.
143. TEKIN, Sibel; CUMMINGS, Jeffrey L. Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. **Journal of psychosomatic research**, v. 53, n. 2, p. 647-654, 2002.
144. JOUVENT, Eric et al. Longitudinal changes of cortical morphology in CADASIL. **Neurobiology of aging**, v. 33, n. 5, p. 1002 - 1029, 2012.
145. JOUVENT, E. et al. Apathy is related to cortex morphology in CADASIL A sulcal-based morphometry study. **Neurology**, v. 76, n. 17, p. 1472-1477, 2011.
146. CUMMINGS, Jeffrey L. Frontal-subcortical circuits and human behavior. **Archives of neurology**, v. 50, n. 8, p. 873-880, 1993.
147. HOFFMAN, Edward J.; HUANG, Sung-Cheng; PHELPS, Michael E. Quantitation in positron emission computed tomography: 1. Effect of object size. **Journal of computer assisted tomography**, v. 3, n. 3, p. 299-308, 1979.
148. KESSLER, Robert M.; ELLIS JR, James R.; EDEN, Murray. Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background. 1984.

149. SORET, Marine; BACHARACH, Stephen L.; BUVAT, Irene. Partial-volume effect in PET tumor imaging. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 48, n. 6, p. 932-945, 2007.
150. DE GROOT, Marius et al. Changes in normal-appearing white matter precede development of white matter lesions. **Stroke**, v. 44, n. 4, p. 1037-1042, 2013.
151. BASSO, A.; FAGLIONI, P.; LUZZATTI, C. Methods in neuroanatomical research and an experimental study of limb apraxia. **Advances in psychology**, v. 23, p. 179-202, 1985.
152. PAILLARD, Jacques. Apraxia and the neurophysiology of motor control. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, v. 298, n. 1089, p. 111-134, 1982.
153. FILLEY, Christopher M. et al. White matter dementia in CADASIL. **Journal of the neurological sciences**, v. 163, n. 2, p. 163-167, 1999.
154. CHABRIAT, H. et al. Patterns of MRI lesions in CADASIL. **Neurology**, v. 51, n. 2, p. 452-457, 1998.
155. VISWANATHAN, Anand et al. Cortical neuronal apoptosis in CADASIL. **Stroke**, v. 37, n. 11, p. 2690-2695, 2006.
156. BLANCO, Menéndez R. et al. The CADASIL syndrome: a model of subcortical-cortical disconnection. **Revista de neurologia**, v. 32, n. 8, p. 750-754, 2000.
157. PETERS, N. et al. Brain volume changes in CADASIL A serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. **Neurology**, v. 66, n. 10, p. 1517-1522, 2006.

## APÊNDICES

**APÊNDICE A:** Avaliação Neuropsicológica do caso II-1.

Caso II – 1 Idade (2014): 59 anos Escolaridade: 10 anos	Períodos de avaliação neuropsicológica				m ±D.P. Controles	
	2007	2008	2012	2014		
<b>MEEM</b>	28	24	27	25	28 28.3±1.34	
<b>CDR</b>	0	0	0,5 (M)	0,5 (M)	0	
<b>Fluência Verbal Animais / Frutas</b>	11/11	9/7	10/8	11/9	A 16.7 ± 4.2 (Brucki etal., 2004)	Controles A F 17.8±2.42 16.3±2.33
<b>Nomeação de Boston</b>	10	9	12	14		14.66±0.47
<b>Memória da Lista de Palavras</b>	4/5/6 15	3/3/6 12	4/5/5 14	4/6/7 17		20.3±3.39
<b>Praxia Construtiva</b>	9	8	5	4		9.6±1.27
<b>Evocação da Lista de Palavras</b>	6	4	3	2		8.5±1.0
<b>Reconhecimento da Lista de Palavras</b>	8	8	7	5		9.25±0.74
<b>Evocação das Praxias</b>	7	3	4	4		9.43±1.47
<b>Cópia do Desenho do Relógio (CDR)</b>	7	7	5	7		0-3
<b>Teste das Trilhas A (TMT A)</b>	80	98	83	80	37.0±10.1 (Campanollo et al., 2014)	52.36±19.68
<b>Teste das Trilhas B (TMT B)</b>	150	302 (NC)	148	163	79.69±26.2 (Campanollo et al., 2014)	103.4±55.63
<b>TMT B/TMT A</b>	1,8	NC	1,8	2,0		<3
<b>CLOX 1</b>	-	-	6	8		12.76±1.50
<b>CLOX 2</b>	-	-	9	12		13.96±1.29

M: Memória / NC: Não completou

#### ✚ Resultado da avaliação neuropsicológica do caso II-1.

De uma forma geral, os resultados apresentados desde a primeira etapa da avaliação apontam para um comprometimento das funções executivas, memória (imediate e tardia), atenção (sustentada e alternada) e praxias (ideomotoa e construtiva).

Houve uma variação dos resultados ao longo do tempo, mas é possível observar que o período compreendido entre 2007 e 2008 revela maior prejuízo nos déficits cognitivos quando comparados à 2012 e 2014.

Excetuando a evocação e reconhecimento da lista de palavras, o desempenho dos demais testes variou durante todas as etapas.

A compreensão da linguagem oral e escrita está preservada, tanto em palavras, quanto em frases simples e frases complexas.

Em relação à capacidade de planejamento encontra-se com discreta redução da função de alternância de atenção, podendo indicar um comprometimento da capacidade geral de programar e realizar tarefas. Foi necessário maior tempo para a execução da tarefa no TMT B (atenção alternada) em detrimento da parte A, que avalia a função atencional sustentada. Em outras palavras, intervalo de tempo maior na realização de mudanças no foco da atenção. Este achado sugere a existência de maior complexidade motora e perceptual.

Embora seja capaz de se concentrar (com flutuações na concentração) em tarefas específicas durante parte da avaliação o paciente se mostra hiper vigil, o que tem como principal consequência o rebaixamento da atenção global e da capacidade de tenacidade (concentração). Pelo relato dos familiares, este achado tem repercussões nas atividades de vida diária.

Outro dado relevante foi a dificuldade inicial na realização do desenho do relógio, com nítida dificuldade de ocupação do espaço e do planejamento. Os resultados da última avaliação (2014) quando comparados aos controles, coletados neste mesmo período, estiveram abaixo da média em todos os testes. Os resultados estiveram abaixo da média em todas as ocasiões. Apresentou maior dificuldade no teste das trilhas B, inclusive não conseguiu completar o teste em 2008.

**APÊNDICE B:** Avaliação Neuropsicológica do caso II-11.

Caso II – 11 Idade (2012): 69 anos Escolaridade: 9 anos	Períodos de avaliação neuropsicológica				
	2007	2008	2012	m ±D.P. Controles	
<b>MEEM</b>	19	20	22	28.3±1.34	
<b>CDR</b>	0	0	1 (M)	0	
<b>Fluência Verbal Animais / Frutas (Brucki et al., 2004)</b>	6/12	8/16	8/12	A 16.7 ± 4.2 Brucki et al., 2004	Controles A 17.8±2.42 F 16.3±2.33
<b>Nomeação de Boston</b>	9	10	10	14.66±0.47	
<b>Memória da Lista de Palavras</b>	4/3/6 13	5/5/5 15	6/6/6 18	20.3±3.39	
<b>Praxia construtiva</b>	3	0	3	9.6±1.27	
<b>Evocação da Lista de Palavras</b>	2	3	1	8.5±1.0	
<b>Reconhecimento da Lista de Palavras</b>	11	8	10	9.25±0.74	
<b>Evocação das Praxias</b>	1	0	1	9.43±1.47	
<b>Cópia do Desenho do Relógio (CDR)</b>	7	R	R	0-3	
<b>Teste das Trilhas A</b>	120 (NC)	72	94	44.20±13.9 <b>Campanollo et al., 2014</b>	52.36±19.68
<b>Teste das Trilhas B</b>	243 (NC)	90 (NC)	R	100.84±43.7 <b>Campanollo et al., 2014</b>	103.4±55.63
<b>TMT B/TMT A</b>	-	-	-	<3	
<b>CLOX 1</b>	-	-	R	12.76±1.50	
<b>CLOX 2</b>	-	-	R	13.96±1.29	

M: Memória / NC: Não completou / R: Recusou-se a fazer

#### ✚ Resultado da avaliação neuropsicológica do caso II-11.

Apontou comprometimento nas funções executivas, memória, desorientação visuo-espacial. Destaca-se a dificuldade nos testes das trilhas (principalmente B) o qual não conseguiu completar e houve recusa em uma ocasião. Além disso, apresenta nítida dificuldade na Cópia do Desenho do Relógio.

