

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA

ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO ESTUDO DO
LOCUS COERULEUS E A RELAÇÃO COM O
PROCESSO COGNITIVO DE ATENÇÃO: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Autora:

Margarida Silva Bulhões

Orientadoras:

Professora Doutora Maria Margarida do Carmo Pinto Ribeiro

Professora Doutora Luísa Maria Carvalho da Veiga

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Julho de 2021

INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA
ESCOLA SUPERIOR DE TECNOLOGIA DA SAÚDE DE LISBOA

**RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NO ESTUDO DO
LOCUS COERULEUS E A RELAÇÃO COM O
PROCESSO COGNITIVO DE ATENÇÃO: REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Autora:

Margarida Silva Bulhões

Orientadoras:

Professora Doutora Maria Margarida do Carmo Pinto Ribeiro

Professora Doutora Luísa Maria Carvalho da Veiga

Mestrado em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde

Julho de 2021

Título:

Ressonância Magnética No Estudo Do *Locus Coeruleus* E A Relação Com O Processo Cognitivo De Atenção: Revisão Sistemática

Dissertação submetida para obtenção do grau Mestre em Radiações Aplicadas às Tecnologias da Saúde, no ramo de especialização em Imagem por Ressonância Magnética.

Júri da prova pública:

Presidente: Mestre/Especialista Marco Alexandre Caetano - Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa – ESTeSL;

Arguente: Doutora Lia Lucas Neto - FMUL;

Orientador: Doutora Maria Margarida Ribeiro- Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa – ESTeSL.

Classificação: Muito bom (18 valores)

Versão final, revista e editada, com satisfação de sugestões de melhoria objetivadas pelo Júri.

A Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa tem o direito de arquivar e publicar esta dissertação de mestrado, através de exemplares impressos ou de forma digital e de a divulgar através de repositórios científicos e admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e que tal não viole nenhuma restrição imposta por artigos publicados que nela tenham sido incluídos.

“Aqueles que se sentem satisfeitos sentam-se e nada fazem. Os insatisfeitos são os únicos benfeitores do mundo”

(Walter Savage Landor)

Agradecimentos e dedicatória

Agradeço à Escola Superior De Tecnologia Da Saúde De Lisboa pela honra de poder frequentar o curso de grau mestre no ramo de especialização em Imagem por Ressonância Magnética.

À professora Maria Margarida Ribeiro pelo incentivo do tema a estudar, do apoio, dedicação e orientação ao longo do trabalho.

À professora Luísa Veiga pela bravura que teve em aventurar-se num tema alheio à sua área, dedicação e orientação ao longo do trabalho.

Ao André pelo companheirismo e apoio incondicional demonstrado ao longo de todo este tempo.

Aos meus pais e irmãos por me acompanharem nesta etapa e encorajarem a sua realização.

À minha avó Graça...

Resumo

Introdução: A degeneração progressiva dos neurónios do *Locus Coeruleus* (LC) associada à diminuição de recetores adrenérgicos, alvos da Noradrenalina (NA), 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 (AD) e na Doença de Parkinson (PD).

Objetivos: A investigação procurou unir estudos estruturais e funcionais do LC, 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 RM do LC.

Métodos: O desenho de estudo é de carácter descritivo, secundário, de recuperação e análise crítica da literatura. 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: Após uma pesquisa em diferentes bases de dados, 59 estudos foram seleccionados para esta revisão sistemática, dos quais 42 foram incluídos na síntese qualitativa. Estudos que avaliaram o LC por RM 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 LC e a 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 RM para compreender a incapacidade do LC em monitorizar estímulos externos e alterar o processo cognitivo da atenção.

Palavras-chave

Ressonância magnética, *Locus Coeruleus*, Noradrenalina, Atenção

Abstract

Introduction: The progressive degeneration of Locus Coeruleus (LC) neurons associated with a decrease in adrenergic receptors, targets of Noradrenaline (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.

Methods: The study design is descriptive, secondary, of recovery and critical analysis of the literature. 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: After a search in different databases, 59 studies were selected for this systematic review and 42 were included in the qualitative synthesis. 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 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.

Keywords

Magnetic ressonance, *Locus Coeruleus*, Norepinephrine, Attention

Índice geral

Índice de gráficos	xiii
Índice de anexos	xiv
Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas	xv
1. Introdução	1
1.1. Pertinência do estudo	1
1.2. Organização da Dissertação.....	2
1.3. Objetivo geral e objetivos específicos	3
2. Quadro teórico I – <i>Locus Coeruleus</i>	5
2.1. Neurobiologia do <i>Locus Coeruleus</i>	5
2.2. Noradrenalina na plasticidade sináptica	6
2.3. Alterações no sistema LC-NE dependentes da idade	8
2.4. Alterações patológicas da atividade do LC	9
2.4.1. Doença de Alzheimer.....	9
2.4.2. Doença de Parkinson.....	10
3. Atenção – processo cognitivo	13
3.1. Atenção seletiva e os seus mecanismos neuronais	13
3.1.1 O sistema LC-NE e a regulação do estado de atenção.....	13
3.2. Controlo pupilar.....	14
4. Quadro teórico II - Ressonância Magnética no estudo do <i>Locus Coeruleus</i>	17
4.1. Perspetiva histórica e atual da RM	17
4.2. Estudo funcional do cérebro com a imagem de RM	17
4.2.1. Efeito BOLD.....	18
4.3. Potencial da imagem de RM no estudo do LC	20
4.4. Considerações e sugestões práticas na imagem <i>in vivo</i> do LC.....	20
5. Metodologia.....	23

6. Resultados	27
6.1. Fluxograma PRISMA	27
6.2. Análise qualitativa	28
6.3. Características dos estudos	28
6.3.1. RM estrutural	29
6.3.2. RM funcional	30
6.4. Imagem estrutural de RM do LC	32
6.4.1. Parâmetros de aquisição e metodologia	32
6.4.3. Limitações dos estudos	35
6.5. Imagem funcional de RM dirigida à conectividade funcional do LC	36
6.5.1. Parâmetros de aquisição e metodologia	36
6.5.2. Variáveis investigadas	36
6.5.3. Dados BOLD relacionados com o LC	37
6.5.4. Conectividade funcional entre regiões do cérebro e o LC	37
6.5.5. Conectividade funcional em estado de repouso	39
6.5.6. Limitações dos estudos	39
7. Discussão	41
7.1. Estudos estruturais do LC	41
7.2. Estudos funcionais do LC	43
7.3. Conclusões	46
8. Limitações do estudo	49
9. Considerações finais	51
10. Referências bibliográficas	53
ANEXOS	61

Índice de Figuras

Figura 2.1 - Secção transversal através da porção superior da ponte com localização anatómica do LC bilateral.....	6
Figura 4.2 – Mapa estatístico codificado por cores da atividade neural de um estudo fMRI dirigido à percepção visual.....	19
Figura 6.3 -Fluxograma PRISMA.....	27

Índice de gráficos

Gráfico 1.1– Gráfico com o número de entradas no website PubMed em função do tempo. Results by year (série temporal: de 2000 a 2020, consultado em 16-02-2021).	2
Gráfico 6.2 – Gráfico redondo com o número e tipo de estudos.	28

Índice de anexos

Anexo 1 - Artigos excluídos.....	61
Anexo 2 – Tabela que sumariza as sequências utilizadas e variáveis investigadas.	62
Anexo 3 – Análise qualitativa do risco de viés.	63

Lista de abreviaturas, acrónimos e siglas

AD- Doença de Alzheimer, do inglês *Alzheimer's Disease*

aMCI - Comprometimento cognitivo leve do tipo amnésico, do inglês *amnesic Mild Cognitive Impairment*

BHE - Barreira Hematoencefálica

BOLD - Dependente do nível de oxigenação do sangue, do inglês *Blood Oxygenation Level Dependent*

CENTRAL - *Cochrane Controlled Register Trials*

CNR – Razão de contraste-ruído, do inglês *Contrast-to-Noise Ratio*

COMT - Catecol-O-Metiltransferase

CR – Razão de contraste, do inglês *Contrast Ratio*

DA - Dopamina

DAT - Transportador da DA

deoxi-Hb - deoxihemoglobina

DBH - Dopamina β – hidroxilase, do inglês Dopamine β - Hydroxylase

DOPA - Dihidroxifenilalanina, do inglês *Dihydroxyphenylalanine*

DT – Tensor difusão, do inglês *Diffusion Tensor*

DTI – Imagem por tensor difusão, do inglês *Diffusion Tensor Imaging*

DVR – Volume de distribuição regional, do inglês *Distribution Volume Ratio*

EEG - Eletroencefalografia

EPI – Imagem eco-planar, do inglês *Echo Planar Imaging*

FLAIR - Sequência de RM de recuperação de inversão de atenuação de fluído, do inglês *Fluid-Attenuated Inversion Recovery*

FLASH – Sequência de RM rápida de baixo ângulo, do inglês *Fast Low Angle Shot*

fMRI - Imagem por ressonância magnética funcional, do inglês functional *Magnetic Resonance Imaging*

FOV - Campo de visão, do inglês *Field Of View*

FSE – Fast Spin Echo, sequência de RM

GABA - Ácido Gamma-Aminobutírico

GE - General Electric

GRE – Gradiente Echo, sequência de RM

GRE-EPI – Sequência de pulso gradiente echo, do inglês *Single Shot Gradient Echo type Echo Planar Imaging*

HCS – Controlos saudáveis, do inglês *Health's Controls*

LC - *Locus Coeruleus ou Locus Caeruleus ou Locus Ceruleus*

LC-NE - Locus Coeruleus-Norepinefrina

L-DOPA - L-Dihidroxfenilalanina, do inglês L-Dihydroxyphenylalanine

IS – Intensidade do Sinal

MAO - Monoaminoxidase

MCI- Comprometimento cognitivo leve, do inglês *Mild Cognitive Impairment*

MeSH - *Medical Subject Headings*

MPH - Metilfenidato

MP-RAGE – Técnica de RM com pulso de preparação de magnetização transversal pela GRE, do inglês *Magnetization Prepared - Rapid Gradient Echo*

MRI - *Magnetic Resonance Imaging*

MT – Transferência de magnetização, do inglês *Magnetization Transfer*

MTC – Transferência de magnetização de contraste, do inglês *Magnetization Transfer Contrast*

MTR - Taxa de transferência de magnetização, do inglês *Magnetization Transfer Ratio*

MT-TFL - Turbo FLASH de transferência de magnetização, do inglês *Magnetization Transfer-Turbo FLASH*

NA - Noradrenalina

NE – Norepinefrina

NET - Transportador da NA, do inglês *Norepinephrine Transporter*

NM – Neuromelanina

NM-MRI – Imagem de ressonância magnética sensível à neuromelanina, do inglês *Neuromelanin-Sensitive Magnetic Resonance Imaging*

NPSR1 - gene do recetor S do neuro peptídeo funcional

OFC – Córtex orbifrontal, do inglês *Orbitofrontal Cortex*

oxi-Hb - oxihemoglobina

PAG-RVM - Cinza periaquedutal - medula ventromedial rostral, do inglês *Periaqueductal Grey - Rostral Ventromedial Medulla*

PCC- Córtex Cingulado Posterior, do inglês *posterior cingulate cortex*

PD - Doença de Parkinson, do inglês *Parkinson' Disease*

PEP – Primeiro Episódio Psicótico

PET – Tomografia por emissão de positrões, do inglês *Positron Emission Tomography*

PET-MRI - Imagem de tomografia por emissão de positrões por ressonância magnética, do inglês *Positron Emission Tomography - Magnetic Resonance Imaging*

PFC - Córtex Pré-Frontal, do inglês *Prefrontal Cortex*

PNMT - Feniletanolamina-N-Metiltransferase, do inglês *Phenylethanolamine-N-Metyltransferase*

PSR – Pool-Size Ratio

PTSD – Desordem de stress pós-traumática, do inglês *Post-traumatic Stress Disorder*

qMRI – Imagem de ressonância magnética quantitativa, do inglês *quantitative Magnetic Resonance Imaging*

qMT – Transferência de Magnetização quantitativa, do inglês *quantitative Magnetization Transfer*

rAIC – Córtex Insular Anterior Direito, do inglês *right Anterior Insular Cortex*

RCAAP - Repositório Científico de Acesso Aberto em Portugal

REM - Movimento Rápido dos Olhos, do inglês *Rapid Eye Movement*

RM - Ressonância Magnética

ROI – Região de Interesse, do inglês *Region Of Interest*

rsFC - Conectividade funcional em estado de repouso, do inglês *resting-state Functional Connectivity*

R1 - taxa de relaxamento spin-spin

R2* - taxa de relaxamento spin-spin efetiva

SAR – Taxa de Absorção Específica, do inglês *Specific Absorption Rate*

SE – Spin-Echo, sequência de RM

SN - Substância *Nigra*

SNpc - Substância *Nigra – pars compacta*

SNC -Sistema Nervoso Central

SNR – Razão de sinal-ruído, do inglês *Signal-to-Noise Ratio*

SPACE - *Sampling Perfection with Application optimized Contrasts using different flip angle Evolution*

SPGR – Spoiled-GRE

SPIR - Pré-saturação espectral com recuperação de inversão, do inglês *Spectral Presaturation with Inversion Recovery*

T - Tesla

TDAH – Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade

TDM – Transtorno Depressivo Maior

TE – Tempo de Eco

TH – Tirosina Hidroxilase

TR – Tempo de Repetição

TSE – Turbo Spin Echo, sequência de RM

T2* - Relaxação transversal afetada pela homogeneidade local

UHF - Campo Ultra-Alto, do inglês *Ultra High-Field*

VAN - Rede de atenção ventral, do inglês *Ventral Attention Network*

VBM – Morfometria baseada no voxel, do inglês *Voxel Based Morphometry*

VTA – Área Tegmental Ventral, do inglês *Ventral Tegmental Area*

WMC – Capacidade de Memória de Trabalho, do inglês *Working Memory Capacity*

1. Introdução

1.1. Pertinência do estudo

Com o envelhecimento da população, as doenças neurodegenerativas relacionadas com a idade atingiram proporções epidêmicas. Para colmatar este dilema mundial, inúmeras estratégias terapêuticas têm sido investigadas. Contudo, os tratamentos atuais fornecem somente o alívio de sintomas e não retardam ou interrompem a neurodegeneração subsequente. Assim, uma das principais prioridades é procurar uma associação entre biomarcadores e o estado precoce da doença que possam facilitar a compreensão da fisiopatologia das doenças neurodegenerativas e permitir o diagnóstico precoce.

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

Nos dias que correm, as doenças neurodegenerativas tendencialmente têm aumentado com o aumento da idade o que tem vindo a motivar a comunidade científica a investigar estratégias de prevenção precoce com foco no sistema noradrenérgico o qual produz benefícios clínicos importantes. Os benefícios revelam-se, nestas situações clínicas, na mitigação do comprometimento cognitivo da atenção quando exacerbado pela idade e doença. Desta forma, decidiu-se escolher a atenção como fator modificador das funções do LC para tentar apresentar a relação entre a imagem de RM do LC e o processo cognitivo de atenção, realçando o LC como biomarcador de condições neurológicas.

Neste contexto, importa aferir o interesse da comunidade científica que estuda e gera conhecimento ao nível da temática da RM no *Locus Coeruleus* e o processo cognitivo de atenção. Através da ferramenta *Results by year* do *website PubMed*, foi analisado o número de publicações com o termo “*locus coeruleus mri [MeSH Terms] attention*” na base de dados online em função do tempo (Gráfico 1) e verificou-se uma distribuição assimétrica com um aumento do número de publicações no decorrer dos anos, exceto no ano de 2016 por razões desconhecidas, confirmando-se assim que a sociedade procura uma resposta produtiva por parte da comunidade científica, culminando igualmente com a justificação e pertinência do tema tratado nesta dissertação.

