

Novos Dados na Relação entre Córtex Pré-frontal e Doença Bipolar

Joana Alexandre*, Alice Luís**, António Gamito****

Resumo:

Apresentam-se alguns dados de novos estudos que vêm evidenciar a relação próxima entre córtex pré-frontal e neurofisiologia da doença bipolar. As alterações generalizadas mais frequentes em estudos imagiológicos são hiperintensidades da substância branca subcortical e periventricular. No córtex pré-frontal, a nível subregional, encontra-se uma diminuição do volume da substância cinzenta, com perda de células gliais e atrofia celular. Uma das áreas mais afectadas por esta redução é a área subgenual. Em estudos funcionais encontra-se diminuição da activação do lobo pré-frontal em algumas tarefas. Outros estudos procuraram também relacionar efeitos de fármacos com algumas das alterações encontradas. Há grande variabilidade nos resultados, que pode ser explicada por vários factores, como a heterogeneidade dos doentes ou dos métodos de imagem.

Palavras-chave: Córtex pré-frontal; Doença bipolar; Neurofisiologia.

ABSTRACT:

In the article, some recent studies are discussed, that show the close relationship between pre-frontal cortex and the neurophysiology of bipolar disorder. The most frequent findings in imagiologic studies are hyperintensities in subcortical and periventricular white matter. In the pre-frontal cortex, at the subregional level, there is a loss of grey matter volume, and loss or atrophy of glial cells. One of the areas that is more affected is the subgenual area. Functional studies find less pre-frontal activation in specific tasks. Other studies relate some of the changes to me-

dication. There is a great variability in results, which can be explained by factors such as variability in patients or in methods of research.

Key-Words: Pre-frontal cortex; Bipolar disorder; Neurophysiology.

1. INTRODUÇÃO

O córtex pré-frontal é uma região chave no modelo neuroanatômico de regulação do humor. Representa cerca de 30% do neocórtex e possui extensas ligações a circuitos corticais e subcorticais envolvidos no processamento emocional – amígdala, corpos mamilares, hipocampo, córtex entorrinal, tálamo, gânglios da base, ínsula. Lesões nesta área podem dar origem a sintomas como euforia, irritabilidade, distractibilidade, hiperactividade, desinibição – sintomas esses que podem aparecer também em perturbações afectivas, como a doença bipolar.

Estudos recentes demonstram que a relação bidireccional entre áreas corticais e áreas límbicas pode estar na base da regulação afectiva. Anomalias nestes circuitos podem conferir vulnerabilidade para perturbações afectivas como a doença bipolar ou a depressão unipolar, cujo início é determinado pela interacção genética/ambiente.

Apresentam-se seguidamente alguns dados recentes de estudos que vêm evidenciar um pouco mais a relação próxima entre córtex pré-frontal e neurofisiologia da doença bipolar.

2. O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

O córtex pré-frontal é funcional e estruturalmente heterogéneo. Pode delimitar-se a área dorsal

(superior, média e inferior), a área ventral (orbital) e a área do cíngulo.

A nível cognitivo, o córtex pré-frontal está implicado no comportamento dirigido a objectivos – a área dorsal à aplicação de regras, à criação de sequências de comportamento e à formulação de planos de acção; a área orbital à motivação e adequação de comportamentos (modificação ou supressão de respostas quando se mudam as circunstâncias). Ambas as áreas referidas estão envolvidas na memória de trabalho. O cíngulo anterior está implicado na resposta a situações em que há um conflito de informação.

Lesões do córtex dorsolateral pré-frontal estão associadas a alterações da atenção e a instabilidade afectiva; lesões do córtex orbitofrontal a dificuldades na mudança de estratégia conforme as situações e a desinibição; lesões da área subgenual (cíngulo anterior) a respostas autonómicas anómalas a estímulos emocionais e à incapacidade de sentir emoções normais¹.

A lateralidade é também importante – lesões frontais esquerdas estão mais associadas a depressão, lesões frontais direitas a mania. Esta relação inverte-se na área parietooccipital. No entanto, após uma lesão, o aparecimento de depressão é muito mais frequente que o aparecimento de mania^{2,3}.

