

Ressonância Magnética no estudo do Locus Coeruleus e a relação com o processo cognitivo de atenção: revisão sistemática

Magnetic resonance imaging in the study of the Locus Coeruleus and the relationship with the cognitive process of attention: a systematic review

Margarida Bulhões^{1,2}, Maria Margarida Ribeiro³, Luísa Veiga³

1 Mestre em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Portugal

2 Técnica de Radiologia, Hospital Divino Espírito Santo de Ponta Delgada, Portugal

3 Professora Doutora Adjunta, Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa, Portugal

Resumo

Introdução: A degeneração progressiva dos neurónios do *Locus Coeruleus* associada à diminuição de recetores adrenérgicos, alvos da Noradrenalina, conduz a uma diminuição da função cerebral, provocando uma baixa resposta hemodinâmica e atividade neuronal. A disfunção noradrenérgica pode, ainda, interromper a capacidade de monitorizar estímulos externos e alterar o processo cognitivo da atenção, como acontece na Doença de Alzheimer e na Doença de Parkinson.

Objetivos: A investigação procurou unir estudos estruturais e funcionais do *Locus Coeruleus*, incluindo estudos pupilométricos na avaliação da atenção seletiva visual, que atendessem à resposta cerebral bem como à progressão da doença, com a finalidade de correlacionar o processo cognitivo de atenção com a imagem obtida por Ressonância Magnética do *Locus Coeruleus*.

Materiais e Métodos: A estratégia de pesquisa foi desenvolvida para encontrar todos os potenciais artigos relevantes num conjunto de fontes, como: as bases de dados bibliográficas de biomedicina; bases de registos de ensaios clínicos randomizados e quase randomizados; repositórios científicos e sites agregadores de bases bibliográficas.

Resultados: Estudos que avaliaram o *Locus Coeruleus* por Ressonância Magnética demonstram variações morfológicas dependentes da idade e estudos funcionais, juntamente com testes pupilométricos, apresentaram alterações na neuromodulação percutindo-se na seletividade da atenção.

Conclusões: A compilação da análise dos estudos forneceu dados para o estudo do *Locus Coeruleus* e a

Abstract

Introduction: The progressive degeneration of LC neurons associated with a decrease in adrenergic receptors, targets of NA, leads to a decrease in brain function, causing a low hemodynamic response and neuronal activity. Noradrenergic dysfunction can also interrupt the ability to monitor external stimuli and alter the cognitive process of attention, as in AD and PD.

Objectives: The investigation sought to unite LC structural and functional studies, including pupillometric studies in the assessment of visual selective attention, which address the brain response as well as disease progression, in order to correlate the cognitive process of attention with the MR image of the LC.

Materials and Methods: The research strategy was developed with high sensitivity to find all potential relevant articles in a set of sources, such as bibliographic databases on biomedicine; database of randomized and quasi-randomized clinical trials; scientific repositories and websites aggregating bibliographic bases.

Results: Studies that evaluated LC by MRI demonstrate age-dependent morphological variations and functional studies, together with pupillometric tests, showed alterations in neuromodulation affecting the selectivity of attention.

Conclusions: The compilation of the analysis of the studies provided data for the study of LC and its

relação com o processo cognitivo de atenção. Cientificamente, todos os aspetos morfológicos e funcionais sugerem possibilitar a análise da disfunção noradrenérgica sob o campo da imagem de Ressonância Magnética para compreender a incapacidade do *Locus Coeruleus* em monitorizar estímulos externos e alterar o processo cognitivo da atenção.

relationship with the cognitive attention process. Scientifically, all morphological and functional aspects suggest enabling the analysis of noradrenergic dysfunction under the field of MRI to understand the LC's inability to monitor external stimuli and change the cognitive process of attention.

Palavras-chave:

Ressonância Magnética, *Locus Coeruleus*, Noradrenalina, Atenção.

Keywords:

Magnetic Resonance, *Locus Coeruleus*, Noradrenaline, Attention.

Introdução:

Como a sensibilidade funcional do sistema noradrenérgico se altera com a senilidade, imagens de Ressonância Magnética (RM) estrutural *in vivo*, *ex vivo* e *post-mortem* da integridade do *Locus Coeruleus* (LC) e imagens de RM funcional podem permitir estudar associações entre alterações fisiopatológicas e sintomas cognitivos e comportamentais que afetam a libertação de Noradrenalina (NA) em resposta a estímulos de atenção^(1,2).

Sendo o LC o maior grupo de neurónios noradrenérgicos do Sistema Nervoso Central (SNC), é o principal núcleo envolvido nas vias neurais que controlam a excitação e a função autónoma. Estas funções fisiológicas, em grande parte, estão interligadas, devido ao papel central do LC no controlo das mesmas⁽³⁾. O LC projeta-se ampla e extensivamente em áreas disseminadas do neuro-eixo, em todo o córtex cerebral, mesencéfalo, cerebelo e medula espinhal, com densa inervação no tálamo, amígdala e hipocampo^(3,4). Os axónios do LC ramificam-se às suas regiões-alvo para inervar inúmeras estruturas corticais e subcorticais do SNC. Estas projeções podem resultar tanto em efeitos excitatórios, por meio da ativação dos $\alpha 1$ -adrenocetores, como em efeitos inibitórios, por meio da estimulação de $\alpha 2$ -adrenocetores. Logo, as mudanças complexas no circuito neural subjacente à excitação e à função autónoma resultam de mudanças na atividade de LC⁽³⁾.

Com o avançar da idade, assiste-se a uma perda progressiva, difusa e uniforme, isto é, sem predominância por qualquer região, dos neurónios da NA do LC que conduz à diminuição da densidade neuronal e, por conseguinte, a um declínio na sua atividade⁽³⁾. Alguns estudos apontam para uma perda seletiva de 20 a 40% dos neurónios do compartimento rostral do LC⁽⁵⁾. A subsequente redução do tamanho das restantes células presentes no LC condiciona alterações mitocondriais e ribossomais e, consequentemente, alterações na absorção de nutrientes, síntese proteica, fornecimento de energia, Transporte de Neurotransmissores (NT) e envio/receção de mensagens. Para além disso, o envelhecimento cerebral provoca, também, uma diminuição dos axónios imunoreativos da orexina B localizados no LC, assim como um declínio no mRNA da Tirosina Hidroxilase (TH), que, como se sabe, funciona como um marcador da atividade da NA⁽³⁾.