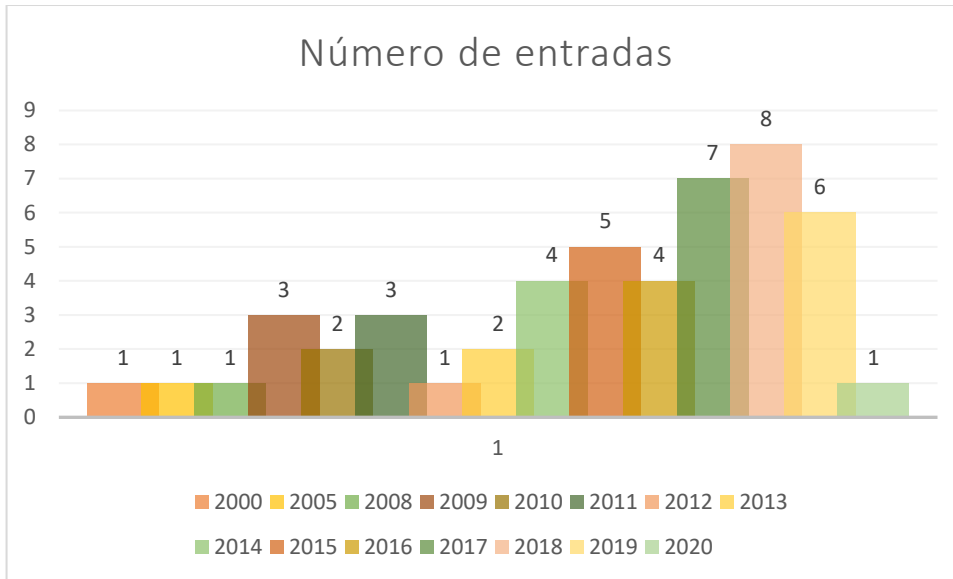


Gráfico 1.1– Gráfico com o número de entradas no *website PubMed* em função do tempo. *Results by year* (série temporal: de 2000 a 2020, consultado em 16-02-2021).

1.2. Organização da Dissertação

Este estudo está organizado em capítulos principais, subdivididos em vários subcapítulos, de forma a estruturar e proporcionar a sua leitura de um modo mais inteligível, quer na sua íntegra quer na sua parte.

O primeiro quadro teórico expõe a neurofisiologia do LC, incluindo a neurociência da plasticidade sináptica, alterações do sistema LC-NE decorrentes do processo de envelhecimento, assim como repercussões que resultam de alterações patológicas na atividade do LC. No capítulo três é feita uma abordagem ao processo cognitivo de atenção, onde se expõe o mecanismo neuronal da atenção seletiva, e ao controlo pupilar. O capítulo quatro, que corresponde ao segundo quadro teórico, aborda o papel da RM no estudo do LC. Inicia-se com uma breve perspetiva histórica da evolução tecnológica, contempla o estudo funcional do cérebro através da imagem de RM e o potencial da mesma no estudo do LC e, ainda, são apresentadas considerações e sugestões práticas na imagem *in vivo* do LC. O quinto capítulo explana a metodologia utilizada na realização da presente dissertação e, no capítulo seis, são apresentados os resultados dos dados extraídos dos vários estudos estruturais e funcionais. No capítulo sete é efetuada a discussão dos resultados, no oitavo são apresentadas as limitações do estudo e, por fim, no capítulo nove constam as considerações finais.

1.3. Objetivo geral e objetivos específicos

Esta investigação tem como objetivo geral apresentar a relação entre a imagem de RM do LC e o processo cognitivo de atenção, realçando o LC como biomarcador de condições neurológicas. Como objetivos específicos destacam-se:

- Identificar o potencial da imagem estrutural e funcional de RM no estudo do LC como um biomarcador para alterações neurodegenerativas;
- Demonstrar possíveis relações entre as variações da imagem estrutural e funcional de RM do LC e o processo cognitivo de atenção;
- Descrever as diferentes metodologias no estudo do LC por RM, nomeadamente os parâmetros utilizados e as variáveis investigadas dos estudos analisados;
- Relacionar a neurotransmissão noradrenérgica inapropriada com o processo cognitivo de atenção, atendendo às variações da imagem do LC obtida por RM.

2. Quadro teórico I – *Locus Coeruleus*

2.1. Neurobiologia do *Locus Coeruleus*

Um grande número de pesquisas com técnicas histoquímicas realçou a importância da formação reticular na ativação do córtex cerebral, mostrando que a formação reticular não possui uma estrutura homogênea, delimitando-se por grupos de neurónios que sintetizam diferentes neurotransmissores, destacados pela sua importância funcional:

- a. Núcleos da *rafe* – contêm neurónios ricos em serotonina;
- b. LC – apresenta células ricas em NA;
- c. Substância cinzenta periaquedutal – ou substância cinzenta central, corresponde à substância cinzenta que circunda o aqueduto cerebral. De estrutura compacta, é considerada um núcleo da formação reticular;
- d. Área Tegmental Ventral (VTA) - situada na porção ventral do tegmento do mesencéfalo, contém neurónios ricos em Dopamina (DA) ^(3,4).

Segundo a classificação morfológica (cito arquitetural), a formação reticular divide-se em duas zonas: a magnocelular e a parvocelular. A zona magnocelular origina as vias ascendentes e descendentes, sendo responsável pela formação reticular. Os neurónios noradrenérgicos do Sistema Nervoso Central (SNC) estão localizados na formação reticular do bulbo e da ponte, distribuídos por grupos, do qual se destaca o núcleo *Locus Coeruleus* ^(3,4).

Em linguagem concisa e rigorosa, a terminologia médica utilizada em Portugal faz corresponder à palavra *Locus* um “... 2) (*No singular.*) *Nome latino dado a certas estruturas anatómicas nervosas bem individualizadas. Ex.: locus niger, locus coeruleus (núcleos cinzentos do cérebro)*”⁽⁵⁾. O LC é um núcleo cilíndrico e hiperpigmentado localizado bilateralmente na área posterior da ponte (Figura 2.1), rostral do tronco cerebral, na transição bulbo-protuberancial ao nível do pavimento lateral do quarto ventrículo, e constitui o principal núcleo de neurónios noradrenérgicos do SNC. As dimensões médias do LC humano são de 14,5 mm de comprimento e 2,5 mm de espessura (2 mm na parte central) e a forma cilíndrica é mais fina na região medial e diverge lateralmente nos três quartos caudais ^(6,7).

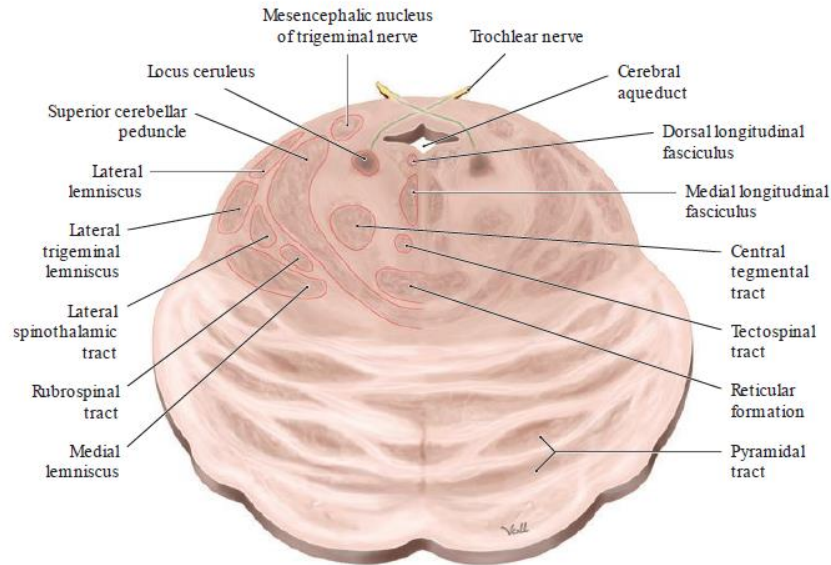


Figura 2.1 - Secção transversal através da porção superior da ponte com localização anômica do LC bilateral (6).

Sendo o LC o maior grupo de neurónios noradrenérgicos do 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 (8). 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 (8,9). 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 α 1-adrenocetores, como em efeitos inibitórios, por meio da estimulação de α 2-adrenocetores. Logo, as mudanças complexas no circuito neural subjacente à excitação e à função autónoma resultam de mudanças na atividade de LC (8).

2.2. Noradrenalina na plasticidade sináptica

Em 1954, a NA ou Norepinefrina (NE) foi conhecida pela primeira vez como um potencial neurotransmissor e neuromodulador no SNC. Posteriormente, descobriu-se que modula uma gama de funções, como a homeostase, processamento sensorial, comportamento motor e cognição (9,10). A NA tem efeitos independentes da plasticidade neuronal com capacidade de modular regiões amplas em todo o cérebro, incluindo o hipocampo, a amígdala, o tálamo e o córtex cerebral (11).

Estudos em ratos concluíram que a estimulação quimiogénica do LC induzia um célere aumento na conectividade funcional de todo o cérebro, traduzindo-se para o cérebro humano, como têm mostrado os estudos de fMRI as mudanças na conectividade cerebral com o aumento da concentração de catecolaminas. Importa, deste modo, compreender o funcionamento dos processos da plasticidade sináptica na abordagem de doenças neurodegenerativas⁽¹⁰⁾.

A transmissão de informação entre neurónios ocorre, na grande maioria das vezes, mediante mediadores químicos em vez de elétricos, os neurotransmissores. A transmissão sináptica resulta em fenómenos excitatórios, inibitórios ou moduladores sobre a célula-alvo⁽¹²⁾. Os neurotransmissores químicos são armazenados em vesículas no interior da terminação pré-sináptica. A NA é libertada periféricamente por neurónios pós-ganglionares simpáticos e no interior do SNC^(9,12). O efeito do neurotransmissor termina assim que este atua sobre a membrana pós-sináptica, o que se consegue através da sua catabolização enzimática ou recaptura nas terminações nervosas ou células da Glia. Os neurotransmissores são classificados em quatro categorias:

- monoaminas (acetilcolina, serotonina e histamina);
- catecolaminas (DA, adrenalina e NA);
- aminoácidos [glutamato, ácido γ -aminobutírico (GABA) e glicina];
- neuropéptidos, (moléculas de maiores dimensões que coexistem com as vesículas contendo os neurotransmissores não peptídicos, presentes no citoplasma do terminal pré-sináptico)⁽¹¹⁾.

A biossíntese das catecolaminas compreende quatro etapas sequenciais. O precursor desta cadeia é a L-tirosina que pode ser obtida através da alimentação e/ou sintetizada no fígado a partir da fenilalanina. Por ação da Tirosina Hidroxilase (TH) e do seu cofator tetrahidrobiopterina, a L-tirosina sofre uma hidroxilação transformando-se em L-Dihidroxfenilalanina (L-DOPA). Esta, por sua vez, sofre uma descarboxilação por ação da DOPA descarboxilase convertendo-se em 3,4-dihidroxfeniletamina ou DA. Seguidamente, a NA é sintetizada a partir da DA por intermédio da DA β -hidroxilase (DBH), tendo como cofator o fosfato de piridoxal. Por último, segue-se a N-metilação da NA, isto é, a adição de um grupo metil, reação catalizada pela feniletanolamina-N-metiltransferase (PNMT), que conduz à síntese de adrenalina⁽¹³⁾.

O transporte vesicular da DA é feito através do Transportador da DA (DAT), conduzindo-a para terminais nervosos e células da Glia adjacentes. Em contrapartida, a adrenalina não

possui nenhum transportador específico, todavia acredita-se que partilha o mesmo Transportador da NA (NET) ⁽¹³⁾.

Relativamente à degradação das catecolaminas, esta dá-se por um processo de oxidação pela Monoaminoxidase (MAO) ou de metilação através da Catecol-O-Metiltransferase (COMT). As catecolaminas partilham os mesmos recetores adrenérgicos, sendo que a adrenalina apresenta maior afinidade pelos recetores α e a NA pelos recetores β ⁽¹³⁾.

Importa salientar que as catecolaminas não atravessam a barreira hematoencefálica (BHE), sendo, por isso, sintetizadas localmente no SNC. Por este motivo, na PD, em que se verifica um défice local na síntese de DA, o tratamento é feito com o seu precursor (L-DOPA), por ser capaz de atravessar a BHE, levando ao aumento de DA a nível central ⁽¹⁴⁾.

De um modo geral, existem pelo menos três vias principais eferentes com origem no LC:

1. Projeções da via ascendente para o córtex;
2. Via cerebelar;
3. Projeções descendentes para a medula espinal.

A via ascendente projeta-se para o sistema límbico, mesencéfalo, tálamo, prosencéfalo basal e neocórtex, estando envolvida na flexibilidade comportamental, controlo cognitivo, modulação da dor, regulação cardiovascular, reflexo pupilar à luz e determinadas funções simpáticas e parassimpáticas. Além disso, os axónios do LC ramificam-se à medida que alcançam as suas regiões-alvo para inervar várias estruturas corticais e subcorticais, com predominância no neocórtex e proencéfalo basal, modulando a excitação cortical e a cognição ⁽¹⁰⁾.

2.3. Alterações no sistema LC-NE dependentes da idade

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 ⁽⁸⁾. Alguns estudos apontam para uma perda seletiva de 20 a 40% dos neurónios do compartimento rostral do LC ⁽¹⁵⁾. A subsequente redução do tamanho das restantes células presentes no LC condiciona alterações mitocondriais e ribossomais e, conseqüentemente, 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 imunorreativos da orexina B localizados no LC, assim como um

declínio no mRNA da TH, que, como se sabe, funciona como um marcador da atividade da NA⁽⁸⁾.

A redução dependente da idade do número de neurónios do LC que se projetam para o córtex frontal e hipocampo é acompanhada por uma ramificação axonal, como mecanismo compensatório, por forma a manter os níveis de NA nas células-alvo. Todavia, a redução do número de sinapses, a perda dos transportadores de NA nos terminais nervosos, a diminuição da responsividade dos adrenerreceptores no LC, assim como as alterações nas propriedades eletrofisiológicas nos axónios restantes, são processos inevitáveis que resultam, naturalmente, numa deficiência geral na neurotransmissão de NA atividade⁽⁸⁾. A NA é um neurotransmissor responsável pelo controlo da frequência cardíaca e da pressão arterial, bem como pela regulação da atenção, da memória e da cognição, uma vez que modula processos cognitivos, como a memória episódica, a memória de trabalho e a inibição de informações irrelevantes. Sendo que a maior parte da NA, a nível cerebral, provém do LC, torna-se necessário manter a integridade do LC através da preservação da densidade dos neurónios dos núcleos LC-NE, por forma a prevenir a interrupção dos processos cognitivos e, por consequência, o declínio cognitivo durante o processo de envelhecimento⁽¹⁵⁾.

2.4. Alterações patológicas da atividade do LC

As doenças neurodegenerativas do SNC englobam um grupo heterogéneo de doenças caracterizadas pela espontaneidade, degeneração neuronal numa região específica do encéfalo, medula espinal, ou ambos. As doenças degenerativas podem ser esporádicas ou hereditárias, apresentando variabilidade clínica com frequente sobreposição de características clínicas que dificultam a distinção entre os vários tipos de doenças neurodegenerativas. Esta revisão foca-se nas doenças degenerativas mais comuns, em particular abordagem à AD e a PD⁽¹⁶⁾.

