

Maudsley Bipolar Disorder Project: insights sobre o papel do córtex pré-frontal em pacientes com transtorno de humor bipolar tipo I

Morgan Haldane
Sophia Frangou*

INTRODUÇÃO

Episódios de mania ou hipomania e períodos de depressão¹ são marcas registradas do Transtorno de Humor Bipolar (THB). Especificamente, episódios maníacos caracterizam o Transtorno de Humor Bipolar Tipo I (THB-I), enquanto episódios hipomaníacos definem o Transtorno de Humor Bipolar Tipo II (THB-II)¹.

Embora o conhecimento da fisiopatologia subjacente ao THB ainda esteja bastante incompleto, avanços importantes nos campos da cognição e de imagens cerebrais já começam a determinar as redes neurais envolvidas.

As alterações neuroanatômicas no THB geralmente são bem localizadas em certas regiões do cérebro, envolvendo a amígdala, o córtex pré-frontal (CPF) e o córtex cingulado anterior (CCA). Já se demonstrou, por exemplo,

que há redução volumétrica de substância cinzenta no CPF dorsal (CPFV), principalmente no lado esquerdo²⁻⁴. Alterações semelhantes são evidentes no CPF ventral (CPFV), especialmente nas áreas 44 e 47 de Brodman (AB)^{3,4}. Alguns estudos demonstram uma redução de volume no giro cingulado esquerdo^{3,5}, no entanto, nem sempre isso ocorre^{4,6}. Em contraste, a amígdala apresenta-se aumentada bilateralmente ou somente à esquerda^{4,7,8}.

Estudos realizados com ressonância magnética funcional em indivíduos em estados depressivos demonstram reduções na atividade do CPFV⁹ associadas ao aumento da amígdala¹⁰. Estados maníacos foram associados a menor atividade no CPFV e maior atividade no CCA¹¹. Decréscimos na ativação do cérebro relacionados a traços também foram observados dentro do CPFV esquerdo (AB 47, 10)¹².

Pacientes bipolares demonstram uma habilidade intelectual geral bastante preservada (QI)¹³, entretanto, seu desempenho em diferentes domínios cognitivos altera-se durante episódios agudos de depressão ou de

* Pró-Reitora e Chefe do Departamento de Neurobiologia da Psicose, Divisão de Medicina Psicológica, Institute of Psychiatry, Londres, Reino Unido.

mania¹³. O conhecimento da presença ou ausência de traços de déficits é útil em termos de entendimento da fisiopatologia do transtorno. Nesse sentido, estudos que fizeram a avaliação cognitiva de pacientes durante remissão ou eutímia encontraram déficits persistentes de memória e de aspectos da função executiva. Apesar de ambos domínios serem afetados pelo estado de humor apresentado, parece também que alguns pacientes bipolares apresentam danos mais persistentes que são independentes do humor¹³⁻¹⁶. Déficits cognitivos no THB também parecem estar relacionados a uma maior duração da doença ou a um número maior de episódios¹⁷, assim como a presença de sintomas psicóticos¹³. O papel de fatores como medicações e história familiar de transtornos de humor não foram avaliados.

O Projeto Maudsley iniciou em 1999 e os dados ainda estão sendo coletados. Possui um delineamento tipo caso-controle e abrange vários módulos interconectados que enfocam a cognição e a neuroanatomia estrutural e funcional do THB-I^{16,18,19}. O presente artigo pretende demonstrar a contribuição desse estudo para o entendimento da fisiopatologia do THB, assim como apresenta também a metodologia utilizada.

MÉTODOS

Foram identificados sessenta e três pacientes com THB-I a partir de um estudo de prevalência de um mês com todos os pacientes (n = 425) que estavam em tratamento em um setor de *South London and Maudsley National Health Trust*. Desses, 43 concordaram em participar do protocolo completo do estudo. O grupo controle foi formado por voluntários saudáveis, com a mesma idade (diferença de até dois anos), sexo, etnia e escolaridade. O diagnóstico foi feito nos pacientes através da Entrevista Clínica Estruturada para Diagnóstico dos Transtornos do Eixo I do DSM-IV (SCID)²⁰. A SCID foi também utilizada para garantir que os controles não apresentavam diagnóstico psiquiátrico. A sintomatologia foi avaliada com a Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton (HAMD)²¹ composta de 31 itens e pela Escala de Avaliação de Mania (MRS) do *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia (SADS) – Change Version*²².

Para a obtenção de informações a respeito da história familiar dos pacientes, foi utilizada a Entrevista Familiar para Estudos Genéticos (*Family Interview for Genetic Studies*). Essa

entrevista foi aplicada a cada paciente e a um informante correspondente.

Todas as avaliações cognitivas foram feitas em uma única sessão pelo mesmo profissional, um psicólogo qualificado. A Escala Wechsler de Inteligência para Adultos – Versão Revisada (WAIS-R)²³ foi utilizada para a avaliação das habilidades intelectuais gerais (QI) e o *National Adult Reading Test (NART)*²⁴ forneceu estimativas de previsão de QI pré-mórbido. O Teste de Memória de Wechsler III (WMS-III)²⁵ foi utilizado para avaliação da memória. A função executiva foi avaliada utilizando-se os seguintes testes: Teste de Conclusão de Frase de Hayling (HSCT)²⁶, que avalia a velocidade de organização verbal e início da fala; Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST)²⁷, para avaliar a capacidade de seguir um planejamento e modificar estratégias em resposta a contingências ambientais mutáveis; Teste Oral de Associação de Palavras Controlado (COWA)²⁸; e o *Stroop Color Word Test (SCWT)*²⁹, uma teste para avaliação de interferência e controle de inibição. Os pacientes foram avaliados durante período de remissão da doença, definido como período de três meses de estabilidade clínica, sem alteração do seu regime medicamentoso anterior à avaliação. Além disso, os escores totais da HAMD e da MRS estavam abaixo de 10.