Em humanos, tem sido um desafio avaliar a atividade do LC diretamente através de ensaios clínicos. Todavia, a dilatação da pupila tem sido usada como ferramenta, uma vez que a estimulação fásica do LC leva à dilatação da mesma. Vários estudos demonstraram que a atividade da pupila durante uma tarefa excêntrica está associada à atividade Dependente do Nível de Oxigenação do Sangue (BOLD) numa região dorsal da ponte cerebral sobreposta à localização do LC⁽⁶⁾.

Considerações e sugestões práticas na imagem *in vivo* do LC

A realização de imagens de RM do LC em grupos clínicos visa captar mudanças fisiológicas e estruturais relacionadas à doença *in vivo*, como reduções na densidade neuronal. As diferenças entre o tecido *in vivo* e *post-mortem* podem ser

acompanhadas pelas mudanças dos estados de oxidação do metal durante a fixação ou por redistribuição de ferro e outros metais através de macromoléculas, de como é exemplo a Neuromelanina (NM), considerando de que o ferro está ligado ao tecido cerebral em diferentes formas moleculares ⁽⁷⁾.

Uma das potencialidades da RM no estudo do LC é a hipótese de ajustar os parâmetros de aquisição, sendo possível observar hiperintensidade do sinal do LC em RM *in vivo* e *ex vivo* com ponderação em T1 e Transferência de Magnetização (MT), dada a predominância de NM nos neurónios noradrenérgicos das áreas com hiperintensidades do LC ⁽²⁾.

A consequente perda de função da via dopaminérgica, resultante da neurodegeneração dos neurónios do LC, caracteriza, etiologicamente, o processo que causa as doenças neurodegenerativas. A diminuição progressiva da neurodegeneração está correlacionada com o aumento da deposição de ferro na Substância Nigra (SN) ou a redução da NM. Intrinsecamente, uma maior concentração de NM confere hiperintensidade do sinal do LC em imagens de RM ponderadas em T1, como também por MT que funciona como principal fonte de contraste do LC na RM. Para além destas técnicas, a técnica de RM funcional também é utilizada para investigar a atividade e conectividade do LC em populações saudáveis e não saudáveis, como é o caso da Doença de Alzheimer (AD) e Doença de Parkinson (PD) ^(7,8).

A maioria das abordagens desenvolvidas, atendendo à sensibilidade da NM, para adquirir imagens do LC diferem nos parâmetros de aquisição de RM e na metodologia para localizar a estrutura e medir as propriedades do sinal. Para avaliar estruturalmente o LC por RM, a maioria dos estudos realizados à data, nesta vertente, utilizou a imagem de RM ponderada em T1 otimizada para NM e excepcionalmente a Imagem por Tensor de Difusão (DTI) ⁽⁸⁾.

Estudos *in vivo* usam equipamentos com uma intensidade de campo magnético que varia entre 1,5 T a 3T e uma sequência de pulsos de aquisição rápida ponderada em T1 Turbo ou Fast Spin Echo (TSE / FSE). A resolução de imagem, geralmente, é maior do que a espessura do corte, com voxéis anisotrópicos que imitam a forma cilíndrica e orientação do LC nas extremidades rostral e caudal da estrutura. O plano de aquisição, comumente, utilizado é o oblíquo-axial perpendicular ao pavimento lateral do quarto ventrículo ^(2,7).

O LC pode ser segmentado de forma manual, semiautomática ou automática para calcular a razão de contraste (CR), o volume e medir a Intensidade de Sinal (IS) dentro de uma área predefinida do tronco cerebral. Em média, em comparação com controlos saudáveis, a CR é menor em grupos de pacientes com PD e AD ⁽⁸⁾.

Nos estudos de fMRI, devido ao pequeno tamanho do LC, é necessário a realização de um procedimento de co-registo preciso entre as imagens funcionais e estruturais de RM, uma vez que o LC só pode ser visualizado em imagens estruturais e, por meio deste procedimento pode ser identificado com precisão nas imagens funcionais. Ainda assim, estudos referem uma gama de coordenadas espaciais do LC vão substancialmente além dos limites anatómicos à direita e à esquerda que da estrutura ⁽²⁾.

O LC nos estudos BOLD é ativado de forma consistente por uma série de estímulos, todos considerados condições estimulantes, como referido anteriormente, de acordo com a hipótese de que as taxas de ativação dos neurónios LC aumentam durante os estados de excitação ou *stress* para modular a atenção em resposta a um ambiente em mudança ⁽²⁾.

Materiais e Métodos:

Para a elaboração da questão de investigação e partindo do modelo “*PICO*”, a pergunta de pesquisa assume-se na forma de: *Qual é a relação entre o processo cognitivo de atenção e as imagens de RM no estudo do LC?*

A estratégia de pesquisa adotada visou a sensibilidade e precisão na recolha. Para tal, recorreu-se às bases de dados bibliográficas de biomedicina, tal como a PubMed/MEDLINE, a EMBASE, a *Cochrane Library* e a *Cochrane Controlled Register Trials* (CENTRAL), e bases de dados multidisciplinares, como a Web of Science, OpenGrey e o Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal (RCAAP) para proceder à pesquisa. A pesquisa foi orientada pelos descritores *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*, *Locus Coeruleus (Locus Caeruleus OR Locus Ceruleus OR Locus Coeruleus Complex)*, *attention*, foram conjugados, alternadamente, pelos operadores booleanos “AND”, “OR” e

“NOT”, de forma a cruzar os descritores anteriormente referidos nas bases de dados. O operador booleano “NOT” foi utilizado para filtrar a pesquisa de forma a excluir revisões sistemáticas.

