

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Ana Rita Gonçalves da Graça Almeida

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Prof. Doutor Joaquim Manuel Soares Cerejeira

abril de 2022

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Agradecimentos

Agradeço antes de mais ao Professor Doutor Joaquim Cerejeira, por ter aceitado orientar esta dissertação, pelo apoio e interesse ao longo da sua realização e pela sua disponibilidade para com esta.

Agradeço também aos meus pais e ao meu irmão, que, acima de tudo, foram a principal razão de eu conseguir entrar e acabar este curso. Definitivamente um dos maiores apoios nesta jornada, por toda a motivação, força e apoio que eles me deram, algo que me ajudou a continuar, apesar das adversidades.

Também ao meu namorado, fico grata por todo o apoio incondicional que me deu ao longo destes seis anos de curso. Sem dúvida que foi outro grande apoio, que me ajudou a ultrapassar os vários obstáculos que foram aparecendo, e uma grande companhia para celebrar cada marco que ia sendo atingido.

A todos aqueles que, no decorrer destes anos, e apesar das adversidades, continuaram a apoiar-me e tornaram este percurso menos árduo, o meu mais sincero obrigado.

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Resumo

Introdução: A Psiquiatria é uma especialidade cada vez mais importante na atualidade, com uma crescente incidência e prevalência das perturbações psiquiátricas na população mundial. É proposto que estas perturbações sejam despoletadas por um conjunto de fatores, nomeadamente fatores biológicos, psicológicos e sociais, como sugerido pelo Modelo Biopsicossocial. No entanto, a patofisiologia de todas elas ainda não é conhecida na totalidade, uma vez que vários circuitos cerebrais podem estar afetados. Assim, é aqui abordado em específico os Gânglios da Base, e como a disfunção destes pode contribuir para o desenvolvimento das perturbações psiquiátricas, em especial a Esquizofrenia e outras doenças deste espectro.

Objetivos: Esta dissertação tem como objetivo a revisão de vários artigos para que se consiga perceber a constituição e funções dos Gânglios da Base, assim como as consequências que a disfunção destes pode ter nas perturbações psiquiátricas.

Métodos: Foi realizada uma revisão de literatura científica com recurso à base de dados eletrónica Pubmed e aos repositórios Scielo e Psychiatry Online, assim como a livros científicos de referência médica, revistas e jornais científicos, compreendidos entre 2001 e 2021. Para isso, utilizaram-se as palavras chave “basal ganglia”, “circuit”, “psychiatric disorders”, “schizophrenia” e “schizophrenia spectrum”.

Resultados: A análise dos artigos permitiu verificar que existiam várias alterações nos Gânglios da Base, com maior enfoque na Esquizofrenia e perturbações deste espectro, sendo estas dependentes dos estágios da doença, da toma de neurolépticos e dos antecedentes familiares.

Discussão: Após a análise dos artigos escolhidos, verificou-se uma associação entre várias alterações nos Gânglios da Base e inúmeros dos sintomas demonstrados em perturbações psiquiátricas, com especial relevância na Esquizofrenia e perturbações com ela relacionadas. Verificou-se, no geral, uma diminuição dos Gânglios da Base nos indivíduos não tratados, aumento dos mesmos em indivíduos tratados, alterações dopaminérgicas que se correlacionavam com psicose, e alterações intermédias em familiares destes indivíduos.

Conclusão: Tendo em conta as funções dos Gânglios da Base, e após a análise dos resultados que os vários estudos apresentaram, foi possível fazer uma correlação entre

estes e vários dos sintomas exibidos pelas diferentes perturbações psiquiátricas. É possível assim afirmar que os Gânglios da Base são estruturas de grande importância na patofisiologia desencadeante das perturbações psiquiátricas em geral e ainda que, dependendo da estrutura afetada, diferentes sintomas são exibidos. No entanto, apesar dos resultados positivos apresentados, são ainda necessários mais estudos futuros para que se possa aprofundar e ter um conhecimento ainda mais fundamentado acerca da patofisiologia das várias perturbações psiquiátricas.