Foi diagnosticada com depressão em 2012 e não deu continuidade ao estudo. Pelo fato de não ter realizado uma avaliação em 2014, a comparação com os parâmetros dos controles dificulta a interpretação dos resultados.

## APÊNDICE C: Avaliação Neuropsicológica do caso III-5

Caso III-5 Idade (2014): 45 anos Escolaridade: 13 anos	Períodos de avaliação neuropsicológica				m ±D.P. Controles	
	2007	2008	2012	2014		
<b>MEEM</b>	29	26	29	28	29 28.3±1.34	
<b>CDR</b>	0	0	0	0	0	
<b>Fluência Verbal Animais / Frutas</b>	16/14	18/13	15/13	17/14	A 17.8 ± 6.6 (Brucki et al., 2004)	Controles A 17.8±2.42 F 16.3±2.33
<b>Nomeação de Boston</b>	11	12	14	15		14.66±0.47
<b>Memória da Lista de Palavras</b>	5/7/8 (20)	10/10/9 (29)	5/9/9 (23)	7/8/8 (23)		20.3±3.39
<b>Praxia construtiva</b>	7	5	6	9		9.6±1.27
<b>Evocação da Lista de Palavras</b>	5	7	8	7		8.5±1.0
<b>Reconhecimento da Lista de Palavras</b>	10	10	10	10		9.25±0.74
<b>Evocação das Praxias</b>	4	5	5	6		9.43±1.47
<b>Cópia do Desenho do Relógio (CDR)</b>	7	7	3	3		0-3
<b>Teste das Trilhas A (TMT A)</b>	33	30	60	60	30.81±9.6 (Campanollo et al., 2014)	52.36±19.68
<b>Teste das Trilhas B (TMT B)</b>	60	42	105	130	64.42±21.6 (Campanollo et al., 2014)	103.4±55.63
<b>TMT B/TMT A</b>	1,8	1,4	1,7	2,2		<3
<b>CLOX 1</b>	-	-	13	11		12.76±1.50
<b>CLOX 2</b>	-	-	13	13		13.96±1.29

#### ✚ Resultado da avaliação neuropsicológica do caso III-5.

É o caso mais jovem do estudo e de maior escolaridade. Talvez isso justifique a preservação da capacidade cognitiva global e da capacidade intelectual. Apesar disso, foi possível observar comprometimento no desempenho de alguns testes principalmente nas etapas de 2012 e 2014. Destaque para o teste das trilhas.

A capacidade de nomeação de objetos encontra-se ligeiramente comprometida, com dificuldade na nomeação de objetos familiares, com uma tentativa de aproximação pelo campo semântico, o que pode sugerir uma anomia mesmo que ainda incipiente. Esse dado possui relevância clínica quando comparado à fala espontânea.

A avaliação da memória evidenciou déficit apenas quanto à evocação das praxias, o que sugere estar relacionado ao comprometimento de habilidades visuoespaciais e não da memória (em relação a outros achados dos testes).

A fluência verbal esteve abaixo da média em relação ao grupo controle principalmente na categoria semântica para frutas.

O dado que mais chama atenção neste caso é a labilidade emocional. De acordo com a literatura esse achado clínico está mais presente em estágios finais da doença.

**APÊNDICE D:** Avaliação Neuropsicológica do caso III-6.

Caso III-6 Idade (2014): 52 anos Escolaridade: 8 anos	Períodos de avaliação neuropsicológica				m ±D.P. Controles	
	2007	2008	2012	2014		
<b>MEEM</b>	28	24	25	27	26.5 28.3±1.34	
<b>CDR</b>	0	0	0	0,5 (M)	0	
<b>Fluência Verbal Animais / Frutas</b>	17/14	10/11	10/12	13/9	A 14.0 ± 3.8 (Brucki et al., 2004)	Controles A 17.8±2.42 F 16.3±2.33
<b>Nomeação de Boston</b>	15	7	10	11		14.66±0.47
<b>Memória da Lista de Palavras</b>	6/7/8 (21)	6/7/5 (18)	6/7/6 (19)	5/7/8 (20)		20.3±3.39
<b>Praxia construtiva</b>	7	6	6	5		9.6±1.27
<b>Evocação da Lista de Palavras</b>	7	7	8	6		8.5±1.0
<b>Reconhecimento da Lista de Palavras</b>	10	8	10	10		9.25±0.74
<b>Evocação das Praxias</b>	4	0	5	4		9.43±1.47
<b>Cópia do Desenho do Relógio (CDR)</b>	5	7	7	7		0-3
<b>Teste das Trilhas A (TMT A)</b>	50	80	64	57	43.54±19.0 (Campanollo et al., 2014)	52.36±19.68
<b>Teste das Trilhas B (TMT B)</b>	80	302	206	138	86.35±34.9 (Campanollo et al., 2014)	103.4±55.63
<b>TMT B/TMT A</b>	1,6	3,8	3,2	2,4		<3
<b>CLOX 1</b>	-	-	7	6		12.76±1.50
<b>CLOX 2</b>	-	-	10	8		13.96±1.29

### ✚ Resultado da avaliação neuropsicológica do caso III-6

Dos casos apresentados, é o que mais apresenta dificuldades na linguagem. A capacidade de nomeação de objetos se mostrou comprometida, principalmente para objetos familiares. Essa era uma das principais queixas.

Linguagem oral e escrita estava preservada, em palavras e em frases simples, mas ligeiramente comprometida em frases complexas.

Constatou-se redução da função de alternância de atenção, sustentação e conseqüentemente prejuízo na memória imediata e tardia. Quanto ao relógio, houve nítida dificuldade de ocupação do espaço e do planejamento nos quatro momentos da avaliação. A velocidade de processamento esteve comprometida principalmente no período compreendido entre 2012 e 2014. Em 2014, a CDR aponta prejuízos na categoria “memória” e esse dado foi ao encontro dos achados nos testes de memória imediata (Lista de Palavras) e evocação tardia (lista de palavras e praxias). Além disso, constatou-se um importante comprometimento das praxias (construtiva e ideomotora). Neste mesmo período, familiares relatam que não tinha mais interesse por nada. A hipótese de depressão foi descartada pelo médico que o acompanha. A anamnese realizada durante a avaliação neuropsicológica evidenciou um quadro de apatia que foi reforçado pelo resultado do NPI.

Os achados da avaliação neuropsicológica de 2014 estiveram abaixo da média quando comparado com os controles. A proporção dos resultados do teste das trilhas (TMTB / TMTA) acima de três é um forte indicador de Síndrome Disexecutiva. Isso pode ser observado em três ocasiões: 2008 (3,7); 2012 (3,2) e 2014 (3,4).

## APÊNDICE E: Avaliação neuropsicológica do caso III-7

Caso III-7 Idade (2012): 58 anos Escolaridade: 6 anos	Períodos de avaliação neuropsicológica						
	2007	2008	2012	m ±D.P. Controles			
<b>MEEM</b>	24	17	13	26.5			28.3±1.34
<b>CDR</b>	0,5	1 (JSP e M)	2 (JSP e M)				0
	Controles						
<b>Fluência Verbal Animais / Frutas (Brucki et al., 2004)</b>	4/5	4/4	5/4	A 17.8±2.42 (Brucki et al., 2004)	A 17.8±2.42	F 16.3±2.33	
<b>Nomeação de Boston</b>	9	7	6				14.66±0.47
<b>Memória da Lista de Palavras</b>	1/2/3 (6)	2/3/4 (9)	1/1/2 (4)				20.3±3.39
<b>Praxia Visuoconstrutiva</b>	3	0	0				9.6±1.27
<b>Evocação da Lista de Palavras</b>	3	3	0				8.5±1.0
<b>Reconhecimento da Lista de Palavras</b>	7	4	3				9.25±0.74
<b>Evocação das Praxias</b>	0	0	0				9.43±1.47
<b>Cópia do Desenho do Relógio (CDR)</b>	6	7	7				0-3
<b>Teste das Trilhas A (TMT A)</b>	95	185	521	43.54±19,0 (Campanollo et al., 2014)			52.36±19.68
<b>Teste das Trilhas B (TMT B)</b>	210 (NC)	302 (NC)	30 (NC)	86.35±34.9 (Campanollo et al., 2014)			103.4±55.63
<b>TMT B/TMT A</b>	-	-	-				<3
<b>CLOX 1</b>	-	-	5				12.76±1.50
<b>CLOX 2</b>	-	-	4				13.96±1.29

NC (Não completou)

### **✚ Resultado da avaliação neuropsicológica do caso III-7:**

Dos casos abordados, é o único que apresenta comprometimento funcional, cognitivo e motor. Sofreu um AVC em 2010 e não deu seguimento ao estudo. O quadro clínico progrediu e atualmente encontra-se demenciado.