A diminuição da atividade noradrenérgica cerebral, em destaque no LC, tem um papel decisivo na progressão de doenças neurodegenerativas, incluindo a AD e PD⁽¹⁴⁾.

2.4.1. Doença de Alzheimer

A AD é considerada um distúrbio neurodegenerativo progressivo associado a perda de sinapses e atrofia cerebral, sendo a forma mais comum de demência, sobretudo em idosos. Caracteriza-se por deficiências cognitivas e comportamentais e, ainda, por défices de memória, manifestando-se, clinicamente, na maior parte dos casos, como uma demência senil progressiva de leve a estados avançados considerados graves⁽¹⁷⁾. Atualmente, uma em cada dez pessoas

com 65 anos ou mais tem AD, sendo que o maior fator de risco para a AD esporádica é a idade ⁽¹⁸⁾. Estima-se que em 2050 a sua incidência seja três vezes superior ao valor atual, dado o número abismal de pessoas afetadas na atualidade ⁽¹⁹⁾.

Existem vários subtipos na AD, sendo a forma mais comum a AD esporádica. A AD familiar surge, aproximadamente, em 5 a 15% dos doentes. Relativamente à idade de aparecimento da sintomatologia, podemos, ainda, definir a AD de início precoce, surgindo entre os 40 e os 65 anos de idade, e AD de início tardio, que surge após os 65 anos ⁽¹⁹⁾.

A AD é uma doença fatal que culmina em morte neuronal e apresenta vários estágios. A sua fase pré-clínica pode ter a duração de uma década ou mais. Como sinais moleculares, surgem, frequentemente, em estágios tardios, depósitos extracelulares de peptídeo amilóide fibrilar, formando as placas β amiloides, assim como agregados intraneuronais de proteína Tau hiperfosforilada, uma proteína que suporta a estrutura do citoesqueleto dos neurónios através da estabilização dos microtúbulos ^(14,20). Desta feita, a demência representa o estágio final de uma aglutinação de alterações patológicas que se foram instalando gradualmente ⁽²⁰⁾. Todavia, inúmeros mecanismos etiopatogénicos permanecem, ainda, desconhecidos ⁽¹⁹⁾. Importa destacar que na AD verifica-se uma atrofia cerebral difusa que afeta não só o córtex cerebral, mas também estruturas como o LC. Deste modo, o LC sofre uma degeneração considerável e a disfunção noradrenérgica que surge como consequência da perda de neurónios noradrenérgicos, das alterações atróficas em estruturas conectadas ao LC e das alterações na atividade e conectividade das redes cerebrais, de que é exemplo o hipocampo, contribui para o comprometimento cognitivo na AD, potenciando a fisiopatologia da doença. A disfunção noradrenérgica pode, ainda, interromper a capacidade de monitorizar estímulos externos e alterar o processo cognitivo da atenção ⁽¹⁴⁾.

Face à grande dificuldade em precisar o início dos sinais e sintomas, torna-se difícil a realização de um diagnóstico precoce, sendo que os tratamentos atuais visam, apenas, o alívio da sintomatologia ⁽¹⁹⁾.

2.4.2. Doença de Parkinson

A PD é uma doença neurodegenerativa crónica que resulta da acumulação intraneuronal, inicialmente subcortical, progredindo, posteriormente, para as regiões límbica e neocortical, da proteína α -sinucleína, formando os designados corpos de Lewy ^(14,21). Por conseguinte, isto vai ocasionar a degeneração seletiva de neurónios dopaminérgicos da Substância Nigra (SN), conduzindo a uma diminuição dos níveis de DA no corpo estriado e, consequentemente, a um

controle motor anormal ⁽²²⁾. Estima-se que o número de casos de PD em 2040 seja superior a 12 milhões ⁽²³⁾. A PD é, assim, considerada a sinucleinopatia mais comum ⁽²¹⁾.

As sinucleinopatias são a segunda doença neurodegenerativa mais frequente e podem surgir sob três formas distintas: PD, demência da PD ou demência com corpos de Lewy ⁽²¹⁾. As sinucleinopatias estão associadas a fatores ambientais, de que são exemplos, a exposição a pesticidas e a lesão cerebral traumática, assim como a mutações em vários genes. Porém, a maioria dos indivíduos expostos a estes fatores, assim como aqueles que possuem variantes de vários genes associadas a PD familiar, não desenvolvem PD ^(14,21). Isto acontece dado que muitos destes alelos exibem baixa penetrância ⁽²⁴⁾.

A PD é uma doença, naturalmente, mais frequente no sexo masculino, sendo a idade o maior fator de risco para o seu desenvolvimento. Paradoxalmente, fatores como o café, o tabaco e o consumo de álcool mostraram possíveis associações protetoras ⁽²³⁾. Além da disfunção motora, caracterizada pelo aparecimento de tremor de repouso, rigidez muscular, bradicinésia e instabilidade postural, surgem, concomitantemente, sintomas não motores, nomeadamente, comportamentais, cognitivos e autónomos ^(21,25).

O diagnóstico da PD depende amplamente da experiência clínica e, quando é feito, os sintomas motores são já aparentes e aproximadamente 80% das células dopaminérgicas na *pars compacta* da SN (SNpc) já foram perdidas ⁽²⁵⁾. A morte destes neurónios resulta numa diminuição das projeções dopaminérgicas extranigrais ao longo do estriado, alocórtex e neocórtex. Em contrapartida, verifica-se, no LC, uma agregação prodrómica de α -sinucleína, a degeneração e morte de neurónios em estágios tardios, bem como condições comórbidas indicativas de disfunção ⁽²⁶⁾. Assim sendo, a disfunção noradrenérgica que daí resulta contribui tanto para o comprometimento cognitivo da PD, assim como para uma redução da atenção, aprendizagem e memória de trabalho, agravando o estado demencial destes doentes ⁽¹⁴⁾. Para além disso, observa-se uma resposta exagerada ao stress, ansiedade, fadiga e, ainda, distúrbios do sono ⁽²⁶⁾.

Atualmente, o tratamento da PD é, sobretudo, sintomático, pois a etiopatofisiologia deste distúrbio do movimento não está totalmente esclarecida, embora as pesquisas sugiram que se trate de uma doença multifatorial, da qual fazem parte os agentes ambientais, a genética e o envelhecimento. Sendo assim, o uso de levodopa (L-DOPA) ou de agonistas dopaminérgicos visa, apenas, o alívio dos sintomas motores, restaurando o processo de neurotransmissão, não havendo, portanto, cura para a doença. Contudo, importa frisar que o

uso a longo prazo destes fármacos pode resultar em efeitos colaterais graves e, como tal, a sua aplicação na prática clínica deve ser cautelosa ⁽²²⁾.

3. Atenção – processo cognitivo

3.1. Atenção seletiva e os seus mecanismos neuronais

A atenção, enquanto processo cognitivo, desde sempre mostrou ser um alvo de notável interesse nas várias disciplinas científicas. Direcionar a atenção abarca múltiplos processos neurológicos diferentes ⁽²⁷⁾. A atenção seletiva, que está relacionada com a evicção de estímulos insignificantes e a focalização em estímulos temporariamente relevantes, tem um papel fulcral na obtenção e utilização da informação que se obtém a partir do meio ambiente ^(27,28). Segundo Dahl *et al.*(2020), esta abundância de entradas sensoriais que convergem para o mesmo efeito excede as capacidades de processamento neural e, como tal, para um comportamento adaptativo torna-se fundamental priorizar e selecionar a informação essencial ⁽²⁹⁾. O bloqueio dos fatores distratores é basilar para o comportamento direcionado a um objetivo, contudo, com o envelhecimento, surgem défices na seletividade da atenção, manifestando-se por uma incapacidade em atender seletivamente às informações pertinentes, sendo que estes défices dependem da modalidade sensorial através da qual são apresentados os alvos e os fatores distratores ^(29,30).

Segundo Rienäcker *et al.*(2020), a análise da imagem de RM mostrou que as áreas recrutadas pela atenção seletiva visual e auditiva incluíam partes da atenção dorsal e redes de controlo frontoparietal, nomeadamente, do sulco intraparietal, ínsula, giro fusiforme, cíngulo anterior e córtex frontal inferior ⁽³⁰⁾. Além destas áreas, o LC e o seu sistema de fibras auxiliam na determinação da área cerebral por forma a aprimorar o processamento da informação durante a atenção seletiva ⁽²⁷⁾.

Atualmente, são poucos os estudos que relacionam o funcionamento noradrenérgico com a atenção e com o avançar da idade. A NA atua como neuromodulador e está implicada na excitabilidade e em processos atencionais que facilitam o processamento de informações relevantes ⁽²⁹⁾. Este neuromodulador permite o aperfeiçoamento de sinais transmitidos por certas entradas sensoriais, por forma a amplificar a diferença entre estes e os sinais mais fracos ⁽²⁷⁾.

3.1.1 O sistema LC-NE e a regulação do estado de atenção

Segundo Borodovitsyna *et al.* (2017), a ativação do sistema LC-NE pode modular as propriedades de resposta dos neurónios sensoriais após a estimulação. Por exemplo, a estimulação do LC e os fármacos que promovem a neurotransmissão noradrenérgica

demonstraram aumentar a responsividade à estimulação visual em neurónios sensoriais primários no núcleo geniculado lateral. Isto é importante porque um dos principais componentes da cognição é a atenção ⁽³¹⁾.

A atenção e a memória de trabalho são processos cognitivos modulados por NA nos circuitos do Córtex Pré-Frontal (PFC). A inibição da neurotransmissão noradrenérgica no PFC sob estas funções cognitivas pode ser benéfica em situações de stress para promover a flexibilidade comportamental. Curiosamente, o psicoestimulante Metilfenidato (MPH), um inibidor da recaptação de NA, melhora simultaneamente as funções cognitivas bem como a capacidade de resposta neuronal pré-frontal ⁽³¹⁾.

A atividade do sistema LC-NE interage nos centros de redes de saliência afetiva para modular a ativação do córtex visual primário e aumentar a estimulação. De um modo crítico, existe convergência no ramo da psicologia cognitiva, da neurociência e da neuroendocrinologia no que concerne à atenção seletiva mediada pelo sistema LC-NE por estímulos salientes, provavelmente sinalizados pelo glutamato. Certos autores defendem que o glutamato amplifica os efeitos noradrenérgicos com base num estímulo excitatório na supressão dos processos cognitivos e sugerem que a atividade fásica do LC, em conjunto com níveis elevados de glutamato no local aumentam a libertação de NA ⁽³²⁾.

Em geral, a forte evidência da contribuição do sistema LC-NE para a cognição, por meio de suas ações em vários subtipos de recetores no PFC e hipocampo, sugere que este sistema pode constituir um alvo crucial para o tratamento de sintomas de vários estados de doença neurodegenerativa e neuropsiquiátrica ^(31,33).

3.2. Controlo pupilar

Além das técnicas de neuroimagem, adquirem-se dados pupilométricos que refletem a atividade do LC e fornecem uma métrica sensível de respostas fásicas ⁽³⁴⁾.

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 ⁽³⁴⁾.

Pesquisas anteriores demonstraram que ocorre a dilatação da pupila em função de um processo cognitivo que resulta da execução de uma determinada tarefa, isto é, a dilatação pupilar aumenta em função da dificuldade de um problema mental. Este efeito reflete uma resposta pupilar evocada por tarefa, na qual a pupila dilata-se em relação aos níveis basais devido a um aumento da carga de processamento cognitivo. Acredita-se que o LC tenha conexões simpáticas excitatórias e parassimpáticas inibitórias, de modo que um aumento na sua atividade resulta na dilatação da pupila por meio de respostas simpáticas aumentadas e parassimpáticas diminuídas ⁽³⁵⁾.

Recentemente, alguns estudos pupilométricos provaram uma correlação entre a atividade do LC e a dilatação da pupila, bem como o seu diâmetro, numa tarefa de produção de esforço, pela micro estimulação do LC ⁽³⁵⁾.

4. Quadro teórico II - Ressonância Magnética no estudo do *Locus Coeruleus*

4.1. Perspetiva histórica e atual da RM

Há mais de 30 anos que a RM é usada em contexto clínico. Atualmente, serve como modalidade diagnóstica primária para questões clínicas. Importantes inovações tecnológicas no campo da RM, juntamente com sua aplicabilidade clínica atual, fornecem uma visão crítica sobre desenvolvimentos futuros⁽³⁶⁾.

O primeiro sistema de RM foi desenvolvido pelo Instituto Coreano de Ciência e Tecnologia Avançada e foi instalado no Hospital Shin Hwa em 1984. Este equipamento de RM possuía um íman permanente de 0,2 Tesla (T), sendo consideravelmente limitado na época o seu uso para estudos clínicos. A primeira RM comercial foi instalada no Hospital da Universidade de Seul em 1987, com íman supercondutor de 2,0 T⁽³⁷⁾.

Durante este período, a General Electric (GE) e a Siemens também desenvolveram os sistemas de RM supercondutoras de 1,5 T. Em 1990, o primeiro sistema de RM para animais de 4,7T foi instalado no Hospital Asan Joong Ang de Seul. Entre os desenvolvimentos incrementais de imagem por RM na Coreia, de um dos progressos notáveis realizados durante o início do século XXI, destacou-se o desenvolvimento de Campo Ultra-Alto (UHF) de 7,0 T e suas aplicações. A nível mundial, realça-se o desenvolvimento do sistema híbrido de Tomografia por Emissão de Positrões-RM (PET-MRI). A introdução do sistema UHF (7,0 T) na Coreia levou à construção de um sistema híbrido com 7,0 T MRI e Tomografia por Emissão de Positrões (PET) que conduziu ao desenvolvimento de um dos sistemas PET-MRI mais avançados do mundo no ano de 2007⁽³⁷⁾.

Com todos estes desenvolvimentos, iniciaram-se uma série de estudos *in vivo* sobre neurotransmissores para estudar a distribuição serotoninérgica do tronco cerebral e com o sistema UHF (7,0 T) foi a iniciada a tractografia de super resolução⁽³⁷⁾.

4.2. Estudo funcional do cérebro com a imagem de RM

A Imagem por Ressonância Magnética funcional (fMRI) tem-se afirmado como uma das técnicas mais relevantes ao nível do estudo da função cerebral. A elevada resolução espacial que caracteriza a generalidade das técnicas de RM tem motivado o uso da fMRI no mapeamento da resposta hemodinâmica cerebral através da aquisição dinâmica do contraste imagiológico

produzido pela técnica BOLD. A relação intrínseca entre a resposta hemodinâmica cerebral e a atividade neuronal tem levado ao uso das oscilações do sinal BOLD como ferramenta na análise da dinâmica tempo-espaço da função cerebral⁽³⁸⁾.

4.2.1. Efeito BOLD

A fMRI é baseada num fenómeno simples, a variação do sinal na imagem de RM em relação à atividade neuronal. Esse fenómeno, reconhecido no início da década de 1990 por Linus Pauling, depende principalmente da oxigenação do sangue, propondo que a estrutura da hemoglobina se altera em função do ganho ou perda de um átomo de oxigénio pela molécula, isto é, a oxigenação da hemoglobina resulta na mudança das suas propriedades magnéticas^(39,40).