Na interface PubMed da MEDLINE foi usada a metodologia de indexação controlada MeSH (*Medical Subject Headings*) para busca de descritores mais refinados com um filtro temporal de 10 anos, de onde resultaram 209 registos. Através da pesquisa, recolheram-se 73, dos quais 4 foram duplicados. Na EMBASE (Elsevier) foram identificados 338 registos, dos quais se extraíram 63 artigos, em que 2 eram duplicados, utilizando um filtro temporal de 10 anos, *research articles e case reports*. Na base bibliográfica CENTRAL, 36 registos foram identificados através da pesquisa, tendo sido seleccionados 8. Na base de dados multidisciplinar Web of Science identificaram-se 114 registos, sendo incluídos 7 estudos. A base de dados OpenGrey limita o acesso e dos 18 resultados obtidos, apenas 5 continham texto disponível online, porém, sem correspondência com os critérios de inclusão. Posto isto, dos 13 registos identificados através da pesquisa na base de dados, não se recolheram registos. Do RCAAP recolheram-se 2 artigos dos 6 registos identificados através da pesquisa. Em suma, 715 registos foram identificados através da pesquisa em bases de dados e 1 registo adicional através de outra fonte. Do total, 6 eram duplicados e 153 registos foram triados no Mendeley, gerenciador de referências bibliográficas.

Após a leitura dos 153 resumos inicialmente seleccionados com base nos descritores, foi realizada uma segunda seleção baseada nos critérios de elegibilidade, dos quais resultaram 59 artigos através da análise do título e *abstract*, restaram somente 42 com pertinência para o tema em estudo, onde os critérios presentes para a análise foram a inclusão dos descritores *MRI, LC imaging, attention and protocols*.

Numa segunda análise foi efetuada uma leitura integral dos artigos, onde foi identificado o tipo de estratégia para cada estudo, o tipo de estudo (experimental ou observacional), o tipo e tamanho da amostra, ano de publicação e revista científica, variáveis investigadas, critérios de exclusão, sequências e ponderações usadas pelos autores e os resultados obtidos.

Estabeleceram-se como critérios de inclusão: exames de RM dirigidos ao LC com metodologia qualitativa ou quantitativa; estudos na área da Imagiologia e/ou Neurologia com evidência científica que realçam o potencial diagnóstico da imagem de RM no estudo do LC; artigos que exibiam um elevado grau de relação entre o seu resumo e os outros descritores definidos; qualquer técnica/ponderação de RM; qualquer abordagem espacial de RM; sem ou com métodos de fixação nos estudos *post-mortem*; qualquer intensidade de B0; com avaliação da IS relativa a uma estrutura anatómica adjacente; com ou sem administração de gadolínio; testes pupilométricos dirigidos ao processo cognitivo de atenção e ao LC; disponíveis em texto integral; idioma inglês, espanhol e português; estudos em seres humanos; artigos científicos publicados que abordem os conceitos chave; estudos primários (*randomized controlled trials, case-controls, cohort studies, case series*); artigos publicados a partir de 2010 até 2020 (inclusive).

Conceitos-chave: *Magnetic Resonance Imaging (MRI), Locus Coeruleus (Locus Caeruleus OR Locus Ceruleus OR Locus Coeruleus Complex), attention*.

Estabeleceram-se como critérios de exclusão os estudos: que não fazem referência à faixa etária e às regiões anatómicas; que incluam outras técnicas imagiológicas que não a RM; que não apresentem informações relevantes à análise sobre a RM no estudo do LC; que impliquem custos de aquisição; estudos anteriores a 2010; que não abordem os conceitos chave; que se encontram no processo de publicação incompleto; não realizados em humanos; estudos de caso e revisões sistemáticas.

Resultados:

Com base nos descritores seleccionados foram identificados, através da pesquisa de dados bibliográficos, 716 registos. Atendendo aos critérios de seleção, extraíram-se 153 artigos elegíveis para revisão de texto completo com posterior exclusão de 17. A justificação foi a análise qualitativa, o facto de não aludir à identificação, medidas e características do LC e/ou o processo cognitivo de atenção. Incluíram-se, por fim, 42 artigos na revisão sistemática, como podemos verificar no fluxograma PRISMA na Figura 1.

Por tratar-se de uma revisão sistemática da literatura (estudo por fontes secundárias), não se atenderam a considerações éticas e legais as quais se restringem a bases de dados bibliográficas de biomedicina.

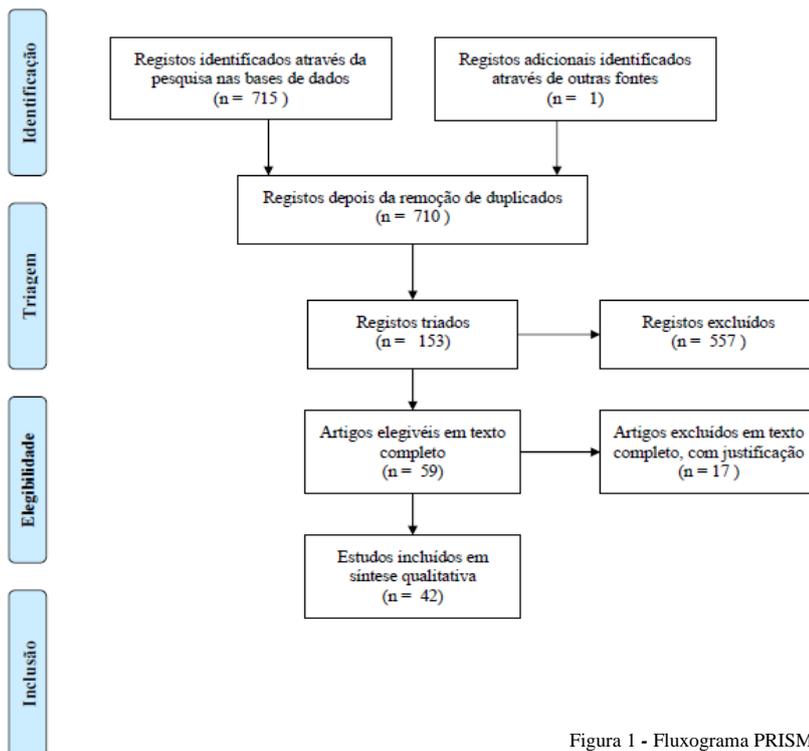


Figura 1 - Fluxograma PRISMA

Características dos estudos

A leitura integral dos artigos científicos compreendeu a análise de 42 estudos, dos quais 20 estudos eram de RM estrutural e 22 estudos de RM funcional, relativamente ao LC. Todos os artigos científicos eram estudos dirigidos à conectividade funcional do LC relacionada com outras estruturas cerebrais, caracterizadas pela inervação noradrenérgica, que atendessem à atividade neuronal implícita no processo cognitivo de atenção.