Palavras-chave

Gânglios da base;psiquiatria;perturbações psiquiátricas;esquizofrenia;espectro da esquizofrenia

Abstract

Background: Psychiatry is a specialty of growing importance in current times, with a rising incidence and prevalence of the psychiatric disorders among the world's population. It is proposed that these disorders may be triggered by a set of factors, in particular biological, psychological and social factors, as suggested by the Biopsychosocial Model. Nevertheless, the pathophysiology of them all is still not totally known since several cerebral circuits may be affected. Thus, it is here addressed the Basal Ganglia in specific and how their dysfunction may contribute to the development of the psychiatric disorders, in particular Schizophrenia and disorders of this spectrum.

Objectives: This essay has, as its objective, reviewing many articles so that we may understand the constitution and functions of the Basal Ganglia, as well as the consequences their dysfunction may have on the psychiatric disorders.

Methods: A revision of scientific literature was made resorting to the electronic databases Pubmed, Scielo and Psychiatry Online, as well as medical scientific books, scientific magazines and journals, between 2001 and 2021. For that, the keywords used were “basal ganglia”, “circuit”, “psychiatric disorders”, “schizophrenia” e “schizophrenia spectrum”.

Results: The articles' analysis allowed for the confirmation that many changes in the Basal Ganglia were present, specifically in Schizophrenia and disorders of this spectrum, these being dependent on disease stage, the usage of neuroleptics and their family history.

Discussion: After analysis of the chosen articles, it was confirmed an association between several changes in the Basal Ganglia and innumerable symptoms demonstrated in psychiatric disorders, particularly in Schizophrenia and related disorders. It was verified, in general, a reduction of the Basal Ganglia in unmedicated subjects, an enlargement in medicated subjects, dopaminergic changes that correlate with psychosis, and intermediate changes in these individuals' relatives.

Conclusion: Considering the Basal Ganglia's functions, and after analysing the results presented in the articles, it was possible to establish a correlation between these structures and many of the symptoms exhibited by the different psychiatric disorders. It is thus possible to affirm that Basal Ganglia are structures of great importance in the pathophysiology that triggers psychiatric disorders in general, and that, depending on

the affected structure, different symptoms may be presented. Nevertheless, even with the positive results presented, future studies are still necessary for a better and deeper understanding about the pathophysiology of the several psychiatric disorders.

Keywords

Basal ganglia;psychiatry;psychiatric disorders;schizophrenia;schizophrenia spectrum

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Índice	ix
Lista de Figuras.....	xi
Lista de Acrónimos	xiii
Capítulo 1: Introdução	1
1.1 Metodologia	2
Capítulo 2: Gânglios da Base	3
2.1 Constituintes dos Gânglios da Base	4
2.1.1 Estriado.....	4
2.1.2 Substância Nigra	5
2.1.3 Globo Pálido	5
2.1.4 Núcleo Subtalâmico	6
2.1.5 Área Tegmental Ventral e Pálido Ventral.....	6
2.2 Circuitos e Modelos	7
Capítulo 3: Esquizofrenia	11
3.1 Etiologia	11
3.2 Patofisiologia	12
3.3 Alterações Patológicas	14
3.3.1 Estriado	14
3.3.2 Substância Nigra.....	16
3.3.3 Globo Pálido.....	16
3.3.4 Circuitos e Conexões.....	17
Capítulo 4: Outras Doenças do Espectro da Esquizofrenia.....	19
4.1 Perturbação da Personalidade Esquizotípica.....	19
4.1.1 Etiologia e Patofisiologia	19
4.1.2 Alterações Patológicas.....	20
4.2 Perturbação Esquizoafetiva	21
4.2.1 Etiologia e Patofisiologia.....	21
4.2.2 Alterações Patológicas	22
Capítulo 5: Outras Perturbações Psiquiátricas e os Gânglios da Base	25
5.1 Perturbação Obsessiva Compulsiva	25
5.2 Perturbação Depressiva Major	26

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

5.3 Perturbação de Ansiedade Generalizada.....	26
5.4 Perturbação por Uso de Substâncias.....	27
Capítulo 6: Discussão	29
Capítulo 7: Conclusão.....	35
Bibliografia.....	37

Lista de Figuras

Figura 1 – Gânglios da Base e simplificação das projeções do circuito córtex-gânglios da base-tálamo 3

Figura 2 – Representação esquemática das conexões intrínsecas e extrínsecas dos Gânglios da Base de acordo com o modelo clássico (A) e o modelo contemporâneo (B) 7

Figura 3 – Neurocircuitos dos Gânglios da Base, com subdivisão em três circuitos específicos: sensorimotor, associativo/cognitivo e límbico 8