A fluência verbal esteve comprometida desde 2007. Ligeiramente alterada durante a fala espontânea; procurar as palavras exatas para tentar se expressar, além de apresentar bradilalia. Além disso, acentuadamente reduzida na fala sob comando.

A capacidade de nomeação de objetos se mostrou bastante comprometida. A compreensão da linguagem oral e escrita está preservada, em palavras e em frases simples, mas bastante comprometida em frases complexas, que exijam maior capacidade de abstração para a compreensão. É preciso levar em consideração a baixa escolaridade.

Severo prejuízo na capacidade atencional (sustentada e alternada). A avaliação da memória evidenciou déficit importante na aquisição de material novo e evocação (imediate e tardia). Severo comprometimento das praxias observada na cópia de desenhos com dificuldade crescente e geométricos.

Em 2012, a Escala Clínica para Demência (CDR - *Clinical Dementia Rating*) destacou dificuldades nas categorias juízo e solução de problemas e memórias.

Prejuízo na velocidade de processamento (Fluência Verbal), bradilalia, déficits mnemônicos, perseveração, deficiência de recuperação da informação e transtornos atencionais configuram um quadro de Síndrome Disexecutiva.

## APÊNDICE F: Avaliação Neuropsicológica do caso III-15.

Caso III-15 Idade (2014): 49 anos Escolaridade: 12 anos	Períodos de avaliação neuropsicológica						
	2007	2008	2012	2014			m ±D.P. Controles
<b>MEEM</b>	25	23	27	27	29		28.3±1.34
<b>CDR</b>	0	0	0,5 (JSP)	0,5 (JSP)	0		
<b>Fluência Verbal Animais / Frutas (Brucki et al., 2004)</b>	11/15	9/9	11/15	13/10	A 17.8±6.6 (Brucki et al., 2004)	A 17.8±2.42	F 16.3±2.33
<b>Nomeação de Boston</b>	12	7	12	12			14.66±0.47
<b>Memória da Lista de Palavras</b>	6/5/6 (17)	3/5/5 (13)	4/7/6 (17)	4/5/6 (15)			20.3±3.39
<b>Praxia Visuoconstrutiva</b>	9	7	10	7			9.6±1.27
<b>Evocação da Lista de Palavras</b>	5	5	3	4			8.5±1.0
<b>Reconhecimento da Lista de Palavras</b>	9	7	8	6			9.25±0.74
<b>Evocação das Praxias</b>	9	4	8	9			9.43±1.47
<b>Cópia do Desenho do Relógio (CDR)</b>	7	7	5	7			0-3
<b>Teste das Trilhas A</b>	50	70	64	84	34.71±11.8 (Campanollo et al., 2014)		52.36±19.68
<b>Teste das Trilhas B</b>	140	304	256	208	73.76±32.5 (Campanollo et al., 2014)		103.4±55.63
<b>TMT B/TMT A</b>	2,8	4,3	4,0	2,5			<3
<b>CLOX 1</b>	-	-	8	4			12.76±1.50
<b>CLOX 2</b>	-	-	10	13			13.96±1.29

M: Memória / (JSP) = Julgamento e Solução de Problemas

### **✚ Resultado da avaliação Neuropsicológica do caso III-15.**

Sua queixa principal é esquecimento. Porém, as alterações comportamentais e de humor prevalecem e isso exerce forte influência sobre os domínios cognitivos. A Escala Clínica para Demência (CDR - *Clinical Dementia Rating*) destacou dificuldades na categoria juízo e solução de problemas. Em 2008, houve piora do quadro depressivo e talvez isso justifique o baixo desempenho nos testes quando comparado às demais etapas.

Há uma dificuldade clara da concentração durante algumas tarefas principalmente que pode ser atribuída ao grau de ansiedade presente. Provavelmente este achado está relacionado a sua queixa principal (memória) e conseqüentemente ao baixo desempenho na evocação.

O prejuízo significativo nas funções executivas pode ser observado através do baixo desempenho da fluência verbal, flexibilidade mental e comprometimento da capacidade geral de programar e realizar tarefas, assim como de verificar eventuais erros durante a realização.

**ANEXOS**

**ANEXO 1.** Relato da série de casos da família em estudo compreendendo os períodos entre 2007 e 2008.

## Article

Arq Neuropsiquiatr 2011;69(3):436-440

# Cognitive and neuroimaging profile of a Brazilian family with CADASIL

Júlio César Vasconcelos da Silva<sup>1</sup>, Emerson L. Gasparetto<sup>2</sup>, Charles André<sup>3</sup>

### ABSTRACT

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) is an inherited small vessel disease leading to small infarcts and subcortical vascular dementia. This study presents results from the neuropsychological and neuroimaging evaluation of functionally autonomous individuals of a Brazilian family with CADASIL. The causal mutation was confirmed in four family members. Seven individuals from two generations were evaluated using the CERAD battery and additional neuropsychological tests and were submitted (6 individuals) to magnetic resonance imaging (MRI) of the brain with specific protocols for white matter lesion quantification. Apraxic changes and fast progression over nine months (neuropsychological reevaluation of 6 individuals) were found in many individuals. The MRI study suggests greater involvement of frontal lobes in more severely affected individuals. Even functionally independent individuals may exhibit significant neuropsychological and neuroimaging changes. Apraxia, little commented on in literature, and rapidly progressive cognitive changes were found in this group.

**Key words:** CADASIL, stroke, neuropsychology, cognition, vascular dementia, MRI.

### Perfil cognitivo e neuroimagem de uma família brasileira com CADASIL

### RESUMO

Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) é uma doença hereditária de pequenos vasos levando a pequenos infartos e demência vascular subcortical. Este estudo apresenta resultados da avaliação neuropsicológica e de neuroimagem de indivíduos funcionalmente autônomos de uma família brasileira com CADASIL. Sete indivíduos de duas gerações foram avaliados através da bateria CERAD e testes neuropsicológicos adicionais e seis foram submetidos a ressonância magnética (RM) do encéfalo com protocolos específicos para a quantificação de lesão em substância branca. Alterações apráxicas e rápida progressão ao longo de nove meses foram encontradas em vários indivíduos. O estudo de RM sugeriu maior envolvimento dos lobos frontais em indivíduos mais severamente afetados. A mutação causal foi confirmada em quatro membros da família. Mesmo indivíduos funcionalmente independentes podem apresentar significativas alterações neuropsicológicas e de neuroimagem. Apraxia, menos comentada na literatura, e alterações cognitivas rapidamente progressivas foram encontradas neste grupo.

**Palavras-chave:** CADASIL, acidente vascular cerebral, neuropsicologia, cognição, demência vascular, RM.

**ANEXO 2.** Declaração para recrutamento dos casos controle.

## DECLARAÇÃO

À:

Direção da Faculdade Salesiana Maria Auxiliadora – FSMA / Macaé

**Assunto:** Recrutamento de participantes para pesquisa.

Gostaríamos de contar com a autorização da referida instituição para o recrutamento de participantes que irão compor o grupo controle da pesquisa *Estudo da Cognição e do Comportamento em Correlação com Neuroimagem em Pacientes com Arteriopatia Cerebral Autoossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL): seguimento de quatro anos*. O estudo, aprovado pelo CEP UFRJ está sendo conduzido pelo aluno de doutorado, e responsável pelo estudo, Julio Cesar Vasconcelos da Silva (Mat.: 112163572), sob orientação do Prof. Eliaz Engelhardt no Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB/UFRJ).

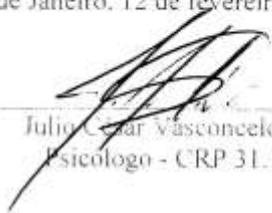
Este trabalho é continuação de uma pesquisa realizada com seis (6) pacientes que receberam o diagnóstico de uma doença hereditária caracterizada por sintomas como: dor de cabeça, problemas crescentes de memória, déficits de atenção, alterações de linguagem, comprometimento motor, entre outros. Em um primeiro momento, estes pacientes foram avaliados através de testes neuropsicológicos. Estes testes baseiam-se em instrumentos específicos e padronizados para a avaliação de cada uma das funções citadas acima, sendo reconhecidos pela comunidade científica.