Na identificação do tipo de estudo de cada artigo científico, resultou num total de 39 observacionais: 8 estudos de coorte e 31 estudos de caso-controlo e 3 experimentais: estudos clínicos.

Da extensa diversidade bibliográfica, recorreu-se a numerosas revistas científicas de diferentes áreas, tendo-se extraído dados com maior frequência na *NeuroImage*, jornal científico de pesquisas em neuroimagem funcional e mapeamento funcional do cérebro humano, e na *Neurobiology of Aging*.

Estudos

As projeções dos axónios ao neocórtex e prosencéfalo, pelas vias ascendentes do LC, modulam o controlo cognitivo, a dor, o reflexo pupilar à luz, entre outros. Face à perda progressiva dos neurónios de NA com o avançar da idade, e consequente diminuição da densidade neuronal, dá-se um declínio da atividade noradrenérgica caracterizada pela

deficiente neurotransmissão de NA. A disfunção noradrenérgica pode, ainda, interromper a capacidade de monitorizar estímulos externos e alterar o processo cognitivo da atenção ⁽⁹⁾.

Seguindo esta lógica de ideias procurou-se responder à questão de investigação “Qual é a relação entre o processo cognitivo de atenção e as imagens de RM no estudo do LC?”. Primeiramente, tornou-se essencial denotar os parâmetros de aquisição, a metodologia utilizada e as variáveis investigadas, que atenderam à forma como foram visualizados os aspetos morfológicos da imagem de RM estrutural do LC, a conectividade funcional inerente ao LC e entre regiões do cérebro e o LC. Em segundo lugar, procurou-se avaliar os resultados dos autores.

Estudos estruturais do LC

Da análise qualitativa aos estudos de RM estrutural do LC observou-se: nenhuma diferença significativa relacionada à idade nos hemisférios esquerdo e direito do LC, enquanto que a IS do LC foi significativamente maior à esquerda do que à direita, em todo o eixo rostro caudal do LC ⁽²⁾; diferenças de fixação de contraste entre as amostras, devido à assimetria do LC, por existirem diferentes deposições de TH e de NM ⁽¹⁰⁾; que os centros de massa do LC para duas aquisições foram encontrados virtualmente no mesmo local ⁽¹¹⁾; que não houve diferenças significativas relativamente à idade, sexo ou anos de escolaridade entre grupos ⁽¹²⁾; que não houve diferença significativa nas estimativas da Razão de contraste-ruído (CNR) média e do volume do LC entre as sequências Gradiente Echo (GRE) e TSE ⁽¹³⁾; que o contraste do LC é sensível à manipulação de desvio de frequência ⁽¹⁴⁾; que as imagens ponderadas em MT fornecem maior CR entre o LC e o tegmento pontino circundante ⁽¹⁵⁾; que houve variação do tamanho do LC em indivíduos saudáveis ⁽¹⁶⁾ e diferenças significativas entre os grupos nas relações LC: *pons* de RM insensível à NM ⁽¹⁷⁾.

Para existir generalização dos resultados deve-se incluir grupos de diferentes idades, pois o nível de NM em adultos jovens é menor do que em idosos (devido às mudanças relacionadas à idade na propriedade do tecido) pela redução potencial da NM no final da vida, e, também, pode ter impacto sobre os cálculos de significância estatística ^(18,19). É certo que as diferenças na localização espacial do LC podem ser atribuídas a uma combinação de fatores, como: o efeito de volume parcial, diferentes orientações do posicionamento dos cortes e pulsação no quarto ventrículo ⁽¹¹⁾.

A compreensão da origem do contraste informa sobre a composição e fisiologia do tecido e constitui uma base para investigar as alterações patológicas em diferentes doenças neurodegenerativas. Atualmente, embora existam várias abordagens para visualizar o LC, os seus mecanismos de contraste subjacentes ainda não estão claros. A IS da Imagem de ressonância magnética sensível à neuromelanina (NM-MRI) está intimamente associada à quantidade de neurónios contendo NM, levantando a perspectiva de que NM-MRI é um potencial biomarcador da integridade neuronal do LC ⁽¹⁵⁾. Na imagem estrutural viu-se que as sequências de imagem de RM rápida de baixo ângulo (FLASH), FSE ou TSE e Técnica de RM com pulso de preparação de magnetização transversal pela GRE (MP-RAGE) sensível à NM mostraram boa reprodutibilidade para visualizar o LC. A aquisição isotrópica de alta resolução predominou nos estudos recolhidos e serviu para caracterizar as alterações de IS em toda a extensão rostro caudal do LC, fornecendo evidências *in vivo* de que as alterações relacionadas à idade no LC não são uniformes ⁽²⁾.

A densidade dos neurónios de TH contribuiu para o contraste em RM ⁽¹⁰⁾. Houve uma forte correlação entre a distribuição de contraste nas imagens de alta resolução e a distribuição de NM em cortes histológicos, bem como a distribuição de neurónios contendo TH. Como se sabe, um declínio no mRNA da TH funciona como um marcador da atividade NA ⁽³⁾.

A maioria dos estudos de imagem LC usou a IS na região de referência (geralmente o tegmento pontino) para normalizar o sinal LC (ou seja, calcular a CR) permitindo avaliações intersujeitos e longitudinais. Esta abordagem apresentou várias limitações, pois o sinal no tecido de referência pode mudar com a idade e pode ser afetado pela neurodegeneração. Ao usar a resolução Transferência de Magnetização quantitativa (qMT) para obter mapas paramétricos quantitativos reproduziram-se informações anatómicas mais detalhadas do que abordagens da Região de Interesse (ROI). Isso é relevante para o estudo do LC dada sua distribuição topográfica ⁽¹⁵⁾. Ainda, numa abordagem NM-MRI quantitativa viu-se que a taxa de absorção específica (SAR) pode ser mitigada pela utilização de duas sequências de eco gradiente 2D, cada uma com um pulso de preparação Transferência de magnetização de contraste (MTC) sem comprometer a sensibilidade ao contraste, para superar a Razão de sinal-ruído (SNR) baixa associada à alta resolução espacial necessária para a imagem do LC ⁽¹³⁾. A evidência *in vivo* das diferenças sexuais na estrutura do LC em humanos foi

comprovada pela diminuição da IS em mulheres, dada a sua prevalência na AD em comparação com os homens, pelo maior fator de risco genético para desenvolver a AD esporádica, possuem maior probabilidade de a desenvolver ⁽²⁰⁾.