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Lista de Acrónimos

DBS	Estimulação Cerebral Profunda
DLPFC	Córtex Pré-Frontal Dorsolateral
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
GB	Gânglios da Base
GP	Globo Pálido
GPe	Globo Pálido Externo
GPi	Globo Pálido Interno
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision
NAc	Núcleo Accumbens
NC	Núcleo Caudado
NST	Núcleo Subtalâmico
PDM	Perturbação Depressiva Major
PFC	Córtex Pré-Frontal
POC	Perturbação Obsessiva Compulsiva
SN	Substância Nigra
SNC	Substância Nigra pars compacta
SNr	Substância Nigra pars reticulada
SPD	Perturbação da Personalidade Esquizotípica
VP	Pálido Ventral
VTA	Área Tegmental Ventral

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Capítulo 1: Introdução

Sempre houve, desde o início das suas descrições, um estigma relativamente aos indivíduos com perturbações psiquiátricas, uma vez que, muitas vezes, não eram consideradas verdadeiras doenças e levavam à marginalização destas pessoas ^(1,2).

No entanto, com o passar do tempo, estas têm vindo a tornar-se cada vez mais presentes nas comunidades atuais, sendo que se encontram entre as condições crónicas com mais impacto na vida de um indivíduo, em termos de morbilidade e redução do tempo de vida ⁽¹⁾. Dentro dos impactos negativos que afetam qualidade de vida dos indivíduos, destacam-se a diminuição da sua capacidade de manutenção de uma vida produtiva, com afetação dos seus relacionamentos pessoais, familiares e sociais ⁽²⁾.

Assim, a Psiquiatria tem, cada vez mais, um papel de extrema importância, não só no diagnóstico e tratamento das perturbações, mas também na descoberta das origens e fisiologias das mesmas.

Estima-se que, em 2017, cerca de quase 11% da população mundial vivia já com alguma perturbação mental ⁽³⁾, e a prevalência e carga destas doenças têm vindo a crescer ⁽²⁾. Em 2019, as perturbações mentais encontravam-se em 7º lugar dos grupos de doenças com maior impacto na vida dos indivíduos ⁽⁴⁾. Nesse mesmo ano, os distúrbios psiquiátricos mais comumente relatados eram as perturbações relacionadas com a ansiedade (3,94%) e a depressão (3,59%), seguidas pelo distúrbio de abuso de álcool (1,38%), perturbação por uso de substâncias (0,74%), a perturbação bipolar (0,51%) e a esquizofrenia (0,3%) ⁽³⁾.

Para uma melhor explicação das perturbações psiquiátricas, George L. Engel propôs, em 1977, a utilização do Modelo Biopsicossocial. Este modelo médico permite explicar o desenvolvimento destas pela existência de uma complexa interligação entre três dimensões: a biológica, a psicológica e a social. Ele justifica, assim, que uma pessoa não desenvolve uma perturbação pela afetação isolada de um órgão, mas sim pelo envolvimento deles como um todo ⁽⁵⁾.

As perturbações supramencionadas exibem uma interação complexa de circuitos e regiões do cérebro que vão culminar nos sintomas e apresentações destas. Devido a esta complexidade, e pelo facto de o cérebro possuir um papel crucial nas atividades dos

restantes órgãos e sistemas do corpo humano, uma afetação física pode causar sequelas psiquiátricas, tal como patologias psiquiátricas podem levar a sequelas físicas ⁽¹⁾.

Pela existência desta intrincada complexidade, cingi-me aqui aos Gânglios da Base. Estes são um conjunto de núcleos (o estriado, o globo pálido, a substância nigra e o núcleo subtalâmico) que têm as suas próprias subdivisões ⁽⁶⁾. Eles estão envolvidos em vários tipos de funções, desde funções motoras ^(6,7), a cognitivas ^(8,9) e até emocionais ^(8,10).

O conhecimento acerca das suas interconexões, do funcionamento e das funções nas quais participam tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Isso levou à perceção do seu amplo envolvimento em múltiplas e distintas perturbações psiquiátricas, desde depressão ^(6,11-13), perturbações de ansiedade ^(6,9,12), esquizofrenia ^(6,11), perturbação por uso de substâncias ^(6,11), entre muitas outras ⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

1.1 Metodologia

Foi realizada uma revisão de literatura científica sobre este tema para a realização desta dissertação. Para esta, houve recurso a livros científicos de referência médica, revistas e jornais científicos, e recorreu-se à base de dados eletrónica Pubmed e aos repositórios Scielo e Psychiatry Online.