Os pacientes foram submetidos a um exame de ressonância magnética estrutural (RM) (1.5T GE MR system). Foram obtidos dados do plano coronal em 3D, pesados em T1 (SPOILED GRASS, GE), em seções adjacentes de 1,5 mm (TR = 35 ms, TE = 5 ms, ângulo de inclinação = 20 graus, uma matriz com a média dos dados e uma de 256x256x128 pixels). A análise das imagens foi feita no software SPM99, no Matlab 5 (Mathworks, Inc).

Uma sub-amostra desses pacientes foi selecionada para a realização de ressonância magnética funcional (RMf), que foi utilizada para avaliar a ativação do cérebro durante a realização de tarefas de funções executivas. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: a) paciente em remissão clínica, b) utilizando estabilizadores de humor em monoterapia, e c) desempenho no teste com desvio-padrão de menos de 0,5 abaixo da média dos controles em todos os testes. Os controles e pacientes foram pareados por idade, sexo, nível de escolaridade e QI. Os dados da RMf foram obtidos durante a realização dos testes *N-back* e *Iowa Gambling*, selecionados por envolverem especificamente o CPF³⁰ e o

CPFV³¹, respectivamente. No N-back, os sujeitos deveriam detectar uma determinada carta durante o teste, que também avalia a memória de trabalho verbal. Na condição 0-back, os sujeitos indicam quando uma determinada carta aparece. Nas condições 1-, 2- e 3-back, a carta que aparece nas tentativas 1, 2 ou 3 anteriores representa a carta alvo. Durante o *Iowa Gambling*, o sujeito seleciona uma carta de um de quatro baralhos com o objetivo de ganhar um “falso” dinheiro. O baralho A tem punições freqüentes, mas pequenas; o B tem punições não muito freqüentes, mas maiores; o C tem gratificações freqüentes, mas pequenas; e o D tem gratificações menos freqüentes e maiores. As imagens de ressonância magnética utilizaram a técnica ecoplanar (Gradient echo) e foram feitas no 1.5T GE Neurovascular Signa MR system (General Electric, Milwaukee, EUA) com gradientes de alta velocidade de 40 mT/m, utilizando um delineamento periódico bloqueado alternando condições de controle e ativas durante os testes *N-back* e *Gambling*. A análise das imagens foi realizada na estação de trabalho SPARC Ultra 10 (Sun Microsystems, Palo Alto, EUA) utilizando o Matlab (versão 5.3, The Mathworks Inc, Natick, EUA) e o SPM99 (Statistical Parametric Mapping, The Wellcome Department of Cognitive Neurology, Londres, Inglaterra, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>).

Análise

Variáveis cognitivas

Uma comparação do tipo caso-controle foi realizada utilizando-se as variáveis do teste cognitivo a respeito dos domínios de habilidade intelectual geral, memória, funções executivas, percepção e linguagem expressiva (nomeação). Testes de análise multivariada (testes de Wilk) foram utilizados. Subseqüentemente, foi examinada a relação entre potenciais preditores e variáveis cognitivas. Os seguintes preditores foram analisados: idade no primeiro episódio, duração da doença, escores totais nas escalas MRS e HAMD, presença de quaisquer sintomas psicóticos no passado, história familiar positiva para transtorno de humor e tipo de medicação em uso no momento dos testes. Os fatores preditores associados às variáveis cognitivas com nível de significância de 5% foram inseridos em um modelo de regressão múltipla.

Imagem

Estrutural. Um modelo de regressão foi aplicado a cada voxel para que as diferenças

entre-grupos no volume regional da substância cinzenta fosse analisada. Um teste de permutação foi realizado para avaliar a significância estatística e as relações regionais foram testadas no nível dos clusters de voxel. O nível de significância estatística foi estabelecido em $p < 0,01$, de forma que para todas as análises previu-se menos de um cluster falso positivo para todo o volume pesquisado.

Funcional. Um modelo categórico foi utilizado para análise das condições ativas e de controle em cada tarefa, isto é, 1/2/3-back vs. 0-back, e apostas vs. seleção de cartas. Este utiliza uma função *box-car* com uma função de resposta hemodinâmica para criar o modelo linear geral, que permite a comparação entre uma maior ativação do cérebro durante as condições ativas e durante o elemento controle. Um delineamento paramétrico foi utilizado para investigar as condições 1, 2 e 3. Isso elucidou áreas onde a ativação foi linearmente correlacionada positivamente com a carga de memória de trabalho. As correções para comparações múltiplas foram feitas utilizando-se níveis estatísticos de voxel e cluster, com nível de significância estatística $p < 0,05$.

As comparações entre-grupos foram usadas para avaliação de quaisquer diferenças significativas entre pacientes e grupos-controles em termos das análises acima descritas. Foi utilizado um modelo de efeitos randomizado. O nível de significância dos mapas paramétricos foi estabelecido em $p < 0,05$. As comparações múltiplas foram corrigidas para de análise de clusters.