3. TIPOS DE ESTUDOS

PARA O CÓRTEX PRÉ-FRONTAL

As novas tecnologias oferecem meios cada vez mais poderosos para obter imagens estruturais, bioquímicas e funcionais do cérebro. No entanto, na doença bipolar, poucos estudos foram feitos até à

data, e a maior parte tem pequeno número de doentes e populações heterogéneas.

Em 1980 foi feito o primeiro estudo por TAC em doentes com patologias afectivas, em 1983 o primeiro estudo por RMN⁴. Mais recentemente, o tipo de estudos funcionais disponíveis inclui estudos metabólicos, estudos vasculares e estudos de activação com tarefas cognitivas, com estímulos emocionais ou com activadores farmacológicos. Nos estudos histopatológicos há a aplicação de técnicas de pesquisa bioquímica cada vez mais complexas.

3.1 Alterações estruturais

Nas perturbações afectivas ocorrem mais frequentemente alterações estruturais localizadas nos circuitos neuroanatómicos, e não alterações generalizadas, como ocorre noutras patologias⁴. No entanto, há também alterações generalizadas: as mais frequentes em RMN de doentes bipolares são hiperintensidades da substância branca subcortical e periventricular^{3,4,5,6,7}. Estas alterações podem ocorrer tanto em indivíduos jovens como em idosos, estão presentes desde fases precoces da doença, são mais frequentes na doença bipolar com grande componente familiar e parecem estar relacionadas com uma pior resposta ao tratamento. Não se conhece para já o seu significado exacto - podem ser específicas da doença, do tratamento ou podem estar relacionadas com o risco cardiovascular aumentado nestes doentes. Estão, no entanto, também presentes na depressão unipolar⁷.

3.2 Alterações volumétricas

É discutível se há alterações do volume total do lobo

frontal em doentes bipolares, embora a maior parte dos estudos não o confirme^{4,8}. Pelo contrário, em quase todos os estudos se encontra uma redução selectiva em certos segmentos do lobo frontal, o que parece indicar que nos doentes bipolares as anomalias funcionais e bioquímicas no córtex pré-frontal existem a nível subregional (no cíngulo anterior e área subgenual, área orbital e área dorsolateral)^{1,4,5,6}.

Um estudo feito por López-Larson⁹ encontrou diminuição do volume da substância cinzenta pré-frontal esquerda, mais acentuado nas regiões médias e superiores (parte da região dorsolateral pré-frontal). À direita havia também diminuição da substância cinzenta, mais acentuada nas regiões médias e inferiores. Não havia, no entanto, modificação dos volumes globais.

Uma das subregiões do lobo frontal mais consistentemente afectada na doença bipolar é o córtex pré-frontal subgenual (parte do córtex anterior do cíngulo, ventral ao joelho do corpo caloso). A alteração mais frequente é a sua redução volumétrica, nalguns estudos mais acentuada à esquerda^{1,10}. Estas alterações ocorrem também na depressão unipolar.

3.3 Alterações histopatológicas

Na doença bipolar há alterações no número e dimensões das células do córtex pré-frontal, na substância branca e cinzenta^{11,12}. Estas alterações podem estar na base das alterações já referidas, detectadas em estudos neuroimagiológicos.

As diminuições regionais do volume do córtex pré-frontal em doentes bipolares são devidas a redução glial, e não a redução ou alteração neuronal (ao

contrário do que ocorre na esquizofrenia, em que são mais aparentes as alterações neuronais). No córtex pré-frontal destes doentes pode ver-se perda celular de células gliais (no córtex pré-frontal subgenual)¹³ e atrofia celular (no córtex pré-frontal dorsolateral ou orbitofrontal)¹². As anomalias neuronais subjacentes à expressão da doença bipolar permanecem, por enquanto, pouco definidas.

3.4 Alterações funcionais

A alteração mais consistente encontrada em doentes bipolares, nos estudos funcionais já referidos, é a diminuição da activação do lobo pré-frontal em vários tipos de tarefas^{2,8,14,15}.