Para dar continuidade ao estudo, contamos com a participação de voluntários que, após assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), serão avaliados pelos mesmos testes neuropsicológicos os quais a amostra dos pacientes foi submetida. Os resultados obtidos servirão de parâmetros de comparação com os daqueles pacientes que têm a doença. A

avaliação será feita pelo responsável do estudo em uma sala reservada para este fim no Serviço de Psicologia Aplicada (SPA) da referida instituição.

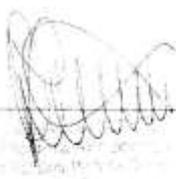
De uma maneira geral, os testes não apresentam riscos para o participante e os resultados só poderão ser conhecidos pelos mesmos e pelos pesquisadores do estudo e serão utilizados para fins de pesquisa e publicação científica guardando a identidade do participante.

Rio de Janeiro, 12 de fevereiro de 2015.



Julio Cesar Vasconcelos da Silva  
Psicólogo - CRP 31.194 - RJ

Tendo explicado a natureza dos testes e os detalhes do estudo de forma cautelosa, além de ter respondido às dúvidas pertinentes aos procedimentos, a Faculdade Salesiana Maria Auxiliadora (FSMA) CONCEDE autorização para o recrutamento dos participantes.



\_\_\_\_\_

**ANEXO 3: TCLE indivíduos controle.**

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

O Sr.<sup>(a)</sup> está sendo convidado (a) a participar do projeto de Estudo da cognição e do comportamento em correlação com neuroimagem em pacientes com Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL): seguimento de quatro anos.

Este trabalho é uma continuação de uma pesquisa realizada com seis (6) pacientes que receberam o diagnóstico de uma doença hereditária, isto é, é transmitida de pais para filhos que afeta as artérias cerebrais. Eles foram avaliados através de testes neuropsicológicos e exames de neuroimagem (ressonância magnética).

A doença favorece o surgimento de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVC), ou seja, pequenas artérias do cérebro, que teriam a função de levar oxigênio para as células, são afetadas pela diminuição do fluxo de sangue (infarto isquêmico). Sintomas como dor de cabeça e problemas crescentes de memória, atenção, linguagem, atividade motora e do funcionamento mental podem estar presentes por causa das várias lesões no cérebro ao longo do tempo.

Nesta etapa da pesquisa contamos com a sua participação para a aplicação dos testes neuropsicológicos que servirão para comparar com os daqueles pacientes que têm a doença. Estes testes baseiam-se em instrumentos específicos e padronizados para a avaliação de cada uma das funções citadas acima, sendo reconhecidos pela comunidade científica. Além disso, serão aplicados por um profissional treinado e qualificado para este fim e não apresentam riscos para você.

Você somente será incluído no estudo se nenhum problema médico for constatado no seu caso. O benefício da sua participação será ajudar a compreender a evolução da doença através da comparação entre os seus resultados e dos indivíduos com CADASIL. Estes resultados só poderão ser conhecidos por você e pelos pesquisadores do estudo, e só poderão ser utilizados por eles para fins de pesquisa e publicação científica, sendo a eles proibido revelar a sua identidade.

Caso algum problema médicos seja constatado, você será avisado disso e encaminhado pelo médico que o avaliará para o tratamento adequado.

Se você concordar em participar deste estudo, deve assinar agora este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se optar por não participar do estudo ou dele desejar se retirar, poderá fazê-lo a qualquer momento.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB/UFRJ) – Av.

Venceslau Brás, 71 Fundos Botafogo Rio de Janeiro, RJ Campus Praia Vermelha CEP: 22290-140  
– telefone: (21) 3873-5510 ou através do e-mail: [ipub@ipub.ufrj.br](mailto:ipub@ipub.ufrj.br)

CONSENTIMENTO:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Sr. Julio Cesar Vasconcelos da Silva, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do (a) Participante: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tendo explicado a natureza dos testes e os detalhes do estudo de forma cautelosa, além de ter respondido às dúvidas pertinentes ao procedimento e crendo que o consentimento é por ele (a) dado de modo livre e adequadamente esclarecido, reitero a minha responsabilidade e o meu compromisso pelas informações aqui expressas.

---

***Julio César Vasconcelos da Silva***

Psicólogo - CRP 31.194 - RJ

Telefones: (21) 9429-2267 / 2288-6849

---

***Prof. Eliaz Engelhardt, CRM 91936-RJ***

Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ)

Av. Venceslau Braz 71, Botafogo CEP: 22290-140.

(21) 2295-2549

**ANEXO 4:** TCLE dos participantes do estudo.

## TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Estudo da cognição e do comportamento em correlação com neuroimagem em pacientes com Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL): seguimento de quatro anos.

Prezado (a)Sr.(a):

Você está sendo convidado(a) a dar continuidade a um estudo de avaliação neuropsicológica (aplicação de alguns testes) e de exames de neuroimagem (Ressonância Magnética) uma vez que você foi diagnosticado(a) como portador(a) de uma doença chamada CADASIL. Esta doença é hereditária, isto é, é transmitida de pais para filhos e é caracterizada por um defeito genético (gene notch-3), localizado no cromossomo 19, que afeta as artérias cerebrais.

A doença favorece o surgimento de acidentes vasculares cerebrais isquêmicos (AVC), ou seja, pequenas artérias do cérebro, que teriam a função de levar oxigênio para as células, são afetadas pela diminuição do fluxo de sangue (infarto isquêmico). Sintomas como dor de cabeça e problemas crescentes de memória, atenção, linguagem, atividade motora e do funcionamento mental podem estar presentes por causa das várias lesões no cérebro ao longo do tempo. Nesse sentido, os testes neuropsicológicos baseiam-se em instrumentos específicos e padronizados para a avaliação de cada uma das funções citadas acima, sendo reconhecidos pela comunidade científica. Além disso, serão aplicados por um profissional treinado e qualificado para este fim e não apresentam riscos para você.

A importância desses instrumentos reside, principalmente, na prevenção e detecção precoce das alterações provocadas pela doença, possibilitando intervenções terapêuticas precisas e, principalmente, em estágios iniciais.

O benefício desta aplicação é saber se você apresenta ou não algum prejuízo destas funções, pois isto poderá resultar em maior conhecimento e tratamento destas possíveis alterações e, com isso, você poderá recorrer a um tratamento.

O resultado dos testes só poderá ser conhecido por você e pelos pesquisadores do estudo, e só poderá ser utilizado por eles para fins de pesquisa e publicação científica, sendo a eles proibido revelar a sua identidade.

Portanto, se você concordar em participar deste estudo, deve assinar agora este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Se optar por não participar do estudo ou dele desejar se retirar, poderá fazê-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo a seu tratamento e acompanhamento médico.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Psiquiatria da UFRJ (IPUB/UFRJ) – Av. Venceslau Brás, 71 Fundos Botafogo Rio de Janeiro, RJ Campus Praia Vermelha CEP: 22290-140 – telefone: (21) 3873-5510 ou através do e-mail: [ipub@ipub.ufrj.br](mailto:ipub@ipub.ufrj.br)

#### CONSENTIMENTO:

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações sobre o estudo acima citado que li ou que foram lidas para mim.

Eu discuti com o Sr. Julio Cesar Vasconcelos da Silva, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem penalidades ou prejuízos e sem a perda de atendimento nesta Instituição ou de qualquer benefício que eu possa ter adquirido. Eu receberei uma cópia desse Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e a outra ficará com o pesquisador responsável por essa pesquisa. Além disso, estou ciente de que eu (ou meu representante legal) e o pesquisador responsável deveremos rubricar todas as folhas desse TCLE e assinar na última folha.

Nome do (a) Paciente: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_ Grau de parentesco: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Tendo explicado a natureza dos testes e os detalhes do estudo de forma cautelosa, além de ter respondido às dúvidas pertinentes ao procedimento e crendo que o consentimento é por ele (a) dado de modo livre e adequadamente esclarecido, reitero a minha responsabilidade e o meu compromisso pelas informações aqui expressas.