RESULTADOS

Sujeitos

A tabela 1 apresenta as características clínicas e os dados demográficos dos participantes. A tabela 2 mostra detalhes das medicações em uso pelos pacientes no momento da avaliação neuropsicológica. A dose média de medicamentos antipsicóticos no momento dos testes foi de 348,5 mg (DP = 457,4 mg) equivalentes a clorpromazina. As doses médias de estabilizadores de humor foram: lítio 936,3 mg (DP = 222,3 mg), valproato de sódio 833,3 mg (DP = 321,4 mg), e carbamazepina 800 mg (DP = 400 mg).

Perfil cognitivo

Na comparação entre pacientes bipolares e controles, as análises multivariadas

Tabela 1 - Características clínicas e dados demográficos dos participantes (n = 43)

Idade (anos)	42,9 (11,1)
Gênero (M / F)	20 (47%) / 23 (53%)
Média de anos de instrução (DP)	13,12 (2,89)
Média de período de duração da doença IQR (anos)	16,0 (19,0)
Média de idade no primeiro evento (DP) (anos)	25,5 (9,2)
Escore total (IQR) da <i>Mania Rating Scale</i> (MRS)	0,0 (1,0)
Escore total (IQR) da <i>Hamilton Rating Scale</i>	7,0 (13,00)
Escore (DP) da <i>Global Assessment of Functioning</i> (GAF)	70,79 (15,07)
Número de pacientes (%) com história de episódio psicótico	34 (79,1)
Número de pacientes (%) com abuso de substâncias	38 (88,4)
Número de pacientes (%) com história familiar de transtornos de humor	32 (74,4)

DP = desvio padrão; IIQ = intervalo interquartil.

Tabela 2 - Medicamentos usados pelos pacientes participantes

Tipo de medicamento	N (%)
Antipsicótico	22 (51,2)
Antipsicótico atípico	12 (27,9)
Antipsicótico típico	10 (23,3)
Estabilizador de humor	30 (69,8)
Lítio	15 (34,9)
Valproato de sódio	7 (16,3)
Carbamazepina	6 (14,0)
Outro anticonvulsivante	2 (4,7)
Mais de um estabilizador de humor	5 (11,6)
Antidepressivo	8 (18,6)
Antidepressivo tricíclico	3 (7,0)
Antidepressivo ISRS	5 (11,6)
Dois ou mais psicofármacos de classes diferentes	20 (46,5)

ISRS = inibidores seletivos de recaptção da serotonina.

demonstraram reduções em todos os domínios cognitivos, com tamanhos de efeito variando de 0,2 a 1 desvio-padrão abaixo da média dos controles (figura 1). Os efeitos mais significativos, no entanto, foram demonstrados em variáveis relacionadas à função executiva (teste de Wilk; $F[12,28] = 2,6$; $p = 0,02$) para o grupo de pacientes bipolares.

Preditores de função cognitiva

Decréscimos do desempenho nos testes que avaliam função intelectual geral (WAIS-R, NART), memória de trabalho (WMSIII) e mudança de ambiente cognitivo (WCST, HSCT) esteve principalmente associada ao uso corrente de antipsicóticos. A duração da doença foi correlacionada negativamente com medidas de planejamento de resposta (erros HSCT) e memória de trabalho geral (WMSIII). Decréscimo no tempo de início de resposta e

inibição (COWA, HSCT sensible completion time) estiveram associados ao uso de antipsicóticos e história de psicose, mas o efeito não foi significativo após o ajuste. A respeito da depressão e mania, as medidas de supressão de resposta (SCWT) foram afetadas pela gravidade dos sintomas. Além disso, comportamento inibido foi pouco reduzido (medido pelo escore de erro do HSCT) na presença de história familiar de distúrbios afetivos, que também esteve associada com maiores escores na Escala Total de QI.

Alterações estruturais cerebrais

Comparados aos controles, os pacientes com THB apresentaram redução da substância cinzenta bilateralmente nos giros órbito-frontal e inferior frontal (AB11, 44, 45, 47), inferior e médio-temporal (AB37, 39), cíneo e tálamo, e na ínsula esquerda e córtex pré-frontal

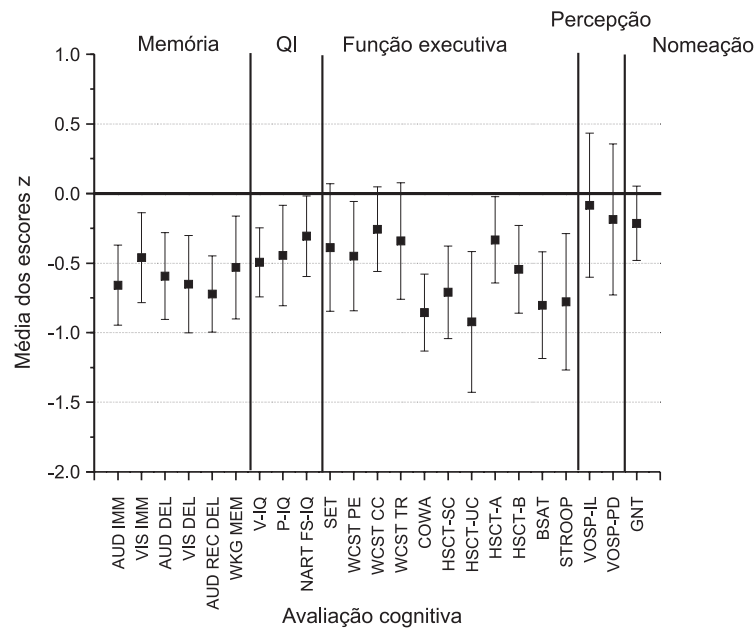


Figura 1 - Escores z médios e intervalos de confiança (95%) aproximados para as variáveis neuropsicológicas.