Com base no estudo realizado em cérebros de ratos, em 1990 Ogawa reportou a RM como abordagem mais amplamente usada para o estudo da função do cérebro humano, em virtude da sua sensibilidade aos fenómenos funcionais cerebrais. Através do mapeamento funcional do cérebro era possível devido ao efeito BOLD que se baseia nas alterações da deoxihemoglobina (deoxi-Hb), funcionando como agente paramagnético, cuja alteração de concentração local no cérebro leva a um aumento da Intensidade do Sinal (IS), perturbando a homogeneidade local. A oxihemoglobina (oxi-Hb) é diamagnética tendendo a perturbar menos a distribuição do campo magnético local. Um aumento da atividade neuronal implica um consumo energético adicional, do qual aumenta o transporte do oxigénio para o tecido cerebral. Esta necessidade provoca um aumento não proporcional do fluxo sanguíneo e uma variação de concentração de oxigénio local, reduzindo a razão [deoxi-Hb]/[oxi-Hb] nos capilares. A redução local leva a um aumento da relaxação transversal afetada pela inhomogeneidade local (T2*) dos núcleos de água na vizinhança desses capilares, originando-se o contraste BOLD.

Dessa forma, é estabelecida a relação entre a atividade neuronal e a resposta hemodinâmica detetada na fMRI, embora tenham dinâmicas temporais bem diferentes. O sinal BOLD pode ser considerado uma amostragem filtrada e subamostrada do potencial de campo local que é uma medida direta das flutuações da atividade neuronal. Ainda que de forma indireta, a análise desse sinal permite extrair informação sobre as interações neuronais que supostamente têm lugar ao nível dos campos locais⁽³⁹⁾.

Num mapa de atividade neuronal obtido por Imagens Eco Planares (EPI) é possível verificar a significância estatística correspondente à posição específica do estímulo no campo

visual. Na figura 4.2 observa-se a ativação da região do tronco cerebral e tálamo num indivíduo voluntário sob a ação de um estímulo visual ⁽³⁹⁾.

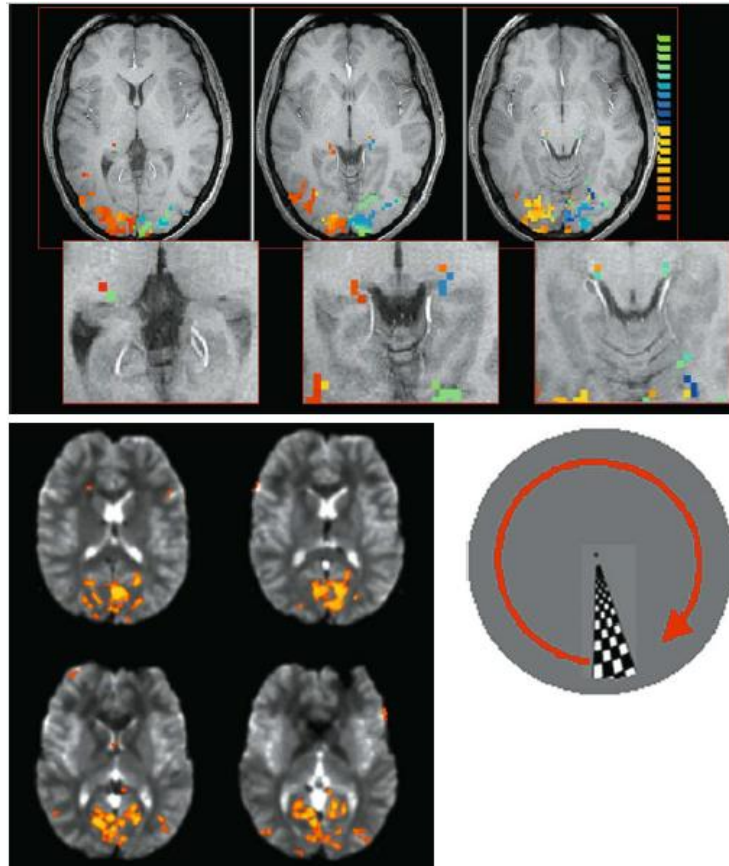


Figura 4.2 – Mapa estatístico codificado por cores da atividade neural de um estudo fMRI dirigido à percepção visual ⁽³⁹⁾.

4.2.2. Aplicações da fMRI

A aplicabilidade da fMRI, baseada nas alterações do sinal BOLD para o estudo do cérebro humano, são decorrentes das variações locais na homogeneidade do campo magnético aplicado pelas moléculas do sangue na vizinhança dos capilares. Tais alterações são decorrentes das diferentes propriedades magnéticas da concentração de hemoglobina nesses capilares.

Deste modo, uma das principais aplicações da fMRI centra-se na área das neurociências para o estudo dos mecanismos cerebrais tão complexos como a percepção, as emoções, o comportamento e a dor, sendo de grande interesse conseguir descrever quantitativamente bem como qualitativamente estas funções ⁽⁴¹⁾.

Num contexto clínico, o conhecimento do funcionamento saudável do cérebro tem sido motivado pela necessidade de diagnosticar défices de atenção que tipicamente se manifestam durante esse período, como é o caso da AD e da PD.

4.3. Potencial da imagem de RM no estudo 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 ⁽⁴²⁾.

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⁾.

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

A conseqüente 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 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 AD e PD ^(7,42).

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) ⁽⁷⁾.

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 ^(2,42).

O LC pode ser segmentado de forma manual, semiautomática ou automática para calcular a razão de contraste (CR), o volume e medir a 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 ⁽⁷⁾.

Segundo a literatura, a CR aumenta gradualmente com a idade até aos 40 a 59 anos e posteriormente diminui. Porém, a NM acumula-se num padrão U invertido ao longo da vida, com picos de concentração em adultos mais velhos, por volta dos 60 anos de idade. É concebível que em adultos mais velhos, o aumento da CR na imagem de RM do LC possa ser, parcialmente, explicado pela diminuição da IS da região de referência (tegmento pontino), relacionada à idade ^(34,42).

Estudos que investigaram pacientes com PD, relataram uma baixa CR e razão contraste-ruído (CNR) comparativamente com grupos de controlo de adultos saudáveis. Além disso, a PD numa fase inicial relativamente à PD numa fase avançada não revela diferenças de CR na imagem ponderada em T1 otimizada para o LC. Em contraste com a AD, não existe diferença significativa de CR entre a AD e grupos de controlo de adultos saudáveis ⁽⁷⁾.

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).

A maioria dos estudos de RM funcional do LC investiga as funções executivas, como: a atenção, o controlo cognitivo ou inibitório, a tomada de decisão, o impacto da novidade, a emoção, o stress ou a raiva, a dor e o medo ou ameaça. O efeito de intervenções específicas no LC, como a estimulação do nervo vago e medicamentos psicotrópicos, também é investigado em participantes saudáveis ou em indivíduos com condições clínicas, como: náusea, cataplexia, enxaqueca, transtorno de ansiedade generalizada e esquizofrenia (3).

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)..

Em geral, evidencia-se de que o LC é ativado por situações que provocam uma resposta de orientação comportamental (quando a atividade em andamento é interrompida para enfrentar o estímulo de orientação) ⁽⁷⁾.

5. Metodologia

A metodologia constitui a etapa preparatória da revisão sistemática. O trabalho científico proposto segue um desenho de estudo de carácter descritivo, secundário, de recuperação e análise crítica da literatura, na qual se pretendem explorar relações entre conceitos. Atendendo às implicações clínicas da atividade do LC, a problemática desta investigação foca-se no estudo de possíveis relações entre as variações da imagem de RM do LC e o processo cognitivo de atenção. A imagem de RM do LC (qualitativa) e o processo cognitivo de atenção (qualitativa) constituem variáveis interdependentes.

Para a elaboração da questão de investigação, o modelo “*PICO*” assume como: população (P) indivíduos humanos adultos, intervenção (I) estudos de imagem dirigidos ao LC, comparação (C) comparar a diferentes metodologias utilizadas e como outcome (O) mostrar a relação entre as variações da imagem de RM do LC com o processo cognitivo de atenção. 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 RCAAAP 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 selecionados com base nos descritores, foi realizada uma segunda seleção baseada nos critérios de elegibilidade, dos quais resultaram 59 artigos. Dos 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 apresentam 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.

6. 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 (Anexo 1). Incluíram-se, por fim, 42 artigos na revisão sistemática, como podemos verificar no fluxograma PRISMA da figura 6.3.

6.1. Fluxograma PRISMA

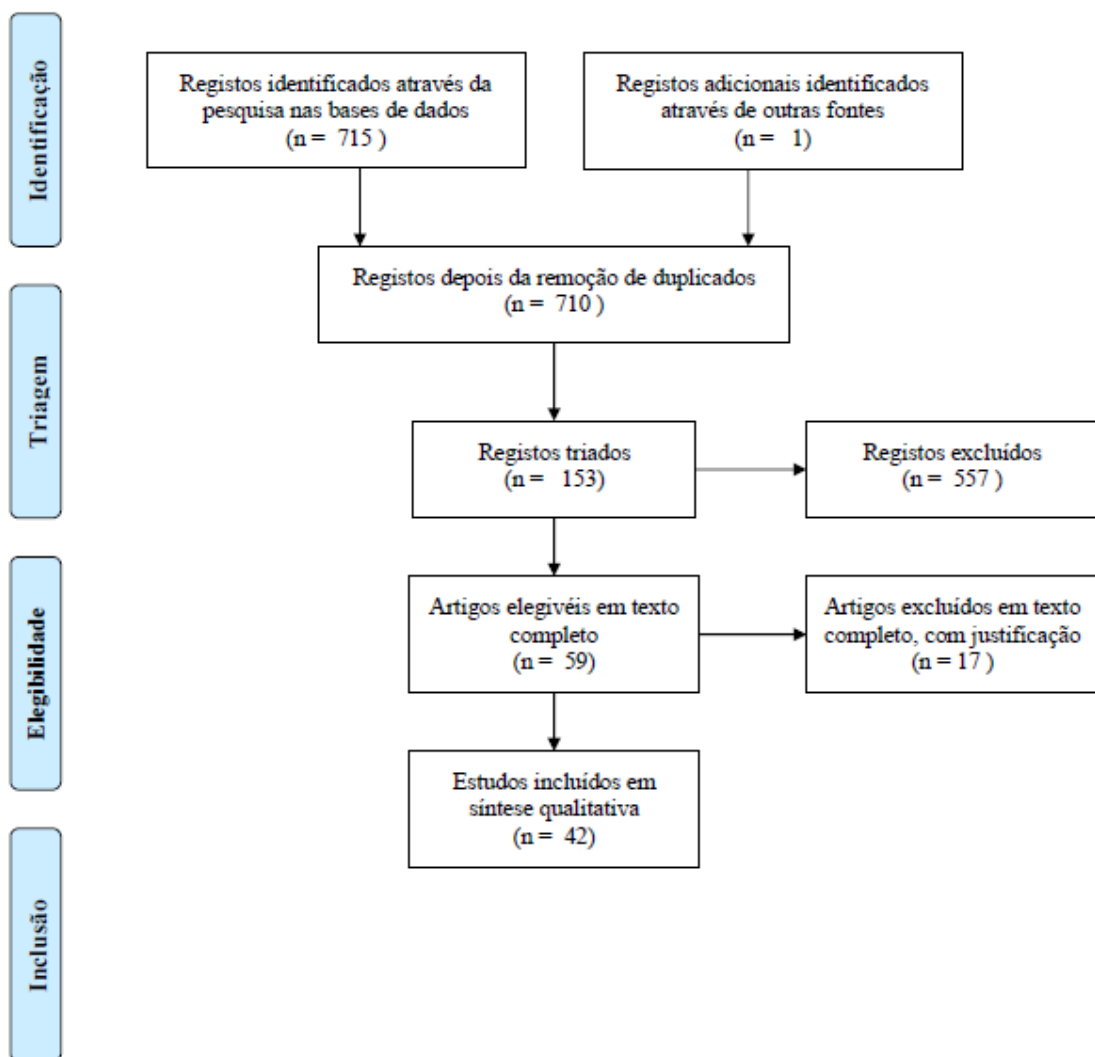


Figura 6.3 -Fluxograma PRISMA.

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.

6.2. Análise qualitativa

Da pesquisa bibliográfica, a seleção de estudos foi triada através das referências dos próprios artigos com vista à possível análise de citações mais antigas, ainda relevantes. Este procedimento também permitiu uma avaliação geral da qualidade da evidência dos dados extraídos. Para reforço da qualidade metodológica, uma vez que a seleção foi realizada apenas por um investigador, foi utilizada a *check list Cochrane risk-of-bias tool*, da qual se depreendeu que a maioria dos estudos são considerados como de baixo risco de viés, como se pode verificar na tabela em anexo (Anexo 3). A pesquisa bibliográfica realizou-se de junho de 2020 a abril de 2021, com difusão dos resultados no segundo trimestre do ano 2021.

6.3. 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. Os dados de cada estudo foram extraídos para folhas de extração em formulário eletrónico Excel, inclusive os artigos excluídos com justificação em formulário eletrónico Excel (Anexo 1).

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 (Gráfico 6.4).

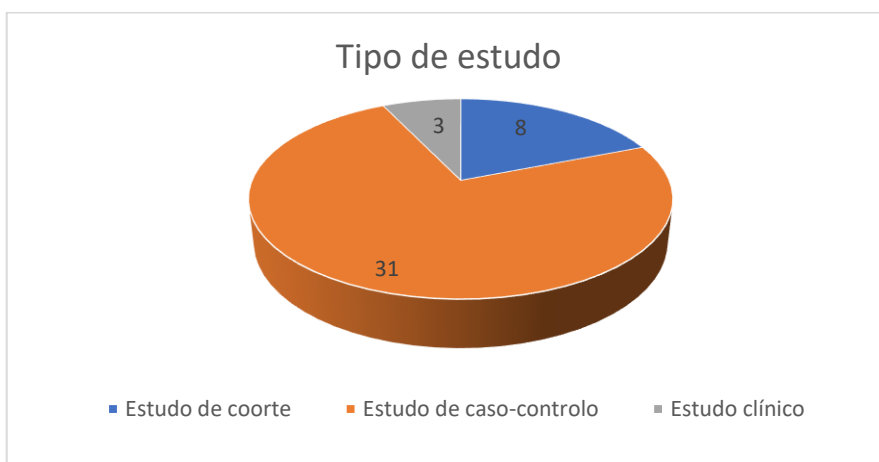


Gráfico 6.2 – Gráfico redondo com o número e tipo de estudos.

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*.

Uma panóplia de variáveis foram registadas na extração dos dados dos estudos observacionais e experimentais, a grande maioria independentes, tanto quantitativas como qualitativas. Dos estudos de RM estrutural, predominaram as variáveis quantitativas da CNR, a CR e o volume; as variáveis qualitativas da NM e a IS do LC tendo como variável independente os anos de escolaridade (educação). Dos estudos de RM funcional, dominou a variável quantitativa do contraste sinal BOLD e das variáveis qualitativas a dilatação/resposta pupilar e o comportamento/tarefa atencional.

As amostras populacionais foram diferentes entre os estudos analisados, divergindo entre faixas etárias e indivíduos selecionados. Contudo, os indivíduos jovens, adultos mais velhos, adultos saudáveis e controlos saudáveis prevaleceram em relação a homens de meia-idade, homens adultos, mulheres e homens com défice neuronal, indivíduos com AD (típica e atípica), indivíduos com PD e indivíduos com e sem ansiedade.