Para a realização da pesquisa bibliográfica, foram aplicados dois critérios de busca: no primeiro, foram utilizadas as palavras “basal ganglia”, “circuit”, “psychiatric disorders”, e no segundo, utilizaram-se “basal ganglia”, “schizophrenia”, “schizophrenia spectrum”.

Foram incluídos artigos de revisão relacionados com o tema, assim como houve recurso a artigos de investigação, com publicações desde 2001 até ao ano de 2021, tendo sido, no entanto, priorizada a literatura mais recente.

A filtração de artigos foi realizada com base na leitura do abstract, data de publicação e idioma, tendo sido incluídos ambos os artigos publicados em inglês e português.

2.1 Constituintes dos Gânglios da Base

2.1.1 Estriado

O estriado (Figura.1) é o maior componente dos GB e serve como local de entrada para aferências provenientes de vários locais, como do córtex, tálamo, do sistema límbico, ou até de outras estruturas dentro dos GB ^(6-8,12), sendo as aferências corticais de natureza glutamatérgica ⁽²⁶⁾. Este divide-se em núcleo caudado (NC), putamen e núcleo accumbens (NAc), sendo que os dois primeiros constituem o estriado dorsal e o último pertence ao estriado ventral ^(6,8,9,13,26). Contudo, há alguns autores que descrevem o estriado ventral como constituído pelo NAc e pelas regiões mais ventromediais do NC e do putamen ^(9,13,22).

O estriado participa em funções sensori-motoras, cognitivas e emocionais/motivacionais ^(27,28), e é composto essencialmente por dois tipos de neurónios: os neurónios espinhosos médios, que estão presentes em maior número, e os interneurónios ^(7,22,26,29,30).

Os neurónios médios espinhosos (MSNs), ou neurónios de projeção, constituem entre 75-90% dos neurónios estriatais ^(7,22). Todos contêm GABA e podem expressar recetores de dopamina D1 e o péptido substância P, designando-se assim por MSN-D1, ou expressar recetores de dopamina D2 e o péptido encefalina, sendo estes os MSN-D2 ⁽⁶⁾. Os MSNs recebem aferências de vários locais, como o córtex, outros neurónios espinhosos médios, interneurónios do estriado, regiões límbicas, entre outros ^(12,26,29).

Os interneurónios usam maioritariamente acetilcolina e são tonicamente ativos. No entanto, parte deles pode ser GABAérgico e conterem parvalbumina, calretinina ou usar óxido nítrico. Existe ainda um subtipo colinérgico tonicamente ativo e “fast-spiking” GABAérgico que modulam a atividade dos MSNs e são modulados por inputs dopaminérgicos da substância nigra pars reticulada ^(7,26).

O estriado dorsal está envolvido principalmente no funcionamento motor ^(6,29,31) e em funções executivas ^(6,17), embora também participe no processamento de funções cognitivas ^(17,29,31), em comportamentos relacionados com a motivação e recompensa ^(17,20) e ainda, potencialmente, na modulação de emoções ^(17,29). Este pode ainda ser dividido em dois: o estriado dorsomedial, ou associativo ⁽³²⁾, e o estriado dorsolateral, ou sensorimotor ⁽³²⁾.

O estriado dorsomedial recebe projeções aferentes dos córtices associados frontal e parietal ^(33,34), e está mais relacionado com o controlo do condicionamento

instrumental. Este é constituído por MSNs-D1, que enviam eferências para a substância nigra pars reticulada e para a parte interna do globo pálido, e MSNs-D2, que enviam eferências para a parte externa do globo pálido. Por outro lado, o estriado dorsolateral recebe projeções aferentes do córtex sensorimotor ^(33,34) e está mais relacionado com a formação de hábitos ^(6,12,13,30).