Teste de Memória de Wechsler III: AUD IMM = *auditory immediate memory* (memória auditiva imediata); VIS IMM = *visual immediate memory* (memória visual imediata); AUD DEL = *auditory delayed memory* (memória auditiva adiada); VIS DEL = *visual delayed memory* (memória visual adiada); AUD REC DEL = *auditory recognition delayed* (reconhecimento auditivo adiado); WKG MEM = *working memory* (memória de trabalho). Escala Wechsler de Inteligência para Adultos Revisada: V-IQ = *verbal IQ* (QI verbal); P-IQ = *performance IQ* (QI de performance). *National Adult Reading Test*: NART FS-IQ = *full scale IQ* (escala total de QI). *Badley Dysexecutive Syndrome, Six Elements Test*: SET = *six elements, raw score* (seis elementos, escore bruto). Teste Wisconsin de Classificação de Cartas: WCST-PE = *perseverative errors* (erros perseverativos); WCST-CC = *categories completed* (categorias completadas); WCST-TR = *trials to complete first category* (tentativas de completar a primeira categoria). Teste Oral de Associação de Palavras Controlado: COWA = *number correct* (número de corretas). *Hayling Sentence Completion Test*: HSCT-SC = *sensible completion total time* (tempo total de finalização); HSCT-UC = *unconnected sentences completion time* (tempo de finalização de sentenças desconexas); HSCT-A = *category A errors* (erros na categoria A); HSCT-B = *category B errors* (erros na categoria B). *Brixton Spatial Anticipation Test*: BSAT = *test errors* (erros). *Stroop Color Word Test*: STROOP = *total correct on interference condition* (total de respostas corretas na condição de interferência). *Visual Object and Space Perception*: VOSP-IL = *incomplete letters* (letras incompletas); VOSP-PD = *position discrimination* (discriminação da posição). *Graded Naming Test*: GNT = *error score* (escore de erros).

dorsolateral (AB9, 46), giro fusiforme direito (AB 36, 37) e lobo parietal inferior (AB7). Apresentaram áreas de substância cinza aumentadas bilateralmente na amígdala, no pólo temporal (AB 38), giros médio e superior (AB 21), putâmen e giro esquerdo pós-central.

Rmf da função cortical pré-frontal no TB

Um total de sete pacientes, cinco do sexo feminino e dois do sexo masculino, preencheram os critérios de inclusão estabelecidos para esse módulo. A análise

categórica do N-Back (figura 2) revelou que tanto os controles como os pacientes apresentaram padrões de ativação nos córtex parietais (AB 7, 40), os giros superior (AB 6) e médio-frontal (AB 9, 46) e giro temporal inferior (AB 37). Não houve diferenças significativas entre os grupos.

A análise paramétrica do N-Back mostrou que os efeitos do aumento da carga de memória em pacientes controle localizou-se bilateralmente nos giros superior (AB 6) e frontal médio (AB 9,46) e no cíngulo anterior (AB 32) e lobo parietal superior direito (AB 7). Em

pacientes com THB, esses efeitos localizaram-se no lobo parietal superior esquerdo (AB 7) e no giro frontal médio direito (AB 10).

Durante a *Gambling Task*, os controles tiveram uma ativação do cérebro associada à tomada de decisão no giro frontal superior esquerdo (AB 6), giros frontais bilateral médio (AB 8, 9, 46) e inferior (AB 44, 45), e lobo parietal superior direito (AB7) (figura 3).

Nos pacientes com THB, a ativação ocorreu nos lobos parietais superior esquerdo (AB 7) e inferior (AB 40) e no giro frontal superior direito (AB 10). Os pacientes bipolares mostraram diminuição significativa de ativação dos córtex frontais quando comparados aos controles.

DISCUSSÃO

Perfil cognitivo de pacientes com THB

Os pacientes com THB-I em período de remissão da doença, e recrutados em uma unidade de atendimento secundário,

demonstraram reduções relativamente específicas nas medidas de função executiva.

O uso de antipsicóticos no momento foi a única variável relacionada a medicamentos que mostrou uma associação com os déficits cognitivos, mesmo após ajuste para histórico familiar de psicose. Não temos conhecimento de outro estudo relatando o potencial de impacto de antipsicóticos na função cognitiva em casos de THB. Os resultados encontrados em nosso estudo são consistentes com os de Abrams et al.³², a respeito de uma associação negativa entre o uso de antipsicóticos e QI em pacientes com THB-I. É possível que a redução na velocidade do processamento de informação causada pelo uso de psicóticos seja responsável por alguns desses resultados. Quanto a outros psicofármacos, os anticonvulsivantes, antidepressivos e o lítio causam apenas pequenas alterações cognitivas em sujeitos saudáveis³³⁻³⁵, o que é comparado à falta de uma associação entre as variáveis cognitivas e o tratamento com estabilizadores de humor nesse estudo. No entanto, apenas um