As alterações funcionais que se podem encontrar são diferentes na fase de depressão ou na fase de mania, mas ambas convergem no córtex pré-frontal e córtex do cíngulo. A localização ventral ou dorsal e a direcção em que diferem do normal varia entre a depressão e a mania de forma oposta, embora com grande variabilidade - na depressão há aumento da actividade cortical ventral e diminuição da actividade dorsal, com diminuição da actividade à esquerda. Na mania ocorre exactamente o inverso⁸. Estas alterações podem ter implicações clínicas interessantes, se relacionadas com a função das áreas específicas envolvidas - lesões na área ventral podem provocar desinibição, lesões na área dorsal podem provocar *deficits* no planeamento e na atenção.

Em ambas as situações - depressão e mania - há um aumento da actividade do cíngulo anterior (que se supõe ser compensatório).

Nos estudos funcionais é importante distinguir marcadores de estado (de depressão ou de mania) e

marcadores de traço (de bipolaridade). Muitas das alterações encontradas podem ser inespecíficas, características da fase depressiva ou maníaca, e não constituírem verdadeiros marcadores da doença bipolar.

As anomalias em testes cognitivos de doentes bipolares eutímicos (disfunções cognitivas globais, mais acentuadas no funcionamento executivo) corroboram a hipótese do traço - haveria então alterações estruturais típicas da doença bipolar e independentes do estado mental⁸. A disfunção no córtex pré-frontal aparente nos estudos funcionais é, no entanto, independente da disfunção cognitiva, já que mesmo doentes eutímicos sem disfunção cognitiva apresentam alterações em testes neuroimagingológicos funcionais com execução de tarefas. A área mais afectada nestes doentes parece ser o córtex pré-frontal orbital¹⁴.

A referida diminuição do volume pré-frontal subregional da substância cinzenta e a diminuição da densidade glial em doentes bipolares é independente do estado mental (depressão, mania, eutímia) e pode constituir um suposto marcador de traço⁸.

3.5 Efeitos de fármacos

Dois dos estudos referidos procuraram relacionar os efeitos de fármacos com algumas das alterações encontradas^{8,16}. O estudo de Blumberg⁸ concluiu que a duração do tratamento com antidepressivos diminui o volume da área pré-frontal inferior direita. O estudo de Figueroa¹⁶ concluiu que mesmo em doentes bipolares não medicados ocorre uma redução da substância cinzenta no córtex dorsolateral pré-frontal, não sendo portanto um efeito

atribuível à medicação. Nos doentes medicados com carbonato de lítio havia até um aumento do volume, que se aproximava dos controlos, facto que pode sugerir que o lítio terá uma função neuroprotectora.

4. ALTERAÇÕES NOUTRAS ÁREAS

Não foi apenas no córtex pré-frontal que foram encontradas alterações em doentes bipolares. Foi também encontrado nalguns estudos um aumento do terceiro ventrículo, uma diminuição do volume cerebeloso (replicado em vários estudos) e um alargamento de estruturas mesencefálicas (como o tálamo)^{2,4,17,18}.

No lobo temporal, os dados são contraditórios¹⁷ - nuns estudos foi encontrado aumento do volume global, noutros foi encontrada diminuição. Um dado interessante é que alterações do hipocampo podem conferir susceptibilidade para a psicose em várias doenças, incluindo a doença bipolar¹⁹.

5. DISCUSSÃO

A grande variabilidade nos resultados dos diferentes estudos pode ser explicada por vários factores, entre os quais:

- a heterogeneidade dos doentes (quanto à idade, estado mental, nível educacional, tipo de resposta ao tratamento...);
- a heterogeneidade dos métodos (diferentes modos de análise dos dados, diferentes critérios para delimitação de estruturas anatómicas...);
- efeitos da medicação (os estabilizadores do humor podem ter um efeito neuroprotector/neurotrófico, os antidepressivos podem ser responsáveis por algumas das alterações encontradas...);

- outros factores confundentes (como o álcool e abuso de outras substâncias, tão frequente nos doentes bipolares).

Um dos problemas posto pelos estudos neuroimagingológicos e neurofuncionais prende-se com as dificuldades em definir causa e efeito. O grau com que as anomalias descritas reflecte patofisiologia primária (que causa a doença afectiva) ou apenas respostas secundárias (a alterações de comportamento, a adaptação à doença crónica ou a fármacos) é desconhecida.