6.3.1. RM estrutural

Os estudos de RM estrutural dirigidos ao LC concentraram-se, maioritariamente, a investigar alterações de IS atribuídas à NM contida nos neurónios do LC que correspondem à presença de contraste em RM, avaliando a reprodutibilidade do delineamento e medição do LC com RM sensível à NM^(2, 43, 44). Outros estudos de neuroimagem correlacionaram a integridade do LC com a cognição^(45, 46, 47), como também associaram alterações de NM e alterações estruturais do LC ao Primeiro Episódio Psicótico (PEP)⁽⁴⁸⁾. O estudo de Ye *et al.* (2021), com base na IS, produziu um mapeamento do LC em alta resolução a fim de criar um atlas para facilitar os estudos de tradução em neurodegeneração⁽⁴⁹⁾. Do mesmo modo, Morris *et al.* (2020) aplicaram um protocolo de localização e segmentação do LC de alta resolução para classificá-lo em humanos e sujeitos sem ansiedade patológica⁽⁵⁰⁾, enquanto que Tona *et al.* (2019) exploraram uma sequência de imagem a uma intensidade de campo magnético de 7T para alcançar o contraste adequado para a imagem do LC⁽⁵¹⁾. Betts *et al.* (2019) avaliaram as diferenças interindividuais do contraste do LC em RM comparativamente aos biomarcadores do Líquido Cefalorraquidiano (LCR) da AD⁽⁵²⁾.

Considerando a sensibilidade à NM por RM, diferenças entre subgrupos (focando-se em sintomas depressivos)⁽⁵³⁾, pacientes com PD com diferentes estados cognitivos⁽⁵⁴⁾ e distinção entre jovens adultos e idosos saudáveis, foram testadas para visualizar e medir a IS do LC⁽⁵⁵⁾. Uma abordagem quantitativa da imagem do LC, também, foi desenvolvida refletindo a sensibilidade à NM por RM⁽⁵⁶⁾.

Avaliados os efeitos da sequência da MT de alta resolução em imagens do LC, Priovoulos *et al.* (2018) testaram o seu desempenho comparativamente a uma sequência TSE utilizando diferentes intensidades de campo magnético de 3 e 7T⁽⁵⁷⁾. Por sua vez, Trujillo. *et al.* (2019) criaram mapas paramétricos do conteúdo macromolecular do LC e tecidos circundantes através das imagens de MT quantitativa (qMT) de alta resolução espacial⁽⁵⁸⁾. Além disso, Watanabe *et al.* (2019) delineararam os neurónios noradrenérgicos *in vivo* por RM ponderada em T1 com MT⁽⁵⁹⁾.

De um modo peculiar, outros estudos pesquisaram, a IS do LC através da inervação noradrenérgica em pacientes com distúrbio comportamental do sono de Movimento Rápido dos Olhos (REM)⁽⁶⁰⁾. Esta pesquisa foi também aplicada em pacientes adultos com Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), não medicados, em comparação com indivíduos controlos saudáveis da mesma idade e sexo⁽⁶¹⁾.

6.3.2. RM funcional

Determinadas investigações objetivam compreender os efeitos independentes das alterações relacionadas com a doença. Para tal, procuraram caracterizar e comparar a conectividade funcional do LC em todo o cérebro para delinear os circuitos compartilhados. Neste contexto, Zhang *et al.* (2016) aplicaram um mapa probabilístico do LC para comparar as conectividades funcionais entre o LC e a VTA/ SNpc⁽⁶²⁾, enquanto que Liebe *et al.* (2018) estudaram a Conectividade Funcional em Estado de Repouso (rsFC) do LC, administrando uma injeção subanestésica de cetamina⁽⁶³⁾. Metzger *et al.* (2016) examinaram os efeitos dos medicamentos noradrenérgicos e anti dopaminérgicos comuns no estado de repouso local e global⁽⁶⁴⁾, à semelhança do estudo de Kline *et al.* (2016) que caracterizaram os efeitos do MPH no rsFC do cérebro, fornecendo entradas noradrenérgicas ao cérebro⁽⁶⁵⁾.

Combinando o registo pupilar e o contraste proveniente do sinal BOLD da fMRI de alta resolução, DiNuzzo *et al.* (2019) caracterizaram as redes cerebrais para atingir um grau contínuo de carga de atenção⁽⁶⁶⁾; Lee *et al.* (2018) compararam a ativação de estímulos visuais salientes e não salientes sob excitação em adultos mais jovens e adultos mais velhos⁽⁶⁷⁾; Alnaes

et al. (2014) estudaram as variações individuais da dilatação pupilar, mostrando a relação entre a pupila, o sistema LC-NE do tronco cerebral e os sistemas corticais da atenção ⁽⁶⁸⁾, À semelhança, Murphy *et al.* (2014) e Breeden *et al.* (2017) atenderam à disfunção atencional através do acoplamento funcional e Yellin *et al.* (2015) consideraram o ganho de atenção ^(69, 70, 71). No entanto, Elman *et al.* (2017) estudaram as respostas pupilares como uma medida da reatividade cortical relacionada à atividade tónica do LC. Os resultados foram obtidos através da medição da dilatação da pupila, durante uma tarefa de atividade fásica do LC e variância BOLD de baixa frequência no estado de repouso da fMRI da Rede de Atenção Ventral (VAN) ⁽⁷²⁾.

Ainda assim, Clewett *et al.* (2018), com apoio da RM funcional, pretenderam analisar se a atividade de LC relacionada com a ameaça amplifica a competição dentro de redes funcionais relevantes, produzindo maior seletividade de memória sob estimulação ⁽⁷³⁾. Em ordem a isso, Krebs *et al.* (2018), também, testaram se a atividade neuronal do LC sob estimulação é responsiva a eventos inesperados na ausência de quaisquer requisitos motores ⁽⁷⁴⁾. O LC está implícito à analgesia. Partindo daí Broks *et al.* (2017) identificaram regiões do cérebro através de fMRI de alta resolução, cuja atividade rastreia a percepção da dor e determinaram quais as estruturas do tronco cerebral envolvidas ⁽⁷⁵⁾.

No domínio sensorial auditivo e visual, Walz *et al.* (2013) combinaram o EEG em simultâneo com a fMRI para investigar o sinal BOLD em redes de atenção ⁽⁷⁶⁾, como também num paradigma de estímulo-resposta investigado por Schilbach *et al.* (2011) e Endestad *et al.* (2020) que aproveitaram a pupilometria como medida objetiva do esforço mental e a fMRI como método exploratório de esforço com as mesmas peças musicais, para estudar o sinal BOLD no córtex cerebral ^(77, 78).

Outros estudos, refletiram sobre:

- o registo psicológico na hiper responsividade em pacientes com Desordem de Stress Pós-Traumática (PTSD) ⁽⁷⁹⁾;
- os substratos neurais subjacentes às funções de atenção ⁽⁸⁰⁾;
- o impacto da variação do gene do recetor S do neuropeptídeo funcional (. NPSR1) nos padrões de atenção neural ⁽⁸¹⁾;
- a distração com a idade, do qual as pessoas se tornam mais propensas, analisada à conectividade funcional entre o LC e a rede de saliência ⁽⁸²⁾;

- a conectividade funcional em pacientes com Transtorno Depressivo Maior (TDM) tardio em comparação com indivíduos com Comprometimento Cognitivo Leve do tipo Amnésico (aMCI) e Controlos Saudáveis (HCs) ⁽⁸³⁾.

6.4. Imagem estrutural de RM do LC

As características extraídas dos estudos estruturais dirigidos ao LC foram sumarizadas. Destes estudos, a maioria (n=11) utilizou a sequência de imagem com Pulso de preparação de Magnetização Transversal por Gradiente Echo (MP-RAGE) sensível à NM.

Alguns (n=5) utilizaram a sequência de imagem TSE ou FSE, outros (n=5) usaram a *Fast Low Angle Shot* (FLASH) e/ou Recuperação de Inversão de Atenuação de Flúido (FLAIR) e um estudo de RM adicional usou a DTI.

A maioria dos estudos desenvolveu dados de imagem do LC diferentes a nível dos parâmetros de aquisição, bem como a metodologia: a intensidade do campo magnético, o tamanho do voxel adquirido, a bobina utilizada e a orientação nos planos.

6.4.1. Parâmetros de aquisição e metodologia

A maior parte dos estudos optou pela sequência de aquisição sensível à NM, nomeadamente a sequência de imagem com MP-RAGE que caracterizou as variáveis escolhidas pelos autores, sobretudo a NM e a IS do LC e em particular o índice de difusão de ruído, CNR, volume, tamanho, valores de *Pool-Size Ratio* (PSR) e CR. Os estudos que utilizaram a FSE ou a TSE procuraram analisar, similarmente, a CNR, a CR, a razão sinal-ruído (SNR) e a IS do LC. A sequência FLAIR estudou a simetria, a IS do LC e a espessura cortical. Por fim, a FLASH abordou a: taxa de relaxamento spin-spin (R1), taxa de relaxamento spin-spin efetiva (R2*) e Taxa de Transferência de Magnetização (MTR) em função do teor de água do tecido usado, tal como a CR para o cálculo da IS do GRE. As sequências de aquisição e as variáveis investigadas encontram-se sumarizadas no Anexo 2.

Na maioria dos estudos, foi identificado a intensidade do campo magnético utilizado, bem como a sua marca comercial, com destaque para o scanner de 3T da marca comercial Siemens Healthcare. O tamanho voxel adquirido foi discrepante entre estudos. Há que realçar o predomínio do voxel isotrópico em relação ao anisotrópico. Muitos autores justificaram o seu uso por reduzir o efeito da baixa resolução espacial na direção do corte para avaliar a distribuição topográfica das mudanças de IS em toda a extensão rostro caudal do LC, enquanto

o voxel anisotrópico foi utilizado na circunstância de imitar a forma cilíndrica e a orientação do LC nas extremidades rostral e caudal da estrutura, para fins diferentes.

A bobina recetora de cabeça de 32 canais foi eleita pela maioria dos estudos para investigar o LC. Os cortes foram dirigidos à estrutura em estudo, especialmente perpendicular à parede anterior do quarto ventrículo⁽⁵⁹⁾. Segundo Betts *et al.* (2017), no plano axial, o corte mais superior do LC foi definido imediatamente após o limite inferior da fossa interpeduncular ao nível do colículo inferior e o LC foi segmentado na direção dorsal para ventral no plano axial, normalmente até os cortes mais inferiores no 4º ventrículo, e anatomicamente ao nível do pedúnculo cerebelar superior⁽²⁾. Langley *et al.* (2017) e Olivieri *et al.* (2019) posicionaram os cortes perpendiculares ao contorno posterior do tronco cerebral desde a porção inferior da ponte até à parte superior do mesencéfalo, cobrindo todo o LC^(44,45). Enquanto que Chen *et al.* (2014) orientaram perpendicularmente ao contorno dorsal do tronco encefálico, na linha média, ao longo do quarto ventrículo, começando na ponte inferior (abaixo da extensão mais caudal do LC)⁽⁵⁶⁾. A orientação das seções axiais foi paralela à linha bi comissural com cobertura desde a comissura posterior até à ponte^(53,54). Priovoulos *et al.* (2018) definiram o Campo de Visão (FOV) perpendicular à ponte, cobrindo a área entre os colículos inferiores e o contorno inferior da ponte⁽⁵⁷⁾. Ao invés Trujillo *et al.* (2019) colocaram-no ortogonalmente à base do quarto ventrículo, cobrindo a área entre os colículos superiores e os pedúnculos cerebelares superiores⁽⁵⁸⁾. Onde o sinal coincide com a localização neuroanatômica do LC, as Regiões de Interesse (ROIs) foram definidas no corte axial localizado 7 mm abaixo do limite inferior do colículo inferior⁽⁵⁵⁾.

6.4.2. Identificação e principais resultados do LC

A ROI para o LC foi segmentada manualmente para aquisição de uma imagem ponderada em FLASH⁽²⁾ e uma imagem ponderada em MT⁽⁵⁸⁾, onde o contorno inferior foi definido ao nível dos pedúnculos cerebrais superiores e ao contorno superior ao nível dos colículos inferiores. Outros trabalhos optaram pela colocação manual das ROIs^(48, 51, 54, 55). Três delinearam os volumes do LC usando um método semiautomático de definição de limiar com base em limites anatómicos^(44, 49, 56). Outros três optaram pelo delineamento duma ROI individual em modo automático^(45, 50, 61).

De acordo com os resultados do LC recolhidos da análise dos artigos, revelaram que o LC era visível numa região que media 22 mm e nenhuma diferença significativa relacionada com a idade foi observada nos hemisférios de referência esquerdo e direito do LC⁽²⁾. A IS do

LC foi significativamente maior à esquerda do que à direita, em todo o eixo rostro caudal do LC. Keren *et al.* (2015) visualizaram diferenças de fixação de contraste entre as amostras, dada à assimetria do LC, por existirem diferentes deposições de TH e de NM, em que os mapas de densidade forneceram informações acerca da localização, densidade de neurónios TH e os processos que potencialmente contribuem para o contraste em RM ⁽⁴³⁾. Em contrapartida, Langley *et al.* (2017) mostraram que os centros de massa do LC, para as duas aquisições, foram encontrados virtualmente no mesmo local ⁽⁴⁴⁾.

O LC localiza-se como o ponto de maior intensidade adjacente ao quarto ventrículo nos hemisférios bilaterais e tem um contraste positivo (ou seja, maior IS para o LC do que as estruturas circundantes) ^(54,53). Não houve diferença significativa nas estimativas da CNR média e do volume do LC entre as sequências GRE-MTC-300, GRE-MTC-300-PKC e TSE ⁽⁵⁶⁾. Por outro lado, o contraste do LC foi mostrado, bem como na literatura, como sendo sensível à manipulação de desvio de frequência. A implementação do Turbo Flash de Transferência de Magnetização (MT-TFL) alcançou resolução duas vezes maior em 3T e resolução quatro vezes maior em 7T com a SNR e CNR semelhantes em comparação com o 3T TSE ⁽⁵⁷⁾. Da mesma maneira, Trujillo *et al.* (2019) expuseram que as imagens ponderadas em MT fornecem maior CR entre o LC e o tegmento pontino circundante do que as imagens de referência sem preparação de MT e as imagens NM tradicionais ⁽⁵⁸⁾.

Houve variação do tamanho do LC em indivíduos saudáveis, o que corrobora os relatórios histológicos, sugerindo que pacientes com ansiedade ou transtorno relacionado com o stress apresentaram maior tamanho do LC em comparação com os controlos, associado a pior controlo da atenção e maior excitação ⁽⁵⁰⁾. Contudo, Knudsen *et al.* (2018) observaram diferenças significativas entre os grupos nas relações LC: *pons* de RM insensível à NM. Pacientes com distúrbio comportamental do sono REM idiopático tinham proporções LC: *pons* significativamente menores em comparação com os controlos, mas não quando comparados com pacientes com PD ⁽⁶⁰⁾. O estudo de Jalles *et al.* (2017) verificou no grupo de doentes que o LC não era visível, não sendo essa diferença significativa. Relativamente à assimetria da estrutura do LC, não se detetaram diferenças relativamente à IS entre os dois grupos, embora o LC mostrou valores extremos no grupo de doentes sem diferenças significativas comparativamente ao grupo dos controlos ⁽⁴⁸⁾.