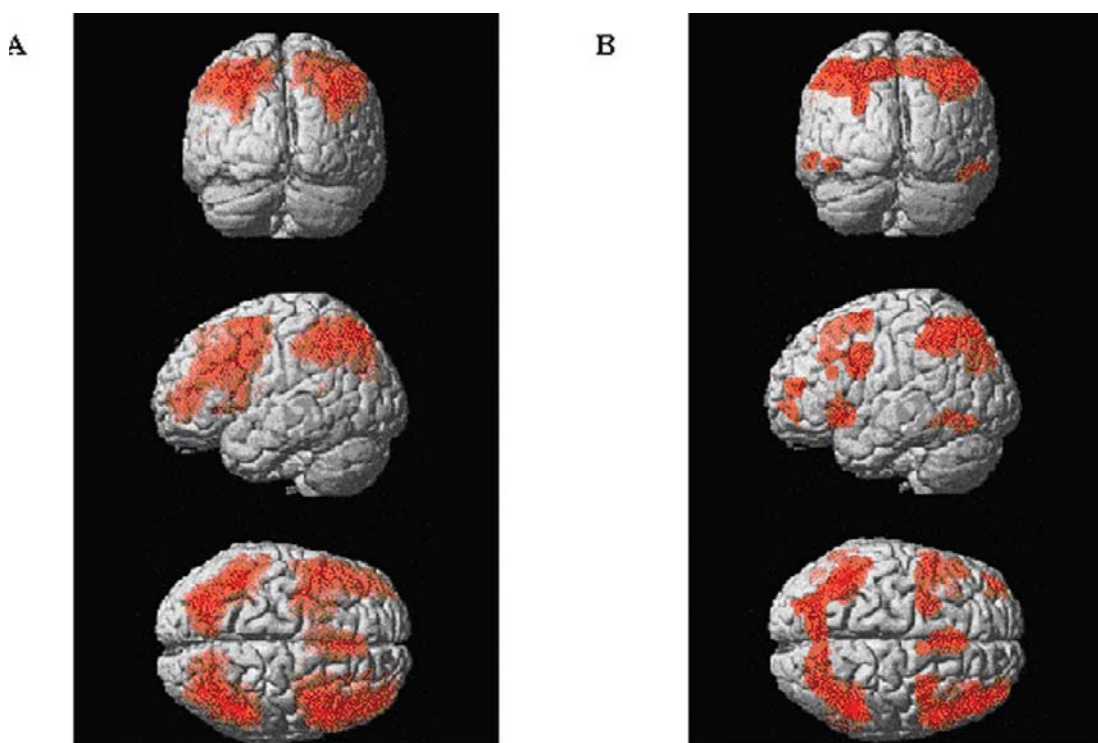


Figura 2 - Ativação cerebral dos controles (A) e pacientes (B) durante o *N-Back Task* (Análise de categorias).

pequeno número de indivíduos não estava em uso de estabilizadores de humor, o que pode não ser insuficiente para detectar seus possíveis efeitos.

Decrémentos na escala total do QI, na memória e nas medidas de tempo de início de resposta e supressão estiveram todas associadas a história de psicose. Esse efeito, no entanto, nem sempre foi estatisticamente significativo ($p = 0,05$) e houve confusão pelo fato de haver pacientes com história de psicose em tratamento com antipsicóticos. A habilidade intelectual geral está dentro da faixa normal, mesmo em pacientes bipolares com histórico de psicose, e é maior do que aquela de pacientes com esquizofrenia¹³. O efeito da psicose no QI de pacientes com TB deve ser considerado baixo. A duração da doença foi um preditor estatisticamente significativo de maiores decréscimos cognitivos na memória geral e mais erros no HSCT. Isso sugere que há deterioração na memória com o passar do tempo e controle da inibição em pacientes com THB. Os sintomas de ambas polaridades afetaram negativamente a cognição geral, o que é consistente com dados anteriores¹³,

porém, apenas atingiram significância estatística no SCWT.

O histórico familiar de presença de distúrbio afetivo foi preditor de QI mais elevado e redução na ocorrência de erros no HSCT. Não temos conhecimento da investigação desses fatores em outros estudos e é preciso replicar os resultados encontrados no presente estudo. O estudo desenvolvido por Tsuchiya et al.³⁶ demonstra que fatores como maior nível de escolaridade e melhor estado de saúde dos pais estão associados com a um maior risco de THB.

Alterações funcionais e estruturais no THB-I

O aumento do volume da amígdala observado em nosso estudo é consistente com outros relatos de aumento em estruturas do cérebro em pacientes crônicos, com múltiplos episódios. Pode-se pensar que o aumento da amígdala é decorrente da cronicidade da doença; é interessante ressaltar que já foram relatados déficits no volume da amígdala de adolescentes com THB³⁷.