6. CONCLUSÕES

As alterações estruturais mais frequentes em estudos neuroimagingológicos de doentes bipolares são hiperintensidades da substância branca subcortical e periventricular, de significado, por enquanto, desconhecido. No córtex pré-frontal há alterações volumétricas subregionais, mais aparentes na região subgenual (cíngulo anterior). A nível histológico, no córtex pré-frontal de doentes bipolares há uma diminuição do volume da substância cinzenta, com perda de células gliais e atrofia celular. Em estudos neuroimagingológicos funcionais encontra-se diminuição da activação do lobo pré-frontal em algumas tarefas. Os fármacos podem estar relacionados com algumas das alterações encontradas, podendo o lítio ter um efeito neurotrófico.

Examinando subregiões específicas do córtex pré-frontal e relacionando-as com dados de neuroimagingologia funcional e de testes cognitivos, o papel desta área cerebral na expressão da doença bipolar pode ser melhor clarificado no futuro.

Bibliografia

1. Ketter, T; Drevets, W. "Neuroimaging studies of bipolar depression: functional neuropathology, treatment effects, and predictors of clinical response." *Neuroscience Research*, 2002, 2(3-4):182-192.
2. Baumann, B., Bogerts, B. "Neuroanatomical studies on bipolar disorder." *The British Journal of Psychiatry*, 2001, 178:s142-s147.
3. O'Brien, J., Barber, B. "Neuroimaging in dementia and depression." *Advances in Psychiatric Treatment*, 2000, 6:109-119.
4. Soares, JC., Mann, J. "The anatomy of mood disorders – Review of structural neuroimaging studies." *Biological Psychiatry*, 1997, 41:86–106.
5. Drevets, WC. "Neuroimaging studies of mood disorders." *Biological Psychiatry*, 2000, 48(8):813-829.
6. Stoll, A. et al. "Neuroimaging in bipolar disorder: what have we learned?" *Biological Psychiatry*, 2000, 48(6):505.
7. Steffens, D., Krishnam, K. "Structural neuroimaging and mood disorders." *Biological Psychiatry*, 1998, 43:705-712.
8. Blumberg, HP. et al. "A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Bipolar Disorder -State- and Trait-Related Dysfunction in Ventral Prefrontal Cortices." *Archives of General Psychiatry*, 2003,60:601-609.
9. López-Larson, M. et al. "Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder." *Biological Psychiatry*; 2002, 52(2):93-100.

10. Drevets WC, et al. "Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders." *Nature*.1997;386:824-827.
11. Rajkowska, G. "Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells." *Biological Psychiatry*; 2000, 48(8):766-777.
12. Rajkowska G., Halaris A., Selemon L.D. "Reductions in neuronal and glial density characterize the DLPC in bipolar disorder." *Biol Psychiatry*, 2001, 49, pp. 741-752.
13. Ongur D, Drevets WC, Price JL. "Glial reduction in the subgenual prefrontal cortex in mood disorders." *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998; 95:13290-13295.
14. Blumberg, HP. et al. "Rostral and Orbital Prefrontal Cortex Dysfunction in the Manic State of Bipolar Disorder." *American Journal of Psychiatry*, 1999, 156:1986-1988.
15. Pearlson, G. "Structural and functional brain changes in bipolar disorder: a selective review." *Schizophrenia Research*, 2000;39(2):133-140.
16. Figueroa, R. et al. "Dorsolateral pre-frontal cortex abnormalities in bipolar disorder—possible effects of lithium treatment." *Biological Psychiatry*; 2000: 47(8), Suppl1:344-34.
17. Beyer, JL., Krishnan, K. "Volumetric brain imaging findings in mood disorders." *Bipolar Disorders*, 2002,4(2):89.
18. Strakowski, S. et al. "Neuroimaging in bipolar disorder." *Bipolar Disorders*, 2000, 2(3):148.
19. Bertolino, A. et al. "Neuronal pathology in the hippocampal area of patients with bipolar disorder: a study with proton magnetic resonance spectroscopic imaging." *Biological Psychiatry*, 2003,53(10):906-913.