6.4.3. Limitações dos estudos

Dos estudos de RM estrutural incluídos na síntese qualitativa, encontraram-se as seguintes limitações:

- uma sequência menos eficiente que a outra (SE com menor eficácia que a GRE para delinear o LC na imagem de RM) ⁽⁵⁹⁾;
- falta de estudos sobre as diferenças relacionadas com a idade na IS que pode coincidir com a redução potencial da NM no final da vida (IS avaliada em adultos mais velhos e não na meia-idade, dado que a NM pode aumentar com a idade até à metade da idade adulta e diminuir no final da vida) ^(2,51); participantes jovens e saudáveis que potencialmente têm níveis mais baixos de ferro e NM acumulados no cérebro em comparação com indivíduos mais velhos ⁽⁵⁷⁾;
- a influência do aumento na intensidade do campo magnético e o aumento do tempo T1 (associado ao relaxamento longitudinal, pode limitar o contraste do tecido e o impacto da fixação de tecido *post-mortem*) ⁽⁴³⁾;
- a baixa resolução nas imagens ponderadas por difusão, que dificultou a avaliação da microestrutura dos núcleos das catecolaminas ⁽⁴⁶⁾;
- o tamanho reduzido da amostra, faixa etária limitada e sexo afetou a correlação entre a IS do LC e a idade ^(45,55), bem como não se conseguir verificar as alterações de NM no LC como biomarcador da progressão da PD ⁽⁵⁴⁾;
- diferenças nos efeitos de volume parcial e perfis de corte entre as aquisições. Devido às discrepâncias no volume entre as aquisições e tamanho pequeno do LC houve maior suscetibilidade a erros de registo, justamente à perda de resolução associada à transformação do espaço GRE para o espaço T1 ⁽⁴⁴⁾;
- artefactos de movimento que podem ter influenciado a qualidade da imagem, devido ao tempo de aquisição longo usado na sequência de imagem de ressonância magnética sensível à neuromelanina (NM-MRI) degradando a qualidade da imagem média ^(53,56);
- artefactos de suscetibilidade, pelo aumento de inhomogeneidade B1/B0 ⁽⁵⁰⁾;
- valores fixos para os parâmetros qMT que não permanecem constantes ao longo do envelhecimento e o cálculo do PSR também depende dos valores de T1 e, portanto, qualquer erro no mapeamento de T1 pode ter causado efeitos de volume parcial do LCR ⁽⁵⁸⁾;
- resolução espacial relativamente baixa da PET pode ter levado a uma subestimação das relações de DVR no LC ⁽⁶¹⁾;

- doentes incluídos no estudo que estavam sob antipsicóticos, sendo que estes fármacos têm capacidade de influenciar os níveis de NM e a colocação manual de ROIs, podendo estar sujeita a alguma heterogeneidade na definição anatômica das regiões cerebrais e conseqüentemente induzir a introdução de vieses nas medições efetuadas (48).

6.5. Imagem funcional de RM dirigida à conectividade funcional do LC

Por meio de co-registo *à priori*, o LC foi registado na imagem de RM estrutural para ser identificado com precisão na imagem de RM funcional. As sequências de imagem estrutural mais escolhidas pelos autores para o co-registo da localização anatômica do LC foram a TSE, SE e com maior relevo a MP-RAGE.

As características dos 22 estudos funcionais com dados sobre o LC foram sumarizadas. Dentro destes estudos, 6 reportam dados BOLD relacionados com o LC, 10 descrevem a conectividade funcional entre regiões do cérebro e o LC e 6 estudos de conectividade funcional envolveram dados do estado de repouso. Os estudos funcionais desenvolveram parâmetros de aquisição distintos, bem como a metodologia: a intensidade do campo magnético, o tamanho do voxel adquirido e a bobina utilizada.

6.5.1. Parâmetros de aquisição e metodologia

Para a aquisição de imagens de RM funcional foi, comumente, utilizada a sequência de pulso gradiente echo (GRE EPI), para estudar o sinal BOLD, assim como a sequência EPI e Multi-eco EPI. Tal como nos estudos de RM estrutural, foi identificado a intensidade do campo magnético utilizado e a sua marca comercial, com igual destaque para o scanner de 3T da marca comercial Siemens Healthcare. A bobina recetora de cabeça de 32 canais foi eleita pela maioria dos estudos para examinar o LC. O tamanho voxel adquirido foi discrepante entre estudos, tal como justificado nos estudos de RM estrutural.

6.5.2. Variáveis investigadas

A maioria dos estudos de fMRI do LC investigaram variáveis qualitativas, incluindo o comportamento/tarefa atencional, dilatação/resposta pupilar e o estado de repouso. Outros estudos avaliaram o impacto do estímulo visual sob excitação, do estímulo da temperatura e a analgesia.

6.5.3. Dados BOLD relacionados com o LC

Considerando relatórios anteriores, Krebs *et al.* (2018) sugeriram que o LC codifica a saliência relativa de um evento, uma vez que mostraram que prioridade a novos estímulos atribuída pelo LC pode ser dependente do contexto, quando comparados a eventos infrequentes e requisitos motores⁽⁷⁴⁾.

A pupilometria em conjunto com a fMRI apresentaram uma relação entre o diâmetro da pupila e a atividade BOLD do LC, localizado por meio da imagem estrutural sensível à NM e de um atlas do LC. Murphy *et al.* (2014) destacaram o potencial de utilização do diâmetro da pupila para compreender o papel do sistema LC-NE na cognição humana, comprovando a modulação fásica pela relevância do estímulo⁽⁶⁹⁾. Elman *et al.* (2017) estudaram as diferenças na dilatação da pupila, do qual refletiram a capacidade de modular a atividade do LC, mostrando estar relacionadas com a disfunção do LC que, provavelmente, resulta em interrupções nos modos de atividade tónica e fásica⁽⁷²⁾. À sua semelhança, Naegeli *et al.* (2018) viram que o aumento da atividade fásica do LC está relacionada ao aumento do piscar de olhos e a respostas autónomas de ruídos altos em indivíduos com PTSD. Este estudo apoia o aumento da atividade do sistema LC-NE nos sintomas de hiperexcitação do PTSD que pode surgir de um sistema de alerta/orientação hiperativo no qual os processos relacionados à atenção e preparação motora são modulados por influências noradrenérgicas fásicas atipicamente altas originadas no LC⁽⁷⁹⁾.

A ideia de que a atividade do LC ajuda a otimizar a seleção e a formação de memórias adaptativas foi defendida por Clewett *et al.* (2018), indicando que os distúrbios inerentes à excitação, caracterizados pela formação de memórias mal adaptativas sob ameaça (por exemplo, PTSD) ou incapacidade para focar a atenção (por exemplo, TDAH), relacionam-se com a alteração da função do sistema LC-NE⁽⁷³⁾. Das avaliações das interações psicofisiológicas em várias áreas cerebrais, del Cerro *et al.* (2020) concluíram que durante o desempenho de uma determinada tarefa a conectividade funcional do LC era reduzida em pacientes com TDM tardio, contrariamente a populações de indivíduos idosos com alterações cognitivas⁽⁸³⁾.

6.5.4. Conectividade funcional entre regiões do cérebro e o LC

Um estudo funcional utilizou a dilatação pupilar como um índice de esforço atencional e comprovou que, apesar das diferenças individuais, a ativação do LC correlacionada às mudanças pupilares é sistematicamente modulada pela carga cognitiva, em que o diâmetro da pupila aumentou com o desempenho gradual da tarefa, refletindo o aumento do esforço mental

⁽⁶⁸⁾. Em concordância, DiNuzzo *et al.* (2019) sugeriram que a interrupção da resposta pupilar constitui um marcador precoce do declínio cognitivo em que as interrupções das respostas pupilares foram associadas à neurodegeneração tonal, como na PD e AD ⁽⁶⁶⁾. Ainda assim, o estudo de Zhang *et al.* (2016) sugeriu que as conectividades compartilhadas entre o LC e VTA / SNpc refletem as vias metabólicas comuns aos mecanismos de sinalização da participação da NE e da DA, na compreensão da fisiopatologia da AD, PD e outras condições degenerativas que envolvem os sistemas catecolaminérgicos ⁽⁶²⁾. A neuroimagem forneceu evidências de uma relação entre a atividade noradrenérgica e a carga de trabalho mental ou intensidade de atenção no domínio da cognição musical. Endestad *et al.* (2020) encontraram, ainda, a atividade relacionada com o esforço na parte superior do LC e, da mesma forma que a pupila, a escuta e a imaginação envolveram menos a rede LC-NE do que a condição motora ⁽⁷⁸⁾.

Xuan *et al.* (2016) revelaram que o controlo da atenção é efetuado por meio de relações corticosubcorticais complexas subjacentes ao estado de alerta, orientação e controlo executivo e suas interações ⁽⁸⁰⁾. Com dados de fMRI, Walz *et al.* (2013) encontraram fortes evidências de que as conexões entre o tronco cerebral e as regiões corticais são recíprocas e eficazes, apoiando 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 ⁽⁷⁶⁾. No entanto, mostrou-se que a reorientação da atenção e da cognição social integra uma rede frontoparietal e o LC nas respostas motoras, independentemente do tipo de estímulo ⁽⁷⁷⁾. Sabendo que a excitação em adultos mais velhos aumenta o potencial de distração de estímulos não salientes, no estudo de Lee *et al.* (2018) os adultos mais velhos mostraram um declínio na conectividade funcional do LC com as redes frontoparietais que coordenam a seletividade atencional, isto é, a excitação aumentou o processamento de estímulos salientes e diminuiu o processamento de estímulos não salientes para adultos mais jovens ⁽⁶⁷⁾. Brooks *et al.* (2017) apoiaram o princípio de que a atenção na analgesia recruta um sistema de controlo de dor descendente [Cinza periaquedutal - medula ventromedial rostral (PAG-RVM) / LC], uma vez que a analgesia envolve estruturas específicas do tronco encefálico, mais especificamente as áreas do prosencéfalo, onde se inclui a ínsula posterior, que interpretam a intensidade da dor ⁽⁷⁵⁾. Por fim, Neufang *et al.* (2015) sugeriram 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, bem como nas regiões frontoparietais do controlo executivo ⁽⁸¹⁾.

6.5.5. Conectividade funcional em estado de repouso

Os agentes psicofarmacológicos alteram a atividade de repouso local e global dentro das respectivas vias neuroanatômicas em indivíduos saudáveis, o que pode ajudar na interpretação de dados em populações psiquiátricas. Metzger *et al.* (2016) analisaram a influência do MPH na redução da conectividade positiva entre LC e o cerebelo e induziu conectividade positiva entre LC e o hipocampo direito⁽⁶⁴⁾. Os resultados de Kline *et al.* (2016) ajudaram a compreender o papel da sinalização catecolaminérgica no TDAH e na PD e forneceram *insights* sobre os mecanismos terapêuticos de MPH no tratamento de condições clínicas que implicam disfunção catecolaminérgica⁽⁶⁵⁾. No entanto, as alterações da rs-FC estudadas, após a administração de cetamina na via noradrenérgica, contribuíram para a compreensão do efeito antidepressivo da cetamina ao nível do sistema LC-NE, apoiando os modos de ação nas redes que atendem à regulação da excitação na depressão⁽⁶³⁾. Estes resultados são compatíveis com os efeitos propostos da regulação da atenção pela cetamina, uma vez que a mudança da rs-FC observada corresponde à rede de atenção associada.

Ao aplicar a pupilometria em simultâneo com a fMRI durante o estado de repouso, Breeden *et al.* (2017) observaram que os indivíduos menos propensos à distração têm uma coordenação intrínseca mais estreita entre áreas específicas do cérebro e sistemas autónomos, o que pode possibilitar mudanças autónomas adaptativas em resposta a sinais ambientais salientes, sugerindo que a incorporação de índices autónomos em estudos do estado de repouso deve ser útil na pesquisa de biomarcadores para distúrbios neurológicos e psiquiátricos⁽⁷⁰⁾. Os padrões que correlacionam a pupila com os mapas de ativação, durante um estímulo visual, revelaram uma sobreposição substancial, sugerindo uma ligação entre o comportamento, conforme indexado pelo diâmetro da pupila, e as oscilações BOLD do estado de repouso⁽⁷¹⁾. Além disso, Lee *et al.* (2020) repararam que a redução das interações entre LC e a rede de saliência prejudica a capacidade de priorizar a importância dos eventos de entrada e, por sua vez, a rede de saliência falha em iniciar a comutação de rede que promoveria um processamento de atenção adicional. Uma falha crónica de conexão funcional entre LC e rede de saliência pode limitar os recursos de atenção e controlo executivo dos adultos mais velhos⁽⁸²⁾.

6.5.6. Limitações dos estudos

Dos estudos de RM funcional incluídos na síntese qualitativa, encontraram-se as seguintes limitações:

- tamanho pequeno do LC, a variação intersujeitos no registo de um modelo comum pode ter afetado os resultados ⁽⁶²⁾ e a sua extensão espacial pode não ser visualizada usando um sistema de RM de 3T, devido aos efeitos de volume parcial ⁽⁷⁹⁾;
- efeitos dos medicamentos antidepressivos precisavam de ser comprovados num grupo de pacientes crónicos, para conduzir a uma resposta mais diferenciada do que a observada na amostra saudável ⁽⁶³⁾;
- no estudo de Naegeli *et al.* (2018) o uso de medicamentos antidepressivos em alguns participantes com PTSD pode ter reduzido a diferença observada entre os grupos ⁽⁷⁹⁾;
- amostra de voluntários do sexo masculino saudáveis foi utilizada para evitar variações hormonais relacionadas ao ciclo menstrual e seu impacto na atividade neural, contudo limitou a amostra de voluntários do sexo feminino ⁽⁶⁴⁾;
- pré-processamento de pupilometria, dados de fMRI, correção de ruído fisiológico (por exemplo, respiratório e cardíaco) e limiares de significância estatística ^(66,73);
- especificidade anatómica limitada por uma menor SNR, constituindo uma consequência direta da fMRI de alta resolução ⁽⁷⁴⁾;
- registo assíncrono dos diâmetros pupilares e da atividade BOLD, afetou a modelagem precisa da relação entre a resposta pupilar e a atividade do LC ⁽⁶⁸⁾;
- sinal do LC extraído abrangue inerentemente outros sinais de regiões vizinhas dentro do tronco cerebral ⁽⁸²⁾;
- amostras de controlo pequenas em ambas as experiências, especialmente no estudo de fMRI, sendo os presentes resultados indicativos em vez de conclusivos ⁽⁷⁸⁾.

7. Discussão

Uma variedade de estudos estruturais e funcionais localizaram e mediram o LC. Aqui resumo os principais resultados e algumas diferenças nas abordagens metodológicas. Finalmente, concluo com recomendações para otimizar a confiabilidade e validade de estudos futuros da imagem do LC.

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 ⁽¹⁴⁾.

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.

7.1. 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 ⁽⁴³⁾; que os centros de massa do LC para duas aquisições foram encontrados virtualmente no mesmo local ⁽⁴⁴⁾; que não houve diferenças significativas relativamente à idade, sexo ou anos de escolaridade entre grupos ⁽⁵⁴⁾; que não houve diferença significativa nas estimativas da CNR média e do volume do LC entre as sequências GRE e TSE ⁽⁵⁶⁾; que o contraste do LC é sensível à manipulação de desvio de frequência ⁽⁵⁷⁾; que as imagens ponderadas em MT fornecem maior CR entre o LC e o tegmento pontino circundante ⁽⁵⁸⁾; que houve variação do tamanho do LC em indivíduos saudáveis ⁽⁵⁰⁾ e diferenças significativas entre os grupos nas relações LC: *pons* de RM insensível à NM ⁽⁶⁰⁾.

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 ^(48,51). 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 ⁽⁴⁴⁾.