A aplicação de uma sequência Turbo FLASH de transferência de magnetização (MT-TFL) a uma intensidade de campo magnético de 7T permitiu uma localização mais confiável do LC em comparação a uma intensidade de campo magnético de 3T, havendo um aumento da CNR e SNR numa única aquisição o que mostrou ser promissor para aplicações clínicas, onde os tempos de aquisição curtos são importantes para o conforto do paciente e para evitar artefacto de imagem por movimento (particularmente em imagens do tronco cerebral) ⁽¹⁴⁾.

As medições do LC *in vivo* foram relacionadas à psicopatologia comum, numa gama de distúrbios neurológicos e psiquiátricos ⁽¹⁶⁾. A imagem LC tem um grande interesse científico para a neurociência cognitiva e para vários transtornos neuropsiquiátricos. Estudos farmacológicos anteriores mostraram que o LC modula a atenção, a memória e a resposta do sistema simpático. Ainda assim, recentes evidências sugeririam uma vulnerabilidade topográfica entre distúrbios, em que os terços rostral e médio do LC podem ser propensos a uma maior perda de células na AD, enquanto uma extensa perda neuronal em todo o comprimento do LC é observada na PD ⁽²⁾.

Estudos funcionais do LC

Os estudos funcionais utilizaram estímulos temporariamente relevantes para avaliar as entradas sensoriais, a fim de discriminar os indivíduos com incapacidade de atender seletivamente a informações pertinentes, que apresentam défices na seletividade da atenção, dos quais dependeram da modalidade sensorial através do qual são apresentados os alvos e os fatores distratores.

Da análise qualitativa aos estudos com dados BOLD relacionados ao LC observou-se que: o LC codifica a saliência relativa de um evento ⁽²¹⁾; existe uma relação entre o diâmetro da pupila e a atividade BOLD do LC ⁽²²⁾; as diferenças na dilatação da pupila estavam relacionadas com a disfunção do LC, resultantes das interrupções nos modos de atividade tónica e fásica ⁽²³⁾; o aumento da atividade fásica do LC está relacionada ao aumento do piscar de olhos, apoiando o aumento da atividade do sistema *Locus Coeruleus*-Norepinefrina (LC-NE) nos sintomas de hiperexcitação do Desordem de stress pós-traumática (PTSD) ⁽²⁴⁾; a incapacidade para focar a atenção (por exemplo, Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH)) relaciona-se com a alteração da função do sistema LC-NE ⁽²⁵⁾; durante o desempenho de uma determinada tarefa a conectividade funcional do LC era reduzida em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) tardio, contrariamente a populações de indivíduos idosos com alterações cognitivas ⁽²⁶⁾.

Estudos que encontraram ativações do sinal BOLD nas imagens de RM funcional correlacionaram a taxa de alteração do diâmetro da pupila com regiões do cérebro conhecidas por estarem implicadas na atenção seletiva, saliência, detecção de erro e tomada de decisão ⁽²⁷⁾. O fato de que as dilatações pupilares serem pensadas para refletir a atividade do sistema LC-NE durante uma tarefa atencional e cognitiva dá suporte à interpretação de que as ativações relacionadas à pupila no tronco cerebral se originam do LC ⁽²⁸⁾. É importante salientar que, dada a conexão estabelecida entre o diâmetro da pupila e o ganho de atenção, tal ligação poderia sugerir um papel para a modulação da atenção nas oscilações BOLD durante o repouso. Além disso, as redes específicas que estão positiva e negativamente ligadas aos picos do diâmetro da pupila podem sugerir que o conteúdo dos processos cognitivos está associado às flutuações pupilares durante o estado de repouso ⁽²⁹⁾. Ora, as conectividades funcionais entre o LC e o córtex cerebral dependem de uma tarefa e as conectividades em estado de repouso não distinguem as atividades neuronais tónicas das fásicas, que são de importância distinta para o funcionamento cerebral ⁽³⁰⁾.

Da análise qualitativa aos estudos de conectividade funcional entre regiões do cérebro e o LC observou-se: que a ativação do LC é modulada pela carga cognitiva, em que o diâmetro da pupila aumenta com o desempenho gradual da tarefa ⁽²⁸⁾; que a interrupção da resposta pupilar constitui um marcador precoce do declínio cognitivo associado à neurodegeneração tonal, como na PD e AD ⁽²⁷⁾; que as conectividades compartilhadas entre o LC e (Área Tegmental Ventral/ Substância Nigra – pars compacta) VTA / SNpc refletem as vias metabólicas comuns aos mecanismos de sinalização da participação da Norepinefrina (NE) e da Dopamina (DA), na compreensão da fisiopatologia da AD, PD ⁽³⁰⁾; uma relação entre a atividade noradrenérgica e intensidade de atenção no domínio da cognição musical ⁽³¹⁾; que o controle da atenção é efetuado por meio de relações corticosubcortiais complexas subjacentes ao estado de alerta, orientação e controlo executivo ⁽³²⁾; que as conexões entre o tronco cerebral e as regiões corticais apoiam a teoria de ganho adaptativo da função LC-NE e a relação funcional entre o sistema LC-NE, a VAN do hemisfério direito e

resposta EEG⁽³³⁾; que a reorientação da atenção e da cognição social integra uma rede frontoparietal e o LC nas respostas motoras⁽³⁴⁾; que os adultos mais velhos mostraram um declínio na conectividade funcional do LC com as redes frontoparietais que coordenam a seletividade atencional⁽³⁵⁾; que a atenção na analgesia recruta um sistema de controle de dor descendente PAG-RVM/LC⁽³⁶⁾; que a variação do gene NPSR1 está associada a alterações do funcionamento pré-frontal e, conseqüentemente, ao aumento de ativações na área do LC e no PFC direito, nas funções de alerta e atenção^(36, 37).