---

***Julio César Vasconcelos da Silva***

Psicólogo - CRP 31.194 - RJ

Telefones: (21) 9429-2267 / 2288-6849

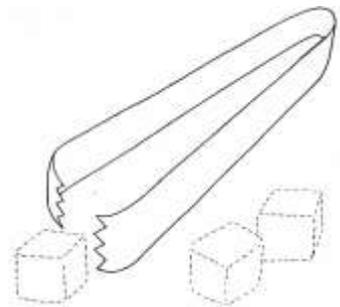
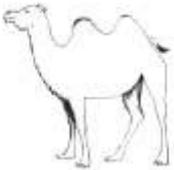
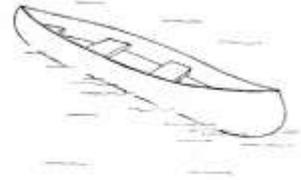
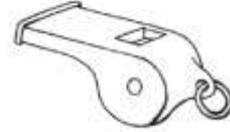
---

***Prof. Eliaz Engelhardt, CRM 91936-RJ***

Instituto de Psiquiatria da Universidade Federal do Rio de Janeiro (IPUB/UFRJ)

(21) 3873 - 5510

ANEXO 5: Teste de Nomeação de Boston.



## ANEXO 6: MEEM: (Mini-exame do Estado Mental)

**MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL\***

Paciente: \_\_\_\_\_

Avaliador: \_\_\_\_\_ Data da Avaliação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ORIENTAÇÃO TEMPORAL (5 pontos)**

- Dia da semana (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Dia do mês (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Mês (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Ano (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Hora aproximada (1 ponto) \_\_\_\_\_

**ORIENTAÇÃO ESPACIAL (5 pontos)**

- Local genérico (residência, hospital, clínica) (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Local específico (andar ou setor) (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Bairro ou rua próxima (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Cidade (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Estado (1 ponto) \_\_\_\_\_

**MEMÓRIA DE FIXAÇÃO (3 pontos)**

- Repetir: Vaso, carro, tijolo.  
1 ponto para cada palavra repetida na primeira tentativa \_\_\_\_\_
- Repita até as três palavras serem repetidas (máximo de 5 tentativas)

**ATENÇÃO E CÁLCULO (5 pontos)**

- Subtração: 100-7 sucessivamente, por 5 vezes  
(1 ponto para cada cálculo correto) \_\_\_\_\_

**MEMÓRIA DE EVOCAÇÃO (3 pontos)**

- Lembrar as 3 palavras repetidas anteriormente (em MEMÓRIA DE FIXAÇÃO)  
(1 ponto por palavra certa) \_\_\_\_\_

**LINGUAGEM (8 pontos)**

- Nomear objetos: um relógio e uma caneta (2 pontos) \_\_\_\_\_
- Repetir: "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Seguir comando verbal: "pegue este papel com a mão direita,  
dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos) \_\_\_\_\_
- Ler e seguir comando escrito (FRASE): "feche os olhos" (1 ponto) \_\_\_\_\_
- Escrever uma frase (1 ponto) \_\_\_\_\_

**PRAXIA CONSTRUTIVA (1 ponto)**

- Copiar um desenho (1 ponto) \_\_\_\_\_

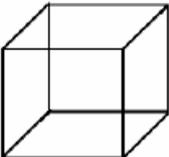
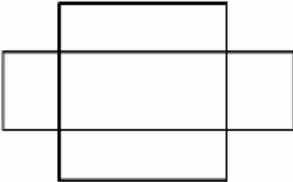
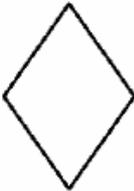
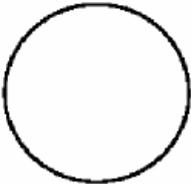
ESCORE: /30

\* Normas sugeridas para o uso do mini-exame do estado mental (MEEM) no Brasil. Brucki SPD, Neres R e col. In press

## ANEXO 7: Memória da Lista de palavras:

Lista de Palavras para Fixação e Recordação					
1ª tentativa	Ordem	2ª tentativa	Ordem	3ª tentativa	Ordem
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Ervã		Ervã	
Bilhete		Rainha		Braço	
Ervã		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	
<i>Score</i>					

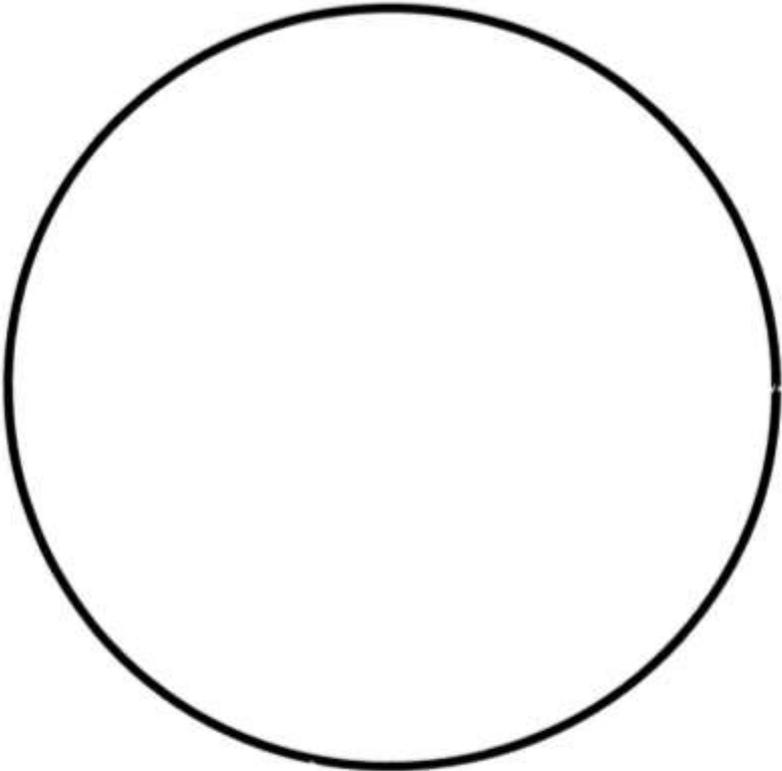
**ANEXO 8:** Praxia construtiva:



**ANEXO 9: Reconhecimento da Lista de Palavras**

IGREJA ( )	<u>PRAIA</u> ( )
<u>CABANA</u> ( )	<u>BILHETE</u> ( )
DÓLAR ( )	HOTEL ( )
ALDEIA ( )	<u>MOTOR</u> ( )
CINCO ( )	CAFÉ ( )
TROPA ( )	CHINELO ( )
MONTANHA ( )	<u>BRAÇO</u> ( )
<u>RAINHA</u> ( )	CORDA ( )
<u>MANTEIGA</u> ( )	<u>CARTA</u> ( )
<u>POSTE</u> ( )	<u>ERVA</u> ( )