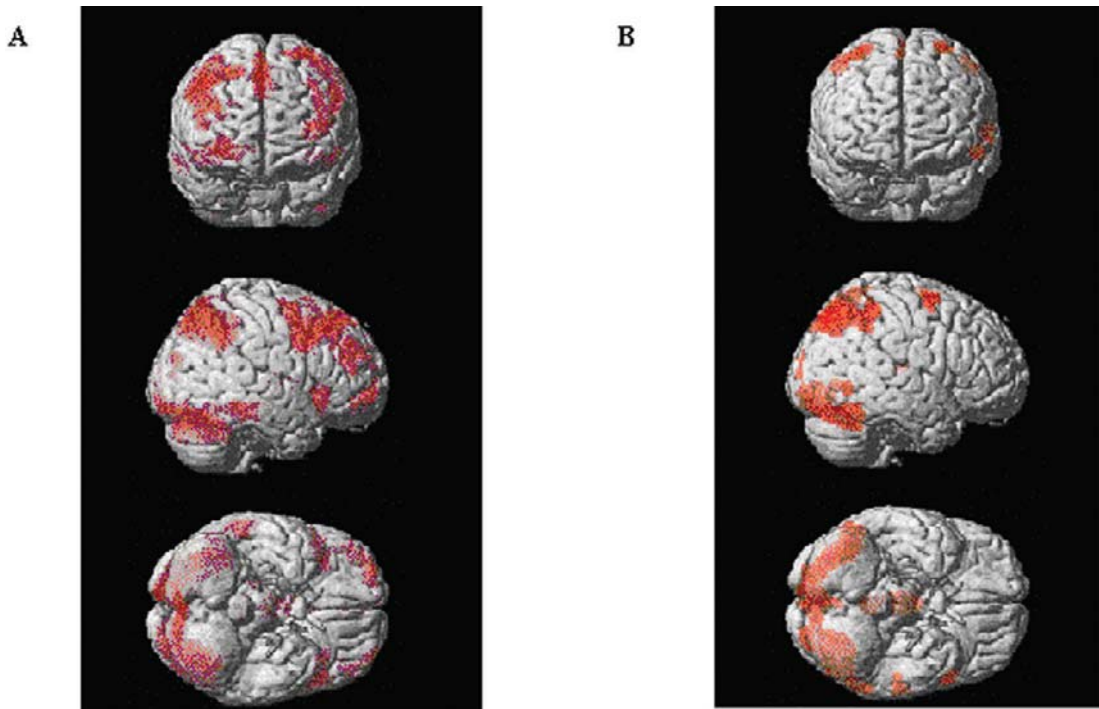


Figura 3 - Ativação cerebral dos controles (A) e pacientes (B) durante a *Gambling Task*.

Foram encontradas reduções bilaterais no CPFV (giros frontais orbital e inferior) e no córtex pré-frontal dorsal à esquerda. Dados de estudos funcionais indicam que a atividade reduzida do CPFV é comum em estados depressivos, enquanto a atividade no CPFV diminui com a mania e possivelmente com a depressão também. Além disso, há evidências de disfunções residuais no CPFV (AB 10, 47) mesmo em pacientes em remissão da doença¹². Em termos de alterações celulares, foram observadas reduções moderadas na densidade neuronal e glial primeiramente na camada III da AB 9/10. Esse dado é consistente com o que relatamos a respeito da redução do volume da substância cinza. Atualmente, não há informações suficientes a respeito de outras áreas do CPFV³⁷, e a relação (macro e micro) entre a estrutura do CPFV e as alterações funcionais observadas ainda precisa ser melhor esclarecida, em transtornos bipolares.

A carga aumentada de memória utilizada no N-Back provocou diferentes padrões de ativação do cérebro entre pacientes e controles. Especificamente, os controles mostraram maior atividade do CPFV e cíngulo anterior, enquanto os pacientes parecem utilizar o CPFV frontal superior (AB 10). Em controles saudáveis, a AB 10 está associada a habilidade de ser conscientização dos objetivos principais durante processamento de tarefas secundárias³⁸. Estas podem explicar como os pacientes podem demonstrar níveis adequados de resposta. O sucesso na tarefa que envolvia apostas³¹ está na habilidade de utilizar o raciocínio guiado pela emoção para planejamento estratégico. Dados de estudos desenvolvidos com humanos e primatas sugerem que o CPFV codifica apenas valores de incentivo, enquanto o CPFV pode codificar tanto valores de incentivo como respostas comportamentais. A atividade neural atinge seu pico antes no CPFV o que sugere que essa região gera informações de incentivo, que subsequentemente atinge o CPFV e modula a resposta comportamental³⁹. Portanto, é plausível que déficits no CPFV atenuem a informação de recompensa no córtex pré-frontal dorsolateral. Os resultados da tarefa *Iowa Gambling* neste estudo parecem corroborar com essa hipótese. Durante essa tarefa, não foi observada uma ativação significativa do CPFV, o que está associado a uma ativação atenuada dentro do CPFV. Além disso, os resultados do N-Back sugerem que o CPFV por si já tem disfunções em casos de

bipolaridade. Os padrões de ativação mostram que essa disfunção do CPFV é relativamente sutil durante as tarefas que envolvem memória de trabalho com conteúdo afetivo neutro, mas mais evidentes quando a demanda da memória de trabalho aumenta. Esses resultados dão suporte à ideia de que é possível manter o desempenho pois outras regiões corticais são acionadas.

Resumindo, demonstramos que pacientes com THB de uma unidade de atendimento secundário apresentam uma leve redução da performance durante a realização de tarefas cognitivas, com maior efeito nas funções executivas. Uma descoberta interessante foi que QI mais elevado e menor número de erros em medidas de interferência e geração de resposta tiveram como preditores a predisposição da família para distúrbios afetivos. O efeito da família em pacientes com THB não havia sido previamente avaliado por outros estudos, e as diferenças encontradas em pacientes bipolares com e sem histórico familiar deve ser melhor investigado. Também foi descoberta a presença de efeitos negativos significativos em vários domínios cognitivos decorrentes de medicamentos, mais especificamente dos antipsicóticos. Esse estudo é o primeiro a investigar essa questão. As implicações clínicas desse resultados são consideráveis e requerem uma replicação maior. O uso de medicamentos é considerado o único preditor da função cognitiva que pode ser alterado imediatamente. Os dados estruturais e funcionais do exame de RM chamam a atenção para traços de déficits no CPFV e sugerem que tanto o CPFV e CPFV apresentem disfunções.

Isso independe do prejuízo cognitivo ou da sintomatologia, e leva à possibilidade de pacientes com THB desenvolverem uma interação anormal entre o CPFV e o CPFV como uma característica de traço.