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 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 ⁽⁵⁸⁾. Na imagem estrutural viu-se que as sequências de imagem FLASH, FSE ou TSE e 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 ⁽⁴³⁾. 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 ⁽⁸⁾.

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 qMT para obter mapas paramétricos quantitativos reproduziram-se informações anatómicas mais detalhadas do que abordagens da ROI. Isso é relevante para o estudo do LC dada sua distribuição topográfica ⁽⁵⁸⁾. 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 MTC sem comprometer a sensibilidade ao contraste, para superar a SNR baixa associada à alta resolução

espacial necessária para a imagem do LC ⁽⁵⁶⁾. 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 ⁽⁵⁵⁾.

A aplicação de uma sequência 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) ⁽⁵⁷⁾.

As medições do LC *in vivo* foram relacionadas à psicopatologia comum, numa gama de distúrbios neurológicos e psiquiátricos ⁽⁵⁰⁾. 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⁾.

7.2. 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 ⁽⁷⁴⁾; existe uma relação entre o diâmetro da pupila e a atividade BOLD do LC ⁽⁶⁹⁾; as diferenças na dilatação da pupila estavam relacionadas com a disfunção do LC, resultantes das interrupções nos modos de atividade tónica e fásica ⁽⁷²⁾; o aumento da atividade fásica do LC está relacionada ao aumento do piscar de olhos, apoiando o aumento da atividade do sistema LC-NE nos sintomas de hiperexcitação do PTSD ⁽⁷⁹⁾; a incapacidade para focar a atenção (por exemplo, TDAH) relaciona-se com a alteração da função do sistema LC-NE ⁽⁷³⁾; durante o desempenho de uma determinada tarefa a conectividade

funcional do LC era reduzida em pacientes com TDM tardio, contrariamente a populações de indivíduos idosos com alterações cognitivas ⁽⁸³⁾.

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 ⁽⁶⁶⁾. 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 ⁽⁶⁸⁾. 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 ⁽⁷¹⁾. 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 ⁽⁶²⁾.

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 ⁽⁶⁸⁾; que a interrupção da resposta pupilar constitui um marcador precoce do declínio cognitivo associado à neurodegeneração tonal, como na PD e AD ⁽⁶⁶⁾; que as conectividades compartilhadas entre o LC e VTA / SNpc refletem as vias metabólicas comuns aos mecanismos de sinalização da participação da NE e da DA, na compreensão da fisiopatologia da AD, PD ⁽⁶²⁾; uma relação entre a atividade noradrenérgica e intensidade de atenção no domínio da cognição musical ⁽⁷⁸⁾; que o controlo da atenção é efetuado por meio de relações corticosubcorticais complexas subjacentes ao estado de alerta, orientação e controlo executivo ⁽⁸⁰⁾; 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 ⁽⁷⁶⁾; que a reorientação da atenção e da cognição social integra uma rede frontoparietal e o LC nas respostas motoras ⁽⁷⁷⁾; que os adultos mais velhos mostraram um declínio na conectividade funcional do LC com as redes frontoparietais que coordenam a seletividade atencional ⁽⁶⁷⁾; que a atenção na analgesia recruta um sistema de controlo de dor descendente PAG-RVM/LC ⁽⁷⁵⁾; 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 ^(75, 81).

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 ⁽⁶⁴⁾; os mecanismos terapêuticos de MPH no tratamento de condições clínicas que implicam disfunção catecolaminérgica ⁽⁶⁵⁾; 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 ⁽⁶³⁾; 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 ⁽⁷⁰⁾; 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 ⁽⁷¹⁾; 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 ⁽⁸²⁾.

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 ⁽⁸⁰⁾. 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.

7.3. Conclusões

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) ⁽⁴⁶⁾; maior suscetibilidade a erros de registo pelo tamanho pequeno do LC ⁽⁴⁴⁾; recrutamento de familiares dos indivíduos com PD que constituíram o grupo de controlo ⁽⁵³⁾; a combinação selecionada dos parâmetros de aquisição α , TR e TE ⁽⁵⁹⁾; 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.

8. 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.

9. 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 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.

10. Referências bibliográficas

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. Machado ABM. *Neuroanatomia Funcional.* 2nd ed. Atheneu Editora; 2000.
4. Barnes, Charles; O. P. *Neurobiology of the Locus Coeruleus* [Internet]. 1st Editio. Elsevier Science; 1991. Available from: <https://www.elsevier.com/books/neurobiology-of-the-locus-coeruleus/barnes/978-0-444-81394-7>
5. Manuila, L.; Lewalle, P; Manuila A. *Dicionário Médico.* 3ª Edição. Climepsi Editores; 2003.
6. Schuenke, Michael; Schulte, Erik; Schumacher, Udo; Stefan C. *Head, Neck, and Neuroanatomy (THIEME Atlas of Anatomy).* 2nd New ed. New York, United States: Thieme Medical Publishers Inc; 2016.
7. 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>
8. 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.
9. 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.
10. Bari BA, Chokshi V, Schmidt K. Locus coeruleus-norepinephrine: Basic functions and insights into Parkinson’s disease. *Neural Regen Res.* 2020;15(6):1006–13.
11. Rho HJ, Kim JH, Lee SH. Function of selective neuromodulatory projections in the

- mammalian cerebral cortex: Comparison between cholinergic and noradrenergic systems. *Front Neural Circuits*. 2018;12(June):1–13.
12. Costa ASV da. Neurotransmissores e Drogas: Alterações e implicações clínicas. *Trab Conclusão curso* [Internet]. 2015;Universida:57. Available from: https://bdigital.ufp.pt/bitstream/10284/4827/1/PPG_21587.pdf
 13. Murray, Robert K.; Granner, Daryl K.; Mayes, Peter A.; Rodwell VW. *Harper's Illustrated Biochemistry, Twenty-Sixth Edition*. The McGraw-Hill Companies; 2003.
 14. 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.
 15. Mather, Mara; Harley CW. The Locus Coeruleus: Essential for Maintaining Cognitive Function and the Aging Brain. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
 16. Kumar, Vinay; Cotran, Ramzi S.; Robbins SL. *Robbins Basic Pathology - 7th edition*. 7th editio. WB Saunders Company; 2002.
 17. Cao S, Fisher DW, Yu T, Dong H. The link between chronic pain and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16(1):1–11.
 18. Márquez, Freddie; Yassa MA. Neuroimaging Biomarkers for Alzheimer's Disease. *Mol Neurodegener*. 2019;5:1–14.
 19. Rabbito, Alessandro; Dulewicz, Maciej; Kulczynska-Przybik, Agnieszka; Mroczko B. Biochemical Markers in Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;1–11.
 20. Zorec R, Parpura V, Vardjan N, Verkhatsky A. Astrocytic face of Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* [Internet]. 2017;322:250–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2016.05.021>
 21. Ehrenberg AJ, Khatun A, Coomans E, Betts MJ, Capraro F, Thijssen EH, et al. Relevance of biomarkers across different neurodegenerative. *Alzheimer's Res Ther*. 2020;12(1):1–11.
 22. Chia SJ, Tan E, Chao Y. Historical Perspective : Models of Parkinson's Disease. 2020;1–14.
 23. Bandres-Ciga S, Diez-Fairen M, Kim JJ, Singleton AB. Genetics of Parkinson's

- disease: An introspection of its journey towards precision medicine. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2020;137(January):104782. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104782>
24. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *npj Park Dis* [Internet]. 2018;4(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41531-018-0047-3>
 25. Wang Z, Luo XG, Gao C. Utility of susceptibility-weighted imaging in Parkinson's disease and atypical Parkinsonian disorders. *Transl Neurodegener* [Internet]. 2016;5(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40035-016-0064-2>
 26. Kelberman M, Keilholz S, Weinshenker D. What's That (Blue) Spot on my MRI? Multimodal Neuroimaging of the Locus Coeruleus in Neurodegenerative Disease. *Front Neurosci*. 2020;14(October):1–17.
 27. Strang, Kevin T.; Raff, Hershel; Widmaier EP. *Vander's Human Physiology - The Mechanisms of Body Function*. 10th ed. New York: Mcgraw-Hill; 2006. 262 p.
 28. Fu D, Weber C, Yang G, Kerzel M, Nan W, Barros P, et al. What Can Computational Models Learn From Human Selective Attention? A Review From an Audiovisual Unimodal and Crossmodal Perspective. *Front Integr Neurosci*. 2020;14(February):1–18.
 29. Dahl MJ, Mather M, Sander MC, Werkle-Bergner M. Noradrenergic responsiveness supports selective attention across the adult lifespan. *J Neurosci*. 2020;40(22):4372–90.
 30. Rienäcker F, Van Gerven PWM, Jacobs HIL, Eck J, Van Heugten CM, Guerreiro MJS. The Neural Correlates of Visual and Auditory Cross-Modal Selective Attention in Aging. *Front Aging Neurosci*. 2020;12(November):1–11.
 31. Borodovitsyna O, Flamini M, Chandler D. Noradrenergic Modulation of Cognition in Health and Disease. *Neural Plast*. 2017;2017(Lc):57–9.
 32. Ross JA, Van Bockstaele EJ. The Locus Coeruleus- Norepinephrine System in Stress and Arousal: Unraveling Historical, Current, and Future Perspectives. *Front Psychiatry*. 2021;11(January):1–23.
 33. Mather, Mara; Clewett, David; Sakaki, Michiko; Harley CW. Norepinephrine ignites

- local hot spots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Physiol Behav.* 2017;176(3):139–48.
34. 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.
 35. Unsworth N, Robison MK. A locus coeruleus-norepinephrine account of individual differences in working memory capacity and attention control. *Psychon Bull Rev.* 2017;24(4):1282–311.
 36. Ai, Tao; Morelli, John N; Hu, Xuemei; Hao, Dapeng; Goerner, Frank L; Ager, Bryan; Runge VM. A historical overview of magnetic resonance imaging, focusing on technological innovations. *Invest Radiol.* 2012;
 37. Jahng G-H, Park S, Ryu C-W, Cho Z-H. Magnetic Resonance Imaging: Historical Overview, Technical Developments, and Clinical Applications. *Prog Med Phys.* 2020;31(3):35–53.
 38. Guimarães, João Pedro de Oliveira Falcão Teixeira; Ferreira, Hugo Alexandre; Brouwer R. BOLD signal properties in brain functioning throughout adolescence: a longitudinal resting-state fMRI study. 2017; Available from: <http://hdl.handle.net/10451/27384>
 39. Scarabino, T.; Rotondo, S. Giovanni; Salvolini, U.; Salle, Di; Duvernoy, H.; Rabischong P. Atlas of morphology and functional anatomy of the brain. *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. Springer Berlin Heidelberg; 2003.
 40. Glover GH. Overview of functional magnetic resonance imaging. *Neurosurg Clin N Am.* 2011;22(2):133–9.
 41. Queirós, Gabriela Coelho de Pinho; Tavares JMRS. Análise Computacional de Imagens de Ressonância Magnética Funcional. *Fac Eng da Univ do Porto.* 2011;
 42. 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.
 43. 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.
44. 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.
 45. Olivieri P, Lagarde J, Lehericy S, Valabrègue R, Michel A, Macé P, et al. Early alteration of the locus coeruleus in phenotypic variants of Alzheimer’s disease. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019 Jul 1;6(7):1345–51.
 46. 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.
 47. Liu KY, Acosta-Cabronero J, Cardenas-Blanco A, Loane C, Berry AJ, Betts MJ, et al. In vivo visualization of age-related differences in the locus coeruleus. *Neurobiol Aging.* 2019 Feb 1;74:101–11.
 48. Maria Abecasis Jalles C. Alterações imagiológicas em doentes com primeiro episódio psicótico.
 49. Ye R, Rua C, O’Callaghan C, Jones PS, Hezemans FH, Kaalund SS, et al. An in vivo probabilistic atlas of the human locus coeruleus at ultra-high field. *Neuroimage.* 2021 Jan 15;225.
 50. 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.
 51. 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).
 52. Betts MJ, Cardenas-Blanco A, Kanowski M, Spottke A, Teipel SJ, Kilimann I, et al. Locus coeruleus MRI contrast is reduced in Alzheimer’s disease dementia and correlates with CSF A β levels. *Alzheimer’s Dement Diagnosis, Assess Dis Monit.* 2019 Dec 1;11:281–5.
 53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Watanabe T, Tan Z, Wang X, Martinez-Hernandez A, Frahm J. Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons. *Brain Struct Funct*. 2019;
60. 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.
61. Ulke C, Rullmann M, Huang J, Luthardt J, Becker GA, Patt M, et al. Adult attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with reduced norepinephrine transporter availability in right attention networks: a (S,S)-O-[11C]methylreboxetine positron emission tomography study. *Transl Psychiatry*. 2019 Dec 1;9(1).
62. 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.
63. 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.
64. 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).
65. 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.
66. 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.
67. 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.
68. 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).
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Elman JA, Panizzon MS, Hagler DJ, Eyster 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.

73. 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.
74. Krebs RM, Park HRP, Bombeke K, Boehler CN. Modulation of locus coeruleus activity by novel oddball stimuli. *Brain Imaging Behav*. 2018 Apr 1;12(2):577–84.
75. Brooks JCW, Davies WE, Pickering AE. Resolving the brainstem contributions to attentional analgesia. *J Neurosci*. 2017 Mar 1;37(9):2279–91.
76. 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.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. 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.

Anexo 1 - Artigos excluídos.