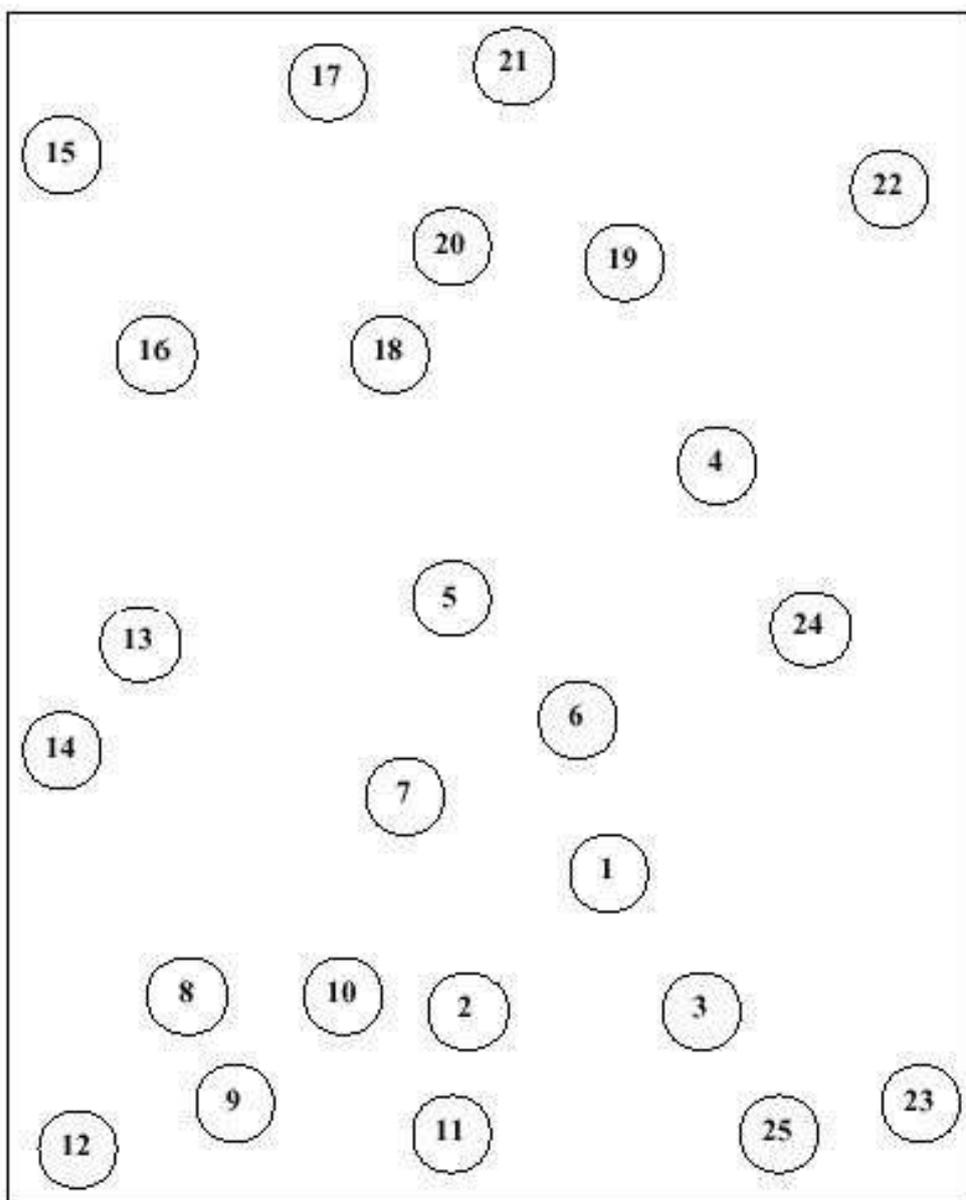
**ANEXO 10:** Teste do Desenho do Relógio



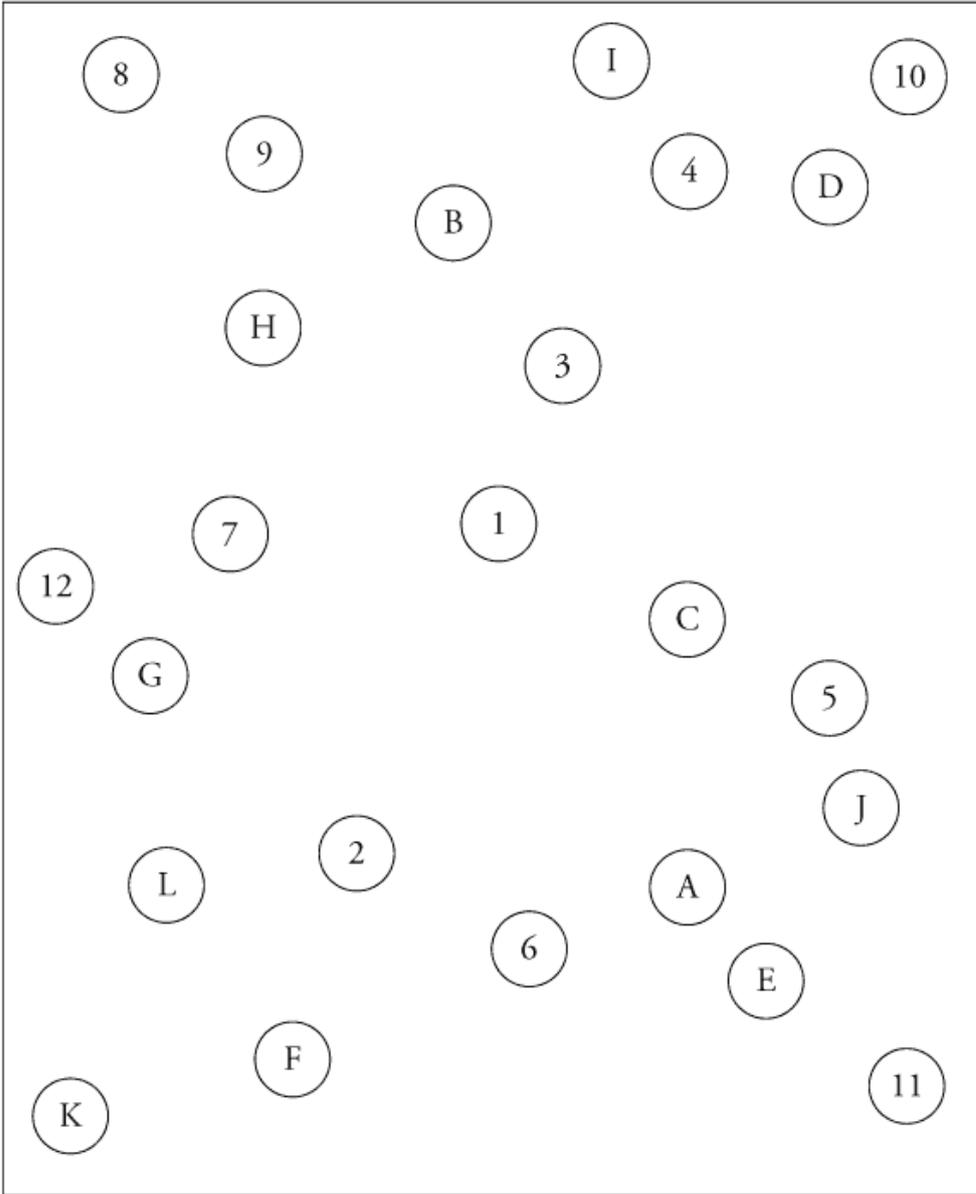
**ANEXO 11:** Tabela de correção CLOX.

ELEMENTOS ORGANIZACIONAIS	PONTOS	CLOX 1	CLOX 2
A figura se parece com um relógio?	1		
O círculo presente?	1		
Diâmetro maior que 1 polegada (2,54 cm)?	1		
Todos os números estão dentro do círculo?	1		
Os números 12; 3; 6 e 9 colocados primeiro?	1		
Espaços intactos (simetrias dos 2 lados entre 12-6)? Se “sim” pule a próxima questão.	2		
Se há erros entre os espaços, há algum sinal de correção ou rasura?	1		
Somente numerais arábicos?	1		
Somente numerais arábicos de 1-12 presentes?	1		
Sequência de 1-12 intacta? Sem omissão ou intrusão?	1		
Somente 2 ponteiros presentes?	1		
Todos os ponteiros representados como flechas?	1		
Ponteiro da hora entre 1 e 2?	1		
Ponteiro dos minutos > que o ponteiro das horas?	1		
Nenhum dos achados: 1) ponteiro entre 4 e 5? 2) “1:45” presente? 3) intrusões de ponteiros ou “face do relógio”? 4) sem letras palavras ou figuras. 5) Nenhuma intrusão do círculo abaixo?	1		
<b>TOTAL</b>			

## ANEXO 12: Teste das trilhas A



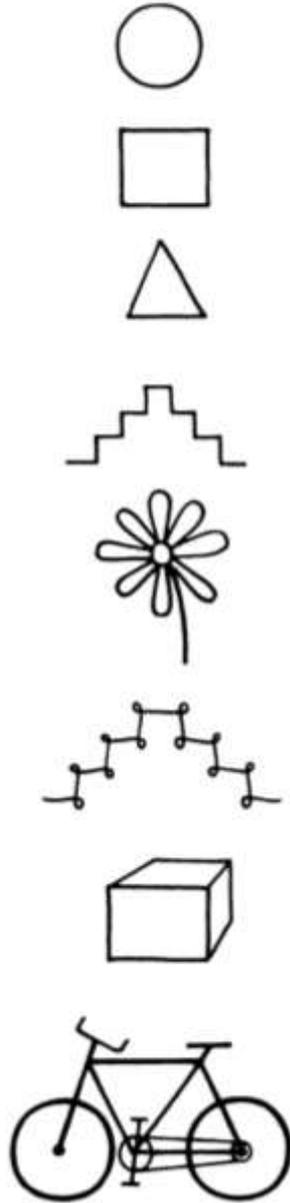
**ANEXO 13.** Teste da Trilhas B



**ANEXO 14.** Média e Desvio Padrão para os escores do Teste das Trilhas, formas A e B, de acordo com a idade e escolaridade.