REFERÊNCIAS

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4.ed. Washington: American Psychiatric Association; 1994.
2. Lopez-Larson MP, DelBello MP, Zimmerman ME, Schwiers ML, Strakowski SM. Regional prefrontal gray and white matter abnormalities in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2002;52:93-100.
3. Lyoo IK, Kim MJ, Stoll AL, Demopulos CM, Parow AM, Dager SR, et al. Frontal lobe gray matter density decreases in bipolar I disorder. *Biol Psychiatry*. 2004;55:648-51.
4. Frangou S, Hadjulis M, Chitnis X, Baxter D, Donaldson S, Raymont V. The Maudsley Bipolar Disorder Project: brain structural changes in bipolar 1 disorder. *Bipolar Disord*. 2002;4:123-4.

5. Drevets WC, Price JL, Simpson JR, Todd RD, Reich T, Vannier M, et al. Subgenual prefrontal cortex abnormalities in mood disorders. *Nature*. 1997;386:824-7.
6. Brambilla P, Nicoletti MA, Harenski K, Sassi RB, Mallinger AG, Frank E, et al. Anatomical MRI study of subgenual prefrontal cortex in bipolar and unipolar subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2002;27:792-9.
7. Strakowski SM, DelBello MP, Sax KW, Zimmerman ME, Shear PK, Hawkins JM, et al. Brain magnetic resonance imaging of structural abnormalities in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56:254-60.
8. Altshuler LL, Bartzokis G, Grieder T, Curran J, Jimenez T, Leight K, et al. An MRI study of temporal lobe structures in men with bipolar disorder or schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2000;48:147-62.
9. Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46:243-50.
10. Drevets WC, Price JL, Bardgett ME, Reich T, Todd RD, Raichle ME. Glucose metabolism in the amygdala in depression: relationship to diagnostic subtype and plasma cortisol levels. *Pharmacol Biochem Behav*. 2002;71:431-47.
11. Blumberg HP, Stern E, Martinez D, Ricketts S, de Asis J, White T, et al. Increased anterior cingulate and caudate activity in bipolar mania. *Biol Psychiatry*. 2000;48:1045-52.
12. Blumberg HP, Leung HC, Skudlarski P, Lacadie CM, Fredericks CA, Harris BC, et al. A functional magnetic resonance imaging study of bipolar disorder: state- and trait-related dysfunction in ventral prefrontal cortices. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60:601-9.
13. Quraishi S, Frangou S. Neuropsychology of bipolar disorder: a review. *J Affect Disord*. 2002;72:209-26.
14. Van Gorp W, Altshuler L, Theberge D, Wilkins J, Dixon W. Cognitive impairment in euthymic bipolar patients with and without prior alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55:41-6.
15. Clark L, Iversen SD, Goodwin GM. Sustained attention deficit in bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2001;180:313-9.
16. Donaldson S, Goldstein LH, Landau S, Raymont V, Frangou S. The Maudsley Bipolar Disorder Project: the effect of medication, family history, and duration of illness on IQ and memory in bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64:86-93.
17. Tham A, Engelbrektson K, Mathe AA, Johnson L, Olsson E, Aberg-Wistedt A. Impaired neuropsychological performance in euthymic patients with recurring mood disorders. *J Clin Psychiatry*. 1995;58:26-9.
18. Raymont V, Bettany D, Frangou S. The Maudsley bipolar disorder project. Clinical characteristics of bipolar disorder I in a Catchment area treatment sample. *Eur Psychiatry*. 2003;18:13-7.
19. Frangou S, Raymont V, Bettany D. The Maudsley bipolar disorder project. A survey of psychotropic prescribing patterns in bipolar I disorder. *Bipolar Disord*. 2002;4:378-85.
20. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured clinical interview for DSM-IV-TR axis I disorders, research version, patient edition (SCID-I/P). New York: New York State Psychiatric Institute; 2001.
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23:56-62.
22. Spitzer RL, Endicott J. Schedule for affective disorders and schizophrenia, Change Version. 3.ed. New York: New York State Psychiatric Institute; 1978.
23. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale, revised manual. London: Psychological Corporation; 1986.
24. Nelson HE, Willison JR. The national adult reading test (NART). 2.ed. Windsor: NFER-Nelson; 1991.
25. Wechsler D. Wechsler memory scale. 3.ed. London: Psychological Corporation; 1998.
26. Burgess PW, Shallice T. The Hayling and Brixton tests. Bury St Edmunds: Thames Valley Test Company; 1997.
27. Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1981.
28. Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests. 2.ed. New York: Oxford University Press; 1998.
29. Trenerry MR, Crosson B, DeBoe J, Leber WR. Stroop neuropsychological screening test. Lutz: Psychological Assessment Resources; 1989.
30. Fletcher PC, Henson RN. Frontal lobes and human memory: insights from functional neuroimaging. *Brain*. 2001;124:849-81.
31. Bechara A, Damasio AR, Damasio H, Anderson SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*. 1994;50:7-15.
32. Abrams R, Redfield J, Taylor MA. Cognitive dysfunction in schizophrenia, affective disorder and organic brain disease. *Br J Psychiatry*. 1981;139:190-4.
33. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(Suppl 14):27-33.
34. Thompson PJ. Antidepressants and memory. *Ann Rev Hum Psychopharmacol*. 1991;6:79-90.
35. Engelsmann F, Katz J, Ghadirian AM, Schachter D. Lithium and memory: a long-term follow-up study. *J Clin Psychopharmacol*. 1988;8:207-12.
36. Tsuchiya KJ, Agerbo E, Byrne M, Mortensen PB. Higher socio-economic status of parents may increase risk for bipolar disorder in the offspring. *Psychol Med*. 2004;34:787-93.
37. Rajkowska G, Halaris A, Selemon LD. Reductions in neuronal and glial density characterize the dorsolateral prefrontal cortex in bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2001;49:741-52.
38. Koechlin E, Basso G, Pietrini P, Panzer S, Grafman J. The role of the anterior prefrontal cortex in human cognition. *Nature*. 1999;399:148-51.
39. Wallis JD, Miller EK. Neuronal activity in primate dorsolateral and orbital prefrontal cortex during performance of a reward preference task. *Eur J Neurosci*. 2003;18:2069-81.