Título	Autores	Base de Dados	Objetivo de Estudo	Justificação de Exclusão
Towards response success prediction: An integrative approach using high-resolution fMRI and autonomic indices	Köhler, S.; Schumann, A.; de la Cruz, F. <i>et al.</i> 2018	Neuropsychologia a 8/11/2020	Investigar os índices de inibição de resposta bem e malsucedida, prestando atenção especial à interação entre <i>Locus Coeruleus</i> (LC), área tegmental ventral (VTA) / substância nigra (SN) e, mais importante, marcadores periféricos.	Este trabalho faz referência ao envolvimento potencial dos sistemas dopaminérgicos do mesencéfalo durante o processamento de erros com apoio à fMRI. No entanto, não alude à identificação, medidas e características do LC, nem ao processo cognitivo atenção.
Distributed effects of methylphenidate on the network structure of the resting brain: A connectomic pattern classification analysis	Sripada, C.; Kessler, D.; Welsh, R. <i>et al.</i> 2013	NeuroImage a 9/11/2021	Investigar os efeitos potenciais do metilfenidato distribuídos na arquitetura da rede intrínseca do cérebro, acoplaram a imagem do estado de repouso com a classificação de padrões multivariados.	Este trabalho faz referência aos efeitos potenciais do metilfenidato distribuídos na arquitetura da rede intrínseca do cérebro, com apoio à fMRI, acoplaram a imagem do estado de repouso com a classificação de padrões multivariados. No entanto, não alude à identificação, medidas e características do LC.
Altered brainstem responses to modafinil in schizophrenia: Implications for adjunctive treatment of cognition	Minzenberg, M.; Yoon, J.; Soosman, S.; Carter, C. <i>et al.</i> 2018	Translational Psychiatry a 10/11/2020	Testar os efeitos modulatórios do modafinil no LC, VTA e redes corticais durante o desempenho cognitivo na esquizofrenia, integrando modelos neurobiológicos celulares e de nível de sistema.	Este trabalho faz referência aos efeitos modulatórios do modafinil no LC, VTA e redes corticais durante o desempenho cognitivo na esquizofrenia, integrando modelos neurobiológicos celulares e de nível de sistema. No entanto, não alude às medidas e características do LC, nem ao processo cognitivo atenção.
BOLD differences normally attributed to inhibitory control predict symptoms, not task-directed inhibitory control in ADHD	Chevrier, A. e Schachar, R. <i>et al.</i> 2020	Journal of Neurodevelopmental Disorders a 10/11/2020	Testar a hipótese alternativa de que as diferenças BOLD (dependente do nível de oxigênio no sangue) podem refletir os mesmos recursos de processamento neural normalmente usados para o controle inibitório direcionado por tarefas, no sentido de gerenciar ativamente o comportamento sintomático.	Este trabalho faz referência de como as diferenças BOLD (dependente do nível de oxigênio no sangue) podem refletir os mesmos recursos de processamento neural normalmente usados para o controle inibitório direcionado por tarefas, no sentido de gerenciar ativamente o comportamento sintomático. No entanto, não alude às medidas e características do LC.
The TRACK-PD study: protocol of a longitudinal ultra-high field imaging study in Parkinson's disease	Wolters, A.; Heijmans, M.; Michéls, S. <i>et al.</i> 2020	BMC Neurology a 10/11/2020	Compreender melhor a PD e desenvolver novos biomarcadores para a progressão da doença que podem ajudar no desenvolvimento de novas terapias.	Este trabalho objetiva compreender melhor a PD e desenvolver novos biomarcadores para a progressão da doença que podem ajudar no desenvolvimento de novas terapias. No entanto, é um estudo longitudinal observacional em uma coorte de 130 pacientes com 60 controles saudáveis que serão submetidos a uma ressonância magnética de 7 T do cérebro que será realizada no início do estudo e repetida após 2 e 4 anos.
Influence of attention focus on neural activity in the human spinal cord during thermal sensory stimulation	Stroman, P.; Coe, B. e Munoz, D. <i>et al.</i> 2011	Magnetic Resonance Imaging a 11/11/2020	Determinar a influência do "estado de atenção" na atividade desencadeada pelo resfriamento da mão, distinto de outros efeitos relacionados à tarefa, como respostas motoras e visuais.	Este trabalho faz referência ao "estado de atenção" na atividade desencadeada pelo resfriamento da mão, distinto de outros efeitos relacionados à tarefa, como respostas motoras e visuais. No entanto, não alude à localização, medidas e características do LC.
Cognitive-behavioral therapy effects on alerting network activity and effective connectivity in panic disorder	Neufang, S.; Geiger, M.; Homola, G. <i>et al.</i> 2019	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience a 19/11/2020	Investigar a função da rede neural do sistema de alerta (1) contrastando pacientes com DP e controles saudáveis, (2) como uma função da sensibilidade à ansiedade, constituindo uma medida dimensional da ansiedade relacionada ao pânico e (3) como um possível correlato dinâmico da resposta ao tratamento.	Este trabalho faz referência à função da rede neural do sistema de alerta contrastando pacientes com DP e controles saudáveis. No entanto, não alude à identificação, medidas e características do LC, nem em concreto à fMRI, como referido no resumo.
Brainstem abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder support high accuracy individual diagnostic classification	Johnston, B.; Mwangi, B.; Matthews, K. <i>et al.</i> 2014	Human Brain Mapping a 25/11/2020	Descrever as previsões de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) usando seqüências cerebrais ponderadas T1 estruturais.	Este trabalho descreve previsões de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) usando seqüências cerebrais ponderadas T1 estruturais. No entanto, não alude à identificação, medidas e características do LC, nem relaciona com a atenção.
Task context load induces reactive cognitive control: An fMRI study on cortical and brain stem activity	Mäki-Marttunen, V.; Hagen, T. e Espeseth, T. <i>et al.</i> 2019	Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience A 29/11/2020	Estudar a manipulação de carga no contexto de tarefa na indução comportamento reativo em adultos saudáveis e se influenciam a dinâmica da atividade cerebral em áreas de controle cognitivo, investigando se o VTA / SN e LC estão envolvidos no processamento de contexto e manipulação de carga e comparar indivíduos com diferentes padrões de proatividade em termos de perfis de atividade comportamental, cortical e de tronco encefálico sob carga baixa e alta.	Este trabalho faz referência à manipulação de carga no contexto de tarefa na indução do comportamento reativo em adultos saudáveis com influência na dinâmica da atividade cerebral em áreas de controle cognitivo. No entanto, não alude à identificação, medidas e características do LC, nem o relaciona com a atenção.
Picture novelty attenuates semantic interference and modulates concomitant neural activity in the anterior cingulate cortex and the <i>Locus Coeruleus</i>	Krebs, R.; Fias, W.; Achten, E. e Boehler, C. 2013	NeuroImage a 29/11/2020	Explorar as bases neurais de influências no processamento de interferência, através da análise de fMRI focada na região primária associada ao processamento de conflito.	Este trabalho faz referência à influência do processamento de interferência nas bases neurais através da análise de fMRI focada na região primária associada ao processamento de conflito. No entanto, não alude à identificação, medidas e características do LC, nem o relaciona com a atenção.
Curvilinear <i>Locus Coeruleus</i> functional connectivity trajectories over the adult lifespan: a 7T MRI study	Jacobs, H.; Müller-Ehrenberg, L.; Prievooulos, N. e Roebroek, A. <i>et al.</i> 2018	Neurobiology of Aging a 29/11/2020	Examinar as associações de idade da conectividade funcional entre o LC e o córtex ou a rede central isodendrítica na ressonância magnética 7T de campo ultra-alto, fornecendo quatro vezes a melhor resolução na ressonância magnética 3T.	Este trabalho examina as associações de idade da conectividade funcional entre o LC e o córtex ou a rede central. No entanto, não alude às medidas do LC, nem o relaciona com a atenção.
Relevance of parahippocampal- <i>Locus Coeruleus</i> connectivity to memory in early dementia		Neurobiology of Aging a 29/11/2020	Examinar a conectividade funcional em estado de repouso do LC, investigando a disfunção da memória precoce.	Este trabalho conectividade funcional em estado de repouso do LC, investigando a disfunção da memória precoce. No entanto, sendo um estudo funcional de RM não alude às medidas do LC, nem o relaciona com o processo cognitivo atenção.
Functional connectivity and network analysis of midbrain and brainstem nuclei	Bär, K.; De la Cruz, F.; Schumann, A. <i>et al.</i> 2016	NeuroImage a 29/11/2020	Elucidar padrões de conectividade funcional e organização de rede entre regiões corticais / subcorticais e núcleos do mesencéfalo / tronco cerebral.	Este faz referência a padrões de conectividade funcional e organização de rede entre regiões corticais / subcorticais e núcleos do mesencéfalo / tronco cerebral. No entanto, sendo um estudo funcional de RM não alude às medidas do LC, nem o relaciona com o processo cognitivo atenção.
In vivo mapping of brainstem nuclei functional connectivity disruption in Alzheimer's disease	Serra, L.; D'Amelio, M.; Di Domenico, C. <i>et al.</i> 2018	Neurobiology of Aging a 29/11/2020	Avaliar aqui as mudanças de conectividade funcional no <i>Locus Coeruleus</i> (LC) e na área tegmental ventral (VTA) de pacientes com AD.	Este estudo concentrou-se em protocolos de imagem na área tegmental ventral. Desta forma, dificultaram a visualização do LC, isolando-o e não encontraram indícios de desconexão do LC, pelo seu tamanho, não existindo demais resultados deste núcleo neste estudo o relacionassem com a atenção, nomeadamente através das RM funcional. No entanto, sendo um estudo funcional de RM não alude às medidas do LC, nem o relaciona com o processo cognitivo atenção.
From relief to surprise: Dual control of epistemic curiosity in the human brain	Ligneul, Romain; Mermillod, Martial e Tiffany Morisseau, Tiffany. 2018	NeuroImage a 01/12/2020	Usar um teste de trivialidades estocástico de duas etapas projetado para induzir e manipular os níveis de curiosidade em 22 participantes submetidos a fMRI.	Este estudo faz referência a um teste de trivialidades estocástico projetado para induzir e manipular os níveis de curiosidade em participantes submetidos a fMRI. No entanto, sendo um estudo funcional de RM não alude às medidas do LC, nem o relaciona com o processo cognitivo atenção. A informação relevante ao LC é extraída de outros estudos e não pertence aos resultados obtidos neste trabalho.
The eye as a window to the listening brain: Neural correlates of pupil size as a measure of cognitive listening load	Zekveld, Adriana A.; Heskensfeld, Dirk J.; Johnsrude, Ingrid S. <i>et al.</i> 2014	NeuroImage a 02/12/2020	Usar a RM funcional (fMRI) para identificar conectividades neurais da dilatação da pupila durante um esforço auditivo.	Este estudo faz referência às conectividades neurais da dilatação da pupila durante um esforço auditivo. No entanto, devido à baixa resolução espacial de fMRI adotada, em concreto, para a essência deste estudo, não encontramos relação entre o pico de dilatação pupilar e a ativação no LC em regiões próximas, dado que não alude às medidas do LC, nem o relaciona com o processo cognitivo atenção.
Dynamic behavior of the <i>Locus Coeruleus</i> during arousal-related memory processing in a multi-modal 7T fMRI paradigm	Jacobs, Heidi IL; Prievooulos, Nikos; Poser, Benedikt A <i>et al.</i> 2020	eLife a 03/12/2020	Abordar a contribuição do LC durante o processamento da memória associada à excitação por meio de uma combinação única de métodos de imagem LC.	Este estudo faz referência à contribuição do LC durante o processamento da memória associada à excitação por meio de uma combinação única de métodos de imagem LC. No entanto, o presente estudo demonstra apenas o papel do LC no processamento da memória, dado que não alude às medidas do LC, nem o relaciona com o processo cognitivo atenção é excluído.

Anexo 2 – Tabela que sumariza as sequências utilizadas e variáveis investigadas.

Nº	Título	Sequência utilizada pelos autores	Variáveis investigadas
1	Magnetic resonance imaging of noradrenergic neurons	2D FLASH com pulso de preparação de Magnetização Transversal (MT)	R1, R2 e MTR
2	<i>In vivo</i> MRI assessment of the human locus coeruleus along its rostrocaudal extent in young and older adults	FLASH ponderada em T1 e MP-RAGE ponderada em T1	Neuromelanina
3	Histologic validation of <i>Locus Coeruleus</i> MRI contrast in post-mortem tissue	RARE.INV	Neuromelanina e Tirosina-Hidroxilase (TH)
4	Characterization of age-related microstructural changes in <i>Locus Coeruleus</i> and substantia nigra <i>Pars Compacta</i> .	MP-RAGE (Imagem DTI)	Índice de difusão de ruído
5	Early alteration of the <i>locus coeruleus</i> in phenotypic variants of Alzheimer's disease	3D MP-RAGE, TSE ponderada em T1 e FLAIR	Intensidade de sinal do LC
6	Reproducibility of locus coeruleus and substantia nigra imaging with neuromelanin sensitive MRI	2D GRE com pulso de preparação de MT e MP-RAGE	Neuromelanina
7	Mild cognitive impairment in de novo Parkinson's disease: A neuromelanin MRI study in <i>Locus Coeruleus</i>	Spin Echo (SE) ponderada em T1, FLAIR ponderada em T1 e ponderada em T2 e MP-RAGE (Imagem DTI)	CNR, espessura cortical, idade, sexo, anos de escolaridade (educação)
8	Neuromelanin-sensitive magnetic resonance imaging features of the substantia nigra and <i>locus coeruleus</i> in de novo Parkinson's disease and its phenotypes	FSE ponderada em T1	CNR
9	Quantifying the contrast of the human <i>Locus Coeruleus</i> in vivo at 7 Tesla MRI	FSE ponderada em T1	CR
10	Simultaneous imaging of <i>Locus Coeruleus</i> and substantia nigra with a quantitative neuromelanin MRI	Gradiente Echo (GRE) com pulso de preparação de Magnetização	CNR e volume
11	Sub-millimeter variation in human locus coeruleus is associated with dimensional measures of psychopathology: An in vivo ultra-high field 7-Tesla MRI study	MP-2-RAGE ponderada em T1 e Turbo FLASH	volume e tamanho do LC
12	High-resolution in vivo imaging of human locus coeruleus by magnetization transfer MRI at 3T and 7T	TSE a 3T e Turbo FLASH com pulso de preparação de MT a 7T	CNR e SNR
13	Neuromelanin marks the spot: identifying a <i>Locus Coeruleus</i> biomarker of cognitive reserve in healthy aging	FSE ponderada em T1	Anos de escolaridade (educação), complexidade ocupacional e inteligência verbal
14	Quantitative magnetization transfer imaging of the human <i>Locus Coeruleus</i>	3D MP-RAGE ponderada em T1	Valores de PSR (Pool-Size Ratio)
15	Adult attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with reduced norepinephrine transporter availability in right attention networks: a (S,S)-O-[11C]methylreboxetine positron emission tomography study	MP-RAGE ponderada em T1 e FLAIR ponderada em T2	volume de distribuição regional (DVR)
16	Alterações imagiológicas em doentes com primeiro episódio psicótico	FLAIR e FSE ponderada em T1	Simetria, Intensidade do sinal e visibilidade do LC
17	An in vivo probabilistic atlas of the human <i>Locus Coeruleus</i> at ultra-high field	3D MT-TFL de alta resolução e MP-2-RAGE ponderada em T1	Intensidade de sinal do LC
18	<i>In-vivo</i> staging of pathology in REM sleep behaviour disorder: a multimodality imaging case-control study	FLAIR ponderada em T1	Intensidade de sinal do LC
19	<i>In vivo</i> visualization of age-related differences in the <i>Locus Coeruleus</i>	3D Spoiled com pulso de preparação de MT e GRE com pulso de preparação de MT	CR
20	<i>Locus Coeruleus</i> MRI contrast is reduced in Alzheimer's disease dementia and correlates with CSF A β levels	3D FLASH ponderada em T1	CR

Anexo 3 – Análise qualitativa do risco de viés.

Análise qualitativa do risco de viés – <i>Cochrane Risk of Bias Tool</i>					
Risco de viés					
Artigo	Domínio 1	Domínio 2	Domínio 3	Domínio 4	Domínio 5
Watanabe, T. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Betts, M. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Keren, N. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Langley, J. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Olivieri, P. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Langley, J. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Li, Y. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Wang, J. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Tona, K. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Chen, X. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Morris, L. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto
Priovoulos, N. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Clewett, D. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Trujillo, P. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Ulke, C. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Jalles C. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Ye, R. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Knudsen, K. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Incerto
Liu, K. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Betts, M. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Zhang, S. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Liebe, T. <i>et al.</i>	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto
Metzger, C. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Naegeli, C. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
DiNuzzo, M. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Krebs, R. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Lee, T. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Clewett, D. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Alnæs, D. <i>et al.</i>	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Xuan, B. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
Brooks, J. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo
Kline, R. <i>et al.</i>	Incerto	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Elman, J. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Incerto
Neufang, S. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Walz, J. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Schilbach, L. <i>et al.</i>	Incerto	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo
Murphy, P. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto	Baixo
Breedon, A. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Lee, T. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Incerto
Endestad, T. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Baixo	Baixo
Yellin, D. <i>et al.</i>	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo	Baixo
del Cerro, I. <i>et al.</i>	Baixo	Incerto	Baixo	Incerto	Baixo

Legenda: Domínio 1 – Risco de viés decorrente do processo de randomização; Domínio 2 – Risco de viés provenientes dos desvios das intervenções; Domínio 3 – Dados de resultados ausentes; Domínio 4 – Risco de viés na obtenção dos resultados; Domínio 5 – Risco de viés na seleção dos resultados relatados.