	Age group (years)	Education (years)											
		0-4			5-8			9-12			>13		
		N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD	N	M	SD
TMTA	18-29	40	38.06	20.9	49	37.73	15.2	61	34.57	9.1	170	29.63	9.1
	30-39	22	49.96	12.0	36	40.25	16.1	60	35.36	10.7	129	30.92	11.6
	40-49	11	62.65	20.4	33	54.16	23.9	52	34.71	11.8	69	30.81	9.6
	50-59	10	52.40	36.8	19	43.54	19.0	41	37.00	10.1	48	37.46	11.0
	60-69	31	63.42	26.9	22	54.84	16.1	25	44.20	13.9	29	40.59	11.8
	>70	35	75.66	30.9	18	55.78	9.2	11	59.09	16.8	8	44.75	12.8
TMTB	18-29	40	98.06	50.8	48	83.44	39.3	58	70.90	27.5	170	56.97	20.8
	30-39	19	125.68	45.9	35	113.57	37.3	59	69.58	26.3	127	55.49	18.1
	40-49	10	149.30	66.2	29	105.48	52.3	51	73.76	32.5	67	64.42	21.6
	50-59	9	88.67	48.4	18	86.35	34.9	41	79.69	26.2	48	76.58	24.0
	60-69	31	173.03	67.3	21	138.14	51.2	25	100.84	43.7	29	91.14	30.0
	>70	34	191.65	57.0	17	143.18	53.0	10	130.30	41.3	8	94.50	18.1

ANEXO 15. Cópias de Desenho com dificuldade crescente.



## ANEXO 16. CDR (Escala Clínica das Demências):

Dano	Nenhum (0)	Questionável (0,5)	Leve (1)	Moderado (2)	Grave (3)
Memória (M)	Sem perda de memória ou perda leve e inconstante.	Esquecimento constante, recordação parcial de eventos.	Perda de memória moderada, mais para eventos recentes, atrapalha as atividades de vida diária.	Perda grave de memória, apenas assunto altamente aprendido é recordado.	Perda de memória grave. Apenas fragmentos são recordados.
Orientação (O)	Completa orientação.	Completamente orientado com dificuldade leve em relação ao tempo.	Dificuldade moderada com relação ao tempo, orientado em áreas familiares.	Dificuldade grave com relação ao tempo, desorientado quase sempre no espaço.	Apenas orientado em relação a pessoas.
Julgamento e solução de problemas (JSP)	Resolve problemas diários, como problemas financeiros; Julgamento preservado.	Dificuldade leve para solucionar problemas, similaridades e diferenças	Dificuldade moderada em lidar com problemas, similaridades e diferenças, Julgamento social mantido.	Dificuldade séria em lidar com problemas, similaridades e diferenças, julgamento social danificado.	Incapaz de fazer julgamento ou resolver problemas.
Relações Comunitárias (RC)	Função independente no trabalho,	Leve dificuldade nestas tarefas.	Não é independente nestas	Não há independência fora de casa,	Não há independência fora de casa,

	compras, grupos sociais.		atividades, parece normal em uma inspeção casual.	parece bem o bastante para ser levado fora de casa.	parece doente o bastante para ser levado fora de casa.
Lar e Passatempos (LP)	Vida em casa, passatempos e interesses intelectuais bem mantidos.	Vida em casa, passatempos, interesses intelectuais levemente prejudicados.	Prejuízo suave em tarefas em casa, tarefas mais difíceis, passatempo e interesses abandonados.	Apenas tarefas simples são preservadas, interesses muito restritos e pouco mantidos.	Sem função significativa em casa.
Cuidados pessoais (CP)	Completamente capaz de cuidar-se.	Completamente capaz de cuidar-se.	Necessita de ajuda.	Requer assistência ao vestir-se, para higiene.	Muita ajuda para cuidados pessoais, incontínências freqüentes.



## ANEXO 18. Escala de Cornell de Depressão na Demência (CSDD)

### Escala de Cornell de Depressão na Demência (CSDD)

#### A. Sintomas relativos ao Humor

- |   |  |                        |
|---|--|------------------------|
| 1 | Ansiedade, expressão ansiosa, ruminções, preocupações        | avaliação impossível ▾ |
| 2 | Tristeza, expressão triste, voz triste, choro                | avaliação impossível ▾ |
| 3 | Ausência de reação aos eventos agradáveis                    | avaliação impossível ▾ |
| 4 | Irritabilidade, facilidade em ficar contrariado, humor lábil | avaliação impossível ▾ |

#### B. Distúrbios do Comportamento

- |   |   |                        |
|---|---|------------------------|
| 5 | Agitação, não consegue ficar no lugar, se contorce, puxa os cabelos   | avaliação impossível ▾ |
| 6 | Lentidão psicomotora: dos movimentos, da fala, das reações  | avaliação impossível ▾ |
| 7 | Numerosas queixas somáticas (anotar ausente se apenas sintomas gastrintestinais)  | avaliação impossível ▾ |
| 8 | Perda de interesse, menor implicação nas atividades habituais (anotar apenas se a mudança ocorreu de forma rápida, em menos de 1 mês) | avaliação impossível ▾ |

#### C. Sintomas Somáticos

- |    |   |                        |
|----|---|------------------------|
| 9  | Perda de apetite, come menos do que usualmente  | avaliação impossível ▾ |
| 10 | Perda de peso (anotar severa se superior à 2,5 kg em 1 mês)   | avaliação impossível ▾ |
| 11 | Falta de energia, se cansa facilmente, incapaz de sustentar uma atividade (anotar apenas se a mudança ocorreu de forma rápida, em menos de 1 mês) | avaliação impossível ▾ |

#### D. Funções Cíclicas

- |    |   |                        |
|----|---|------------------------|
| 12 | Variações de humor durante o dia, sintomas mais acentuados pela manhã                       | avaliação impossível ▾ |
| 13 | Dificuldades para dormir, dorme mais tarde do que usualmente                                | avaliação impossível ▾ |
| 14 | Despertar noturno frequente   | avaliação impossível ▾ |
| 15 | Despertar matinal precoce, mais cedo do que usualmente                                      | avaliação impossível ▾ |
| 16 | Idéias de suicídio, pensa que a vida não vale a pena de ser vivida, deseja morrer           | avaliação impossível ▾ |
| 17 | Auto-depreciação, se queixa dele próprio, pouca estima de si, sentimento de fracasso        | avaliação impossível ▾ |
| 18 | Pessimismo, antecipação do pior   | avaliação impossível ▾ |
| 19 | Idéias delirantes congruentes ao humor, idéias delirantes de pobreza, de doença ou de perda | avaliação impossível ▾ |

Interpretação: item considerado "severo": 2 pontos; item considerado "moderado" ou "intermitente": 1 ponto; outras respostas: 0 ponto

**Total dos pontos:** /38

Referência: Alexopoulos GS, Abrams RC, Young RC, et al. Cornell Scale for Depression in Dementia. *Biological Psychiatry* 1988; 23: 271-284

## ANEXO 19: Questionário de Atividade Funcional de Pfeffer.

AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES DE VIDA DIÁRIA						
QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADE FUNCIONAL – PFEFFER						
	0	1	2	3	0	1
1. Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida?						
2. Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro?						
3. Ele (Ela) é capaz de manusear seus próprios remédios?						
4. Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho?						
5. Ele (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?						
6. Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança?						
7. Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista?						
8. Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados?						
9. Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?						
10. Ele (Ela) pode ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura?						
<b>PONTUAÇÃO</b>						

SCORE		
0. Normal	2. Necessita de ajuda	0. Nunca o fez, mas poderia fazê-lo
1. Faz, com dificuldade	3. Não é capaz	1. Nunca o fez e agora teria dificuldade

AVALIAÇÃO
Para cada questão o idoso pode obter de 0 a 3 pontos, totalizando um máximo de 30 pontos. Uma pontuação maior ou igual a <b>5 pontos já caracteriza o idoso como dependente.</b>

REFERÊNCIAS
Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. <i>J Gerontol.</i> 1982;37 (3): 323-9.