RESUMO

Objetivo: O projeto Maudsley Bipolar Disorder foi criado para investigar características cognitivas e estruturais/funcionais do cérebro em pacientes com Transtorno de Humor Bipolar Tipo I (THB-I).

Métodos: Quarenta e três pacientes com THB-I foram selecionados em uma unidade de atendimento secundário, em um momento de remissão da doença, para participarem do estudo. Os pacientes foram pareados a controles sadios de acordo com idade, sexo, raça e nível de escolaridade. Cada participante foi submetido a uma extensa revisão clínica, com avaliação cognitiva e exame de ressonância magnética (RM) para a obtenção de dados estruturais e funcionais do cérebro.

Resultados: Quando comparados aos controles, os pacientes demonstraram um sutil e difuso comprometimento com redução mais marcante no

nível das funções executivas. Os pacientes também apresentaram decrementos volumétricos no córtex pré-frontal ventral (CPFV) bilateralmente e córtex pré-frontal dorsal (CPFD) esquerdo. O volume da amígdala estava bilateralmente aumentado. A ressonância magnética funcional (RMf) mostrou anormalidades sutis no CPFD, com marcados decrementos de atividade tanto no CPFD como no CPFV durante tarefas que dependiam da interação funcional dessas regiões.

Conclusões: Os resultados sugerem que ocorrem traços de déficits em funções executivas em pacientes com THB-I, assim como alteração de estrutura e funcionamento do córtex pré-frontal

Palavras-chave: Cognição, diagnóstico por imagem, fisiopatologia, transtorno bipolar

ABSTRACT

Purpose: The Maudsley Bipolar Disorder Project was set up in order to investigate the cognitive and structural/functional brain characteristics of Bipolar Disorder I (BDI).

Methods: Participating patients with BDI (n = 43) were recruited from a secondary care setting, while in remission. They were matched to healthy controls for age, gender, race and years of education. Each participant underwent extensive clinical review, cognitive assessment, and Magnetic Resonance Imaging (MRI) in order to obtain brain structural and functional data.

Results: When compared to controls, patients demonstrated subtle widespread impairment with executive function being more markedly reduced. Patients also displayed volume decrements in the ventral prefrontal cortex (VPFC) bilaterally and in the dorsal PFC (DPFC) on the left. The volume of the amygdala was bilaterally enlarged. Functional MRI of patients showed subtle abnormalities in their DPFC, with marked decrements in activity in both the DPFC and VPFC during tasks that rely on these regions functionally interacting.

Conclusions: The results suggest that trait deficits in executive function occur in BDI, along with altered structure and function of the PFC

Keywords: Pathophysiology, imaging, cognition, bipolar disorder.

Title: The Maudsley Bipolar Disorder Project: insights into the role of the prefrontal cortex in bipolar disorder I

RESUMEN

Objetivo: El proyecto Maudsley para Trastorno Bipolar fue creado para investigar características cognitivas y estructurales/funcionales del cerebro en pacientes con Trastorno Bipolar I (TBI).

Métodos: Cuarenta y tres pacientes con TBI han sido elegidos en una unidad de atención secundaria para participar del estudio, en un momento de remisión de la enfermedad. Los pacientes han sido pareados a controles sanos conforme a edad, sexo, raza y nivel de escolaridad. Cada participante ha sido sometido a una extensa revisión clínica, con evaluación cognitiva y examen de resonancia magnética (RM) para la obtención de datos estructurales y funcionales del cerebro.

Resultados: Cuando comparados a los controles, los pacientes demostraron un sutil y difuso comprometimiento del cerebro con reducción más expresiva en el nivel de las funciones ejecutivas. Los pacientes presentaron decrementos volumétricos en el córtex prefrontal ventral (CPFV) bilateralmente y córtex prefrontal dorsal (CPFD) izquierdo. El volumen de la amígdala también demostró un aumento bilateral. El examen de resonancia magnética funcional (RMf) mostró anormalidades sutiles en el CPFD, con decremento de actividad tanto en el CPFD como en el CPFV durante tareas que dependían de la integración funcional de esas regiones.

Conclusiones: Los resultados sugieren que, en casos de TBI, ocurren déficits en funciones ejecutivas, así como la alteración de estructuras y funcionamiento del CPF.

Palabras clave: Fisiopatología, diagnóstico por imagen, cognición, trastorno bipolar.

Título: Proyecto Maudsley para Trastorno Bipolar: insights sobre el rol del córtex prefrontal en casos de trastorno bipolar I

Correspondência:

Sophia Frangou
Section of Neurobiology of Psychosis – Institute of Psychiatry
De Crespigny Park
SE5 8AF
London – UK
Fone/Fax: +44-020-7848-0903
E-mail: s.frangou@iop.kcl.ac.uk

Copyright © Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul – SPRS