Da análise qualitativa aos estudos de conectividade funcional em estado de repouso observou-se: que o MPH reduz a conectividade positiva entre LC e o cerebelo e induz conectividade positiva entre LC e o hipocampo direito⁽³⁸⁾; os mecanismos terapêuticos de MPH no tratamento de condições clínicas que implicam disfunção catecolaminérgica⁽³⁹⁾; o efeito antidepressivo da cetamina ao nível do sistema LC-NE, apoiando os modos de ação nas redes que atendem à regulação da atenção pela cetamina⁽⁴⁰⁾; que os indivíduos menos propensos à distração têm uma coordenação intrínseca mais estreita entre áreas específicas do cérebro e sistemas autônomos, sugerindo que a incorporação de índices autônomos em estudos do estado de repouso deve ser útil na pesquisa de biomarcadores para distúrbios neurológicos e psiquiátricos⁽⁴¹⁾; a pupila e os mapas de ativação, durante um estímulo visual, sugerem uma ligação entre o comportamento, conforme indexado pelo diâmetro da pupila e as oscilações BOLD do estado de repouso⁽²⁹⁾; que a redução das interações entre LC e a rede de saliência prejudica a capacidade de priorizar a importância dos eventos de entrada, afetando o processamento de atenção adicional⁽⁴²⁾.

A atenção é uma operação mental dinâmica implementada por redes cerebrais distintas, mas interativas. Cada função está associada a regiões corticais e subcorticais e algumas regiões cerebrais específicas são ativadas para múltiplas funções de atenção, dependendo dos requisitos funcionais⁽³²⁾. Os resultados dos estudos funcionais expandem o conhecimento prévio sobre as redes cerebrais envolvidas na implementação de funções atencionais e mostraram que os recrutamentos de áreas do PFC juntamente com as regiões subcorticais do cérebro estão subjacentes às interações dinâmicas do processo cognitivo de atenção para alcançar o controle cognitivo/atencional.

Os dados recolhidos apoiam as previsões dos modelos proeminentes de funcionamento do LC em que a disfunção precoce do mesmo leva a altas taxas tónicas persistentes de atividade durante o repouso e menor sinal-ruído das respostas fásicas durante o desempenho da tarefa. Tomada a fisiopatologia da AD precoce no LC e respostas de dilatação fásica reduzidas ao aumento da carga cognitiva em indivíduos com comprometimento cognitivo leve (MCI), os resultados sugerem que as respostas pupilares podem indicar disfunção de LC precoce e pode ser um potencial biomarcador de risco para AD.

Conclusão:

Apesar das considerações gerais mencionadas, os estudos analisados aplicaram diferentes parâmetros de aquisição de imagens, nomeadamente aquisições 2D e 3D, assim como o tamanho do voxel adquirido, bobinas de crânio com diferentes canais, intensidade de campo magnético e marca comercial díspares, entre outros fatores. Estes aspetos devem ser considerados aquando de um estudo, uma vez que a otimização da técnica permite aumentar a sensibilidade e acuidade dos resultados obtidos, afetando a qualidade de imagem.

Foram encontrados fatores que pudessem ter prejudicado os resultados dos estudos selecionados, dos quais: os depósitos de ferro que criam gradientes de campo magnético local, afetando os gradientes de codificação de difusão e reduzem o coeficiente de difusão aparente (isto ocorre pela deposição de ferro na SNpc relacionada com a idade, além da perda do tónus, pois o ferro reduz os valores de difusividade)⁽⁴³⁾; maior suscetibilidade a erros de registo pelo tamanho pequeno do LC⁽¹¹⁾; recrutamento de familiares dos indivíduos com PD que constituíram o grupo de controlo⁽⁴⁴⁾; a combinação selecionada dos parâmetros de aquisição α , TR e TE⁽⁴⁵⁾; a direção do campo B0⁽²⁾.

A compilação da análise dos estudos selecionados forneceu dados para a discussão do presente estudo discutindo, desta forma, a relação entre neuromodulação inapropriada e a integridade morfológica e funcional do LC. É de realçar que os estudos que mais contribuíram para a resposta à pergunta de partida foram a de RM funcional. De acordo com os artigos, os aspetos morfológicos mais relevantes, sugestivos do estudo da neurodegeneração do LC, apontam para: a vulnerabilidade topográfica da NM no LC pela diminuição de IS, que revelou ser um biomarcador da integridade

neuronal do LC; a densidade dos neurónios de TH, que funciona como um marcador da atividade NA; o delineamento dos neurónios noradrenérgicos *in vivo* por RM ponderada em T1 com MT, pois as imagens de qMT de alta resolução espacial mostraram ser sensíveis à manipulação de desvio de frequência com um pulso de preparação MT. Os aspetos funcionais mais relevantes, sugestivos do estudo da neurodegeneração do LC, apontam para: a dilatação da pupila refletiva da atividade do sistema LC-NE (sugestivo da modulação da atenção nas oscilações do sinal BOLD) e resultante da interrupção nos modos de atividade tónica e fásica do LC; a interrupção da resposta pupilar, associado à neurodegeneração tonal (como marcador precoce de declínio cognitivo); o mecanismo terapêutico do MPH na disfunção catecolaminérgica; a variação do gene NPSR1 no aumento de ativações na área do LC e no PFC direito; o efeito antidepressivo da cetamina ao nível do sistema LC-NE nas redes que atendem à regulação da atenção; a coordenação intrínseca mais estreita em indivíduos menos propensos à distração; mapas de ativação durante um estímulo visual, que analisam as conexões entre o tronco cerebral e as regiões corticais. Cientificamente, todos estes aspetos morfológicos e funcionais sugerem possibilitar a análise da disfunção noradrenérgica sob o campo da imagem para compreender a incapacidade do LC em monitorizar estímulos externos e alterar o processo cognitivo da atenção.

Considerando de elevada importância o estudo da disfunção noradrenérgica e atendendo às suas consequências, sugere-se as seguintes recomendações para otimizar a confiabilidade e validade de estudos futuros da imagem do LC: optar pela utilização de grupos de diferentes idades, devido à diminuição da NM no final da vida; adquirir diferentes orientações do posicionamento dos cortes; estudar populações sintomáticas e não sintomáticas.

Limitações do estudo

A presente revisão sistemática da literatura apresenta as seguintes limitações: heterogeneidade dos estudos selecionados, pelas diferenças implícitas na neurodegeneração do LC; diferentes parâmetros de aquisição e metodologias utilizadas; subjetividade da análise dos artigos e não houve um segundo interveniente independente da recolha de dados e seleção de artigos por se tratar dum trabalho de âmbito académico com a finalidade da aquisição do grau de mestre, sendo a investigadora o único elemento.