## ANEXO 20. Índice de Barthel

ATIVIDADE
<b>ALIMENTAÇÃO</b> 0= incapacitado 5= precisa de ajuda para cortar, passar manteiga, etc., ou dieta modificada 10= independente
<b>BANHO</b> 0 = dependente 5 = independente (ou no chuveiro)
<b>ATIVIDADES ROTINEIRAS</b> 0 = precisa de ajuda com a higiene pessoal 5 = independente rosto/cabelo/dentes/barbear
<b>VESTIR-SE</b> 0 = dependente 5 = precisa de ajuda mas consegue fazer parte sozinho 10 = independente (incluindo botões, zíperes, laços, etc.)
<b>INTESTINO</b> 0 = incontinente (necessidade de enemas) 5 = acidente ocasional 10 = continente
<b>SISTEMA URINARIO</b> 0 = incontinente, ou cateterizado e incapaz de manejo 5 = acidente ocasional 10 = continente
<b>USO DO TOILET</b> 0 = dependente 5 = precisa de alguma ajuda parcial 10 = independente (pentear-se, lavar-se)
<b>TRANSFERENCIA (DA CAMA PARA CADEIRA E VICE-VERSA)</b> 0 = incapacitado, sem equilíbrio para ficar sentado 5 = muita ajuda (uma ou duas pessoas físicas), pode sentar 10 = pouca ajuda (verbal ou física) 15= independente
<b>MOBILIDADE (EM SUPERFICIES PLANAS)</b> 0= imóvel ou < 50 metros 5= cadeira de rodas independente, incluindo esquinas, > 50metros 10= caminha com ajuda de uma pessoa (verbal ou física) > 50 metros 15= independente (pode precisar de alguma ajuda, ex. bengala) > 50 metros
<b>ESCADAS</b> 0= incapacitado 5= precisa de ajuda verbal, física, ou ser carregado 10= independente

**Valores:**

Severa: &lt; 45 pontos

Grave: 45 – 49 pontos

Moderada: 60 – 80 pontos

Leve: 80 – 100 pontos

Pontuação Total: \_\_\_\_\_

**ANEXO 21.** Escore isquêmico de Hachinski

<b>Achado</b>	<b>Pontos</b>
Início abrupto	2
Progressão em etapas	1
Curso flutuante	2
Confusão noturna	1
Preservação relativa da personalidade	1
Depressão	1
Queixas somáticas	1
Labilidade emocional	1
História de hipertensão	1
História de acidentes vasculares cerebrais	2
Evidência de aterosclerose associada	1
Sintomas neurológicos focais	2
Sinais neurológicos focais	2
Pontuação $\leq 4$ é sugestiva de Doença de Alzheimer; $\geq 7$ é sugestiva de Demência	
*Adaptado de Hachinski et al., 1975	

**ANEXO 22. Declaração da Clínica de Diagnóstico por Imagem (CDPI).****DECLARAÇÃO**

Através desta, informamos que a Clínica de Diagnóstico Por Imagem – CDPI ficará à disposição para realizar exames de Ressonância Magnética de crânio, como parte do protocolo do Projeto CADASIL, por interesse científico e sem ônus para os pacientes e para o pesquisador responsável.

Rio de Janeiro, 15 de maio de 2013.

  
Emerson L. Gasparetto  
Médico responsável - CDPI

**CDPI - CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO POR IMAGEM**  
Barra I: Av. das Américas, 4666 sala 325 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22640-102  
Barra II (MDX): Av. das Américas, 6205 Loja G e Subsolo - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22793-080  
Leblon: Av. Ataulfo de Paiva, 659 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 22440-090  
Ilha do Governador: Estrada do Galeão, 3100 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 21931-003  
DeL Castilho (Nova América): Av. Pastor Martin Luther King Junior, 126 sala 201 - Rio de Janeiro - RJ - CEP 20765-000  
Tijuca (Shopping Tijuca): Av. Maracanã, 987, 5º e 6º andares, Torre 1 - Rio de Janeiro - CEP 20511-000  
Banga (Shopping Bangú): Rua Fonseca, 240 sala 217 - Rio de Janeiro - CEP 21820-005

**Marcação de exames**  
Rio de Janeiro (21) 2111-9150  
São Paulo (11) 3245-5555

## ANEXO 23: Relato do caso II-9.

Dement Neuropsychol 2015 December;9(4):428-432

Case Report

DOI: 10.1590/1980-57642015DN94000428

## Cadasil – genetic and ultrastructural diagnosis

### Case report

Julio Cesar Vasconcelos da Silva<sup>1</sup>, Leila Chimelli<sup>2</sup>, Felipe Kenji Sudo<sup>3</sup>, Elias Engelhardt<sup>4</sup>

**ABSTRACT.** Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary disorder which affects the cerebral vasculature due to mutations in the NOTCH 3 gene. The diagnosis may be established through genetic testing for detection of these mutations and/or by skin biopsy. We report a case of the disorder in a female patient, who presented recurrent transient ischemic attacks that evolved to progressive subcortical dementia. Neuroimaging disclosed extensive leukoariosis and lacunar infarcts. The genetic analysis for NOTCH 3 was confirmatory. The ultrastructural examination of the skin biopsy sample, initially negative, confirmed the presence of characteristic changes (presence of granular osmiophilic material inclusions [GOM]), after the analysis of new sections of the same specimen. The present findings indicate that negative findings on ultrastructural examinations of biopsy should not exclude the diagnosis of the disease and that further analyses of the sample may be necessary to detect the presence of GOM.

**Key words:** CADASIL, skin biopsy, granular osmiophilic material, NOTCH 3.

#### CADASIL: DIAGNÓSTICO GENÉTICO E ULTRAESTRUTURAL. RELATO DE CASO

**RESUMO.** Arteriopatia Cerebral Autossômica Dominante com Infartos Subcorticais e Leucoencefalopatia (CADASIL) é uma desordem hereditária que acomete a vasculatura cerebral devido a mutações no gene do NOTCH 3. O diagnóstico pode ser estabelecido através de testes genéticos para a detecção das mutações e/ou de biópsia de pele. É relatado um caso da desordem em paciente feminino, que apresentou ataques isquêmicos transitórios recorrentes, evoluindo para um quadro progressivo de demência subcortical. A neuroimagem mostrou extensa leucoaraiose e infartos lacunares. A análise genética para NOTCH 3 foi confirmatória. O exame ultraestrutural de biópsia de pele, inicialmente negativa, confirmou a presença de alterações características (presença de material granular osmiofílico [GOM]), após a análise de novos cortes do mesmo material. Os presentes achados indicam que achados negativos de exames ultraestruturais de biópsia não deveriam excluir o diagnóstico da doença e que análise adicional da amostra pode ser necessária para detectar a presença de GOM.

**Palavras-chave:** CADASIL, biópsia de pele, material granular osmiofílico, NOTCH 3.

## ANEXO 24. Relato do caso II-1.

Dement Neuropsychol 2012 September;6(3):188-191

Case Report

# CADASIL

## Case report

Julio Cesar Vasconcelos da Silva<sup>1</sup>, Emerson L. Gasparetto<sup>2</sup>, Elias Engelhardt<sup>3</sup>

**ABSTRACT.** Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) is a hereditary cerebral arteriopathy caused by mutations in the Notch-3 gene. The diagnosis is reached by skin biopsy revealing presence of granular osmiophilic material (GOM), and/or by genetic testing for Notch-3. We report a case of a 52-year-old man with recurrent transient ischemic attacks (TIA), migraine, in addition to progressive sensory, motor and cognitive impairment. He was submitted to a neuropsychological assessment with the CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) battery along with other tests, as well as neuroimaging and genetic analysis for Notch-3, confirming the diagnosis. Executive function, memory, language and important apraxic changes were found. Imaging studies suggested greater involvement in the frontal lobes and deep areas of the brain.

**Key words:** CADASIL, Notch3, cognition, neuropsychology.

### CADASIL: relato de caso

**Resumo.** Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy (CADASIL) é uma arteriopatía cerebral hereditária causada por mutações no gene Notch-3. O diagnóstico é feito através de biópsia da pele onde se verifica presença de material osmiofílico granular (GOM) e/ou por teste genético para Notch-3. É relatado o caso de um homem de 52 anos, com ataques isquêmicos transitórios (AIT) recorrentes, enxaqueca e comprometimento sensitivo e motor, e cognitivo progressivo. Foi submetido à avaliação neuropsicológica através da bateria CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) e outros testes, exames de neuroimagem e análise genética para Notch-3, que confirmou o diagnóstico. Foram encontradas alterações em função executiva, memória, linguagem e importante comprometimento apráxico. Exames de imagem sugerem um maior envolvimento dos lobos frontais e áreas profundas do cérebro.

**Palavras-chave:** CADASIL, Notch-3, cognição, neuropsicologia.