Considerações finais

A fim de sugerir a influência da neuromodulação do LC no processo cognitivo de atenção, do estudo efetuado admite-se a correlação entre a imagem de RM do LC e o processo cognitivo de atenção, do qual se realçou o LC como biomarcador de condições neurológicas e encontrou-se detalhes morfológicos e funcionais através da imagem de RM, que ajudam a compreender a disfunção noradrenérgica e foi possível que os défices na seletividade da atenção dependeram da modalidade sensorial através do qual foram expostos os alvos e os fatores distratores, estando traçados os objetivos do trabalho.

Como uma função psicológica individual e coletiva, a cognição dificilmente seria estudada por uma técnica de imagem. A RM, uma vez mais, surpreende o campo da investigação da imagem neurológica, mostrando a capacidade de estudar distúrbios e patologias neurodegenerativas, particularmente através da estrutura do LC que é responsável pela projeção axonal nas vias ascendentes, envolvendo o controlo cognitivo.

Tal como na AD e na PD, a neurodegeneração afeta o comprometimento cognitivo e incapacidade de monitorizar os estímulos externos. Nos indivíduos com disfunção noradrenérgica é crucial explorar a concentração em estímulos relevantes para avaliar as entradas sensoriais, discernindo a incapacidade de atender seletivamente a informações pertinentes. Como foi possível observar ao longo do estudo, os défices na seletividade da atenção dependeram da modalidade sensorial através do qual foram expostos os alvos e os fatores distratores.

É necessário e recomendável continuar a estudar as consequências patológicas relacionadas com o LC, visando compreender todos os mecanismos subjacentes e colmatar precocemente a qualidade de vida dos indivíduos afetados pela sua neurodegeneração.

Referências:

1. Eschenko O, Mello-Carpes PB, Hansen N. New Insights into the Role of the Locus Coeruleus-Noradrenergic System in Memory and Perception Dysfunction. *Neural Plast.* 2017;2017.
2. Betts MJ, Cardenas-Blanco A, Kanowski M, Jessen F, Düzel E. In vivo MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults. *Neuroimage.* 2017 Dec 1;163:150–9.
3. Samuels E, Szabadi E. Functional Neuroanatomy of the Noradrenergic Locus Coeruleus: Its Roles in the Regulation of Arousal and Autonomic Function Part I: Principles of Functional Organisation. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(3):235–53.
4. Gelinas J, Nguyen P. Neuromodulation of Hippocampal Synaptic Plasticity, Learning, and Memory by Noradrenaline. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2008;7(1):17–33.
5. Mather, Mara; Harley CW. The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
6. Mather M, Huang R, Clewett D, Nielsen SE, Velasco R, Tu K, et al. Isometric exercise facilitates attention to salient events in women via the noradrenergic system. Vol. 210, *NeuroImage.* 2020.
7. Betts MJ, Kirilina E, Otaduy MCG, Ivanov D, Acosta-Cabronero J, Callaghan MF, et al. Locus coeruleus imaging as a biomarker for noradrenergic dysfunction in neurodegenerative diseases. *Brain.* 2019 Sep 1;142(9):2558–71.
8. Liu, Kathy Y; Marijatta, Freya; H'ammerer, Dorothea; Acosta-Cabronero, Julio; D'uzel, Emrah; Howard RJ. Magnetic resonance imaging of the human locus coeruleus: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2017; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.023>
9. Peterson AC, Li CSR. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's and Parkinson's Diseases-An overview of imaging studies. *Front Aging Neurosci.* 2018;10(MAY):1–16.
10. Keren NI, Taheri S, Vazey EM, Morgan PS, Granholm ACE, Aston-Jones GS, et al. Histologic validation of locus coeruleus MRI contrast in post-mortem tissue. *Neuroimage.* 2015 Jun 1;113:235–45.
11. Langley J, Huddleston DE, Liu CJ, Hu X. Reproducibility of locus coeruleus and substantia nigra imaging with neuromelanin sensitive MRI. *Magn Reson Mater Physics, Biol Med.* 2017 Apr 1;30(2):121–5.
12. Li Y, Wang C, Wang J, Zhou Y, Ye F, Zhang Y, et al. Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in locus coeruleus. *Mov Disord.* 2019 Jun 1;34(6):884–92.
13. Chen X, Huddleston DE, Langley J, Ahn S, Barnum CJ, Factor SA, et al. Simultaneous imaging of locus coeruleus and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI approach. *Magn Reson Imaging.* 2014;32(10):1301–6.
14. Priovoulos N, Jacobs HIL, Ivanov D, Uludağ K, Verhey FRJ, Poser BA. High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T. *Neuroimage.* 2018 Mar 1;168:427–36.
15. Trujillo P, Petersen KJ, Cronin MJ, Lin YC, Kang H, Donahue MJ, et al. Quantitative magnetization transfer imaging of the human locus coeruleus. *Neuroimage.* 2019 Oct 15;200:191–8.
16. Morris LS, Tan A, Smith DA, Grehl M, Han-Huang K, Naidich TP, et al. Sub-millimeter variation in human locus coeruleus is associated with dimensional measures of psychopathology: An in vivo ultra-high field 7-Tesla MRI study. *NeuroImage Clin.* 2020 Jan 1;25.
17. Knudsen K, Fedorova TD, Hansen AK, Sommerauer M, Otto M, Svendsen KB, et al. In-vivo staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study. *Lancet Neurol.* 2018 Jul 1;17(7):618–28.
18. Maria Abecasis Jalles C. Alterações imagiológicas em doentes com primeiro episódio psicótico.
19. Tona KD, van Osch MJP, Nieuwenhuis S, Keuken MC. Quantifying the contrast of the human locus coeruleus in

- vivo at 7 Tesla MRI. *PLoS One*. 2019 Feb 1;14(2).
20. Clewett D V., Lee TH, Greening S, Ponzio A, Margalit E, Mather M. Neuromelanin marks the spot: identifying a locus coeruleus biomarker of cognitive reserve in healthy aging. *Neurobiol Aging*. 2016 Jan 1;37:117–26.
 21. Krebs RM, Park HRP, Bombeck K, Boehler CN. Modulation of locus coeruleus activity by novel oddball stimuli. *Brain Imaging Behav*. 2018 Apr 1;12(2):577–84.
 22. Murphy PR, O’Connell RG, O’Sullivan M, Robertson IH, Balsters JH. Pupil diameter covaries with BOLD activity in human locus coeruleus. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(8):4140–54.
 23. Elman JA, Panizzon MS, Hagler DJ, Eyler LT, Granholm EL, Fennema-Notestine C, et al. Task-evoked pupil dilation and BOLD variance as indicators of locus coeruleus dysfunction. *Cortex*. 2017 Dec 1;97:60–9.
 24. Naegeli C, Zeffiro T, Piccirelli M, Jaillard A, Weilenmann A, Hassanpour K, et al. Locus Coeruleus Activity Mediates Hyperresponsiveness in Posttraumatic Stress Disorder. *Biol Psychiatry*. 2018 Feb 1;83(3):254–62.
 25. Clewett D V., Huang R, Velasco R, Lee TH, Mather M. Locus coeruleus activity strengthens prioritized memories under arousal. *J Neurosci*. 2018 Feb 7;38(6):1558–74.
 26. del Cerro I, Martínez-Zalacaín I, Guinea-Izquierdo A, Gascón-Bayarri J, Viñas-Diez V, Urretavizcaya M, et al. Locus coeruleus connectivity alterations in late-life major depressive disorder during a visual oddball task. *NeuroImage Clin*. 2020 Jan 1;28.
 27. DiNuzzo M, Mascali D, Moraschi M, Bussu G, Maugeri L, Mangini F, et al. Brain Networks Underlying Eye’s Pupil Dynamics. *Front Neurosci*. 2019 Sep 18;13.
 28. Alnæs D, Sneve MH, Espeseth T, Endestad T, van de Pavert SHP, Laeng B. Pupil size signals mental effort deployed during multiple object tracking and predicts brain activity in the dorsal attention network and the locus coeruleus. *J Vis*. 2014;14(4).
 29. Yellin D, Berkovich-Ohana A, Malach R. Coupling between pupil fluctuations and resting-state fMRI uncovers a slow build-up of antagonistic responses in the human cortex. *Neuroimage*. 2015 Feb 1;106:414–27.
 30. Zhang S, Hu S, Chao HH, Li CSR. Resting-State Functional Connectivity of the Locus Coeruleus in Humans: In Comparison with the Ventral Tegmental Area/Substantia Nigra Pars Compacta and the Effects of Age. *Cereb Cortex*. 2016 Aug 1;26(8):3413–27.
 31. Endestad T, Godøy RI, Sneve MH, Hagen T, Bochynska A, Laeng B. Mental Effort When Playing, Listening, and Imagining Music in One Pianist’s Eyes and Brain. *Front Hum Neurosci*. 2020 Oct 15;14.
 32. Xuan B, Mackie MA, Spagna A, Wu T, Tian Y, Hof PR, et al. The activation of interactive attentional networks. *Neuroimage*. 2016 Apr 1;129:308–19.
 33. Walz JM, Goldman RI, Carapezza M, Muraskin J, Brown TR, Sajda P. Simultaneous EEG-fMRI reveals temporal evolution of coupling between supramodal cortical attention networks and the brainstem. *J Neurosci*. 2013;33(49):19212–22.
 34. Schilbach L, Eickhoff SB, Cieslik E, Shah NJ, Fink GR, Vogeley K. Eyes on me: An fMRI study of the effects of social gaze on action control. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2011 Sep;6(4):393–403.
 35. Lee TH, Greening SG, Ueno T, Clewett D, Ponzio A, Sakaki M, et al. Arousal increases neural gain via the locus coeruleus-noradrenaline system in younger adults but not in older adults. *Nat Hum Behav*. 2018 May 1;2(5):356–66.
 36. Brooks JCW, Davies WE, Pickering AE. Resolving the brainstem contributions to attentional analgesia. *J Neurosci*. 2017 Mar 1;37(9):2279–91.
 37. Neufang S, Geiger MJ, Homola GA, Mahr M, Akhrif A, Nowak J, et al. Modulation of prefrontal functioning in

- attention systems by NPSR1 gene variation. *Neuroimage*. 2015 Jul 1;114:199–206.
38. Metzger CD, Wieggers M, Walter M, Abler B, Graf H. Local and global resting state activity in the noradrenergic and dopaminergic pathway modulated by reboxetine and amisulpride in healthy subjects. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(2).
39. Kline RL, Zhang S, Farr OM, Hu S, Zaborszky L, Samanez-Larkin GR, et al. The effects of methylphenidate on resting-state functional connectivity of the basal nucleus of meynert, locus coeruleus, and ventral tegmental area in healthy adults. *Front Hum Neurosci*. 2016 Apr 18;10(APR2016):1–16.
40. Liebe T, Li M, Colic L, Munk MHJ, Sweeney-Reed CM, Woelfer M, et al. Ketamine influences the locus coeruleus norepinephrine network, with a dependency on norepinephrine transporter genotype – a placebo controlled fMRI study. *NeuroImage Clin*. 2018 Jan 1;20:715–23.
41. Breeden AL, Siegle GJ, Norr ME, Gordon EM, Vaidya CJ. Coupling between spontaneous pupillary fluctuations and brain activity relates to inattentiveness. *Eur J Neurosci*. 2017 Jan 1;45(2):260–6.
42. Lee TH, Kim SH, Katz B, Mather M. The Decline in Intrinsic Connectivity Between the Salience Network and Locus Coeruleus in Older Adults: Implications for Distractibility. *Front Aging Neurosci*. 2020 Jan 31;12.
43. Langley J, Hussain S, Flores JJ, Bennett IJ, Hu X. Characterization of age-related microstructural changes in locus coeruleus and substantia nigra pars compacta. *Neurobiol Aging*. 2020 Mar 1;87:89–97.
44. Wang J, Li Y, Huang Z, Wan W, Zhang Y, Wang C, et al. Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and locus coeruleus in de novo Parkinson’s disease and its phenotypes. *Eur J Neurol*. 2018 Jul 1;25(7):949–55.
45. Watanabe T, Tan Z, Wang X, Martinez-Hernandez A, Frahm J. Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain Struct Funct*. 2019.

Recebido / Received: 23/06/2022

Aceite / Accept: 03/07/2022