O estriado ventral, ou límbico ⁽³²⁾, está essencialmente envolvido no controlo do reforço de aprendizagem ^(6,9), comportamento motivado ⁽⁶⁾, formação de hábitos ⁽⁹⁾, recompensa e adição ^(7,9), e recebe projeções aferentes tanto de estruturas límbicas, incluindo a amígdala e o hipocampo, como dos córtices medial pré-frontal e anterior cingulado ^(6-9,29). O NAc, constituinte maioritário do estriado ventral, é referido como sendo parte da cabeça do NC ⁽³⁴⁾, e é responsável pelo controlo do condicionamento Pavloviano e do condicionamento instrumental ⁽⁶⁾, estando também associado a funções relacionadas com recompensa, adição, entre outros ^(6,15). Nesta divisão do estriado também se encontram MSNs, sendo que os MSNs-D1 enviam projeções eferentes para a substância nigra pars reticulada e para o pálido Ventral, enquanto que os MSNs-D2 enviam apenas projeções para este último ^(6,12).

2.1.2 Substância Nigra

A Substância Nigra (SN, Figura.1) recebe aferências dos MSN-D1, e pode dividir-se em SN pars reticulada ou SN pars compacta ^(6,22).

A SN pars reticulada (SNr) é considerada o centro de processamento de informação final antes de esta ser encaminhada para o tálamo, através de projeções GABAérgicas ^(6,22). É considerada um dos outputs inibitórios mais importantes dos GB ⁽²²⁾.

A SN pars compacta (SNc) está mais envolvida no controlo motor, recebendo aferências dopaminérgicas provenientes do estriado e globo pálido ^(6,22,26). Ela está envolvida na modulação dopaminérgica dos GB, enviando projeções de volta para o estriado para a inervação dos MSNs-D1, com um efeito excitatório, e dos MSNs-D2, com um efeito inibitório ^(7,26,30). Envia ainda projeções para o globo pálido e núcleo subtalâmico ^(9,30). É, por esta razão, considerada uma das duas maiores fontes dopaminérgicas nos GB ^(22,23,30).

2.1.3 Globo Pálido

O Globo Pálido (GP, Figura.1) é outra das estruturas dos GB que se divide, apresentando uma parte interna e outra externa ^(6,22,35). Tem também um vasto leque de

funções cognitivas, motoras, emocionais e motivacionais, as quais vão depender das diferentes regiões estriatais que projetam para este ^(9,35).

O Globo Pálido interno (GPi) envia projeções para os núcleos ventrais lateral e anterior do tálamo, e está relacionado com o controlo motor ⁽³⁵⁾. É considerada por alguns autores como homóloga à SNr, pelo que nos circuitos existentes nos GB é comum a associação entre as duas como um único local de passagem ⁽⁶⁾. Este é considerado um dos maiores outputs inibitórios dos GB ^(22,35).

O Globo Pálido externo (GPe) recebe projeções inibitórias GABAérgicas dos MSNs-D2 estriatais e projeta eferências inibitórias para a SNr e o núcleo subtalâmico ^(6,7,22). Para além das projeções que recebe do estriado, recebe também fortes aferências glutamatérgicas excitatórias do núcleo subtalâmico ⁽⁷⁾. Está envolvido na regulação indireta do controlo motor por inibição/desinibição dos alvos ⁽⁶⁾.

2.1.4 Núcleo Subtalâmico

O Núcleo Subtalâmico (NST, Figura.1) é constituído por neurónios glutamatérgicos e interneurónios GABAérgicos, e projeta eferências excitatórias para o GPi/SNr e SNc ^(6,22). As suas projeções glutamatérgicas podem auxiliar no controlo de input para o estriado, pelas conexões dopaminérgicas vindas da SNc, assim como participar no controlo de saída de informação dos GB, pelo GPi/SNr, e ainda promover uma atividade sincrónica entre o córtex e os GB, pelas conexões que tem com o primeiro ⁽¹³⁾. Como referido anteriormente, ele também recebe aferências inibitórias do GPe e envia projeções glutamatérgicas ao mesmo e aos GPi/SNr ⁽⁷⁾.

A sua região dorsolateral é mais associada a funções motoras, enquanto que as suas regiões ventromedial e rostral estão mais envolvidas nas vias associativa e límbica ⁽¹³⁾.

Ele está envolvido no controlo de impulsos e na atenção ^(6,9).

2.1.5 Área Tegmental Ventral e Pálido Ventral

A Área Tegmental Ventral (VTA, Figura.1) é, em conjunto com a SNc, considerada uma das duas maiores fontes dopaminérgicas dos GB, sendo constituída maioritariamente por neurónios GABAérgicos, mas com alguma percentagem de glutamatérgicos ^(22,23,29,30). A VTA está envolvida na modulação da neurotransmissão que ocorre nos GB, através de projeções para o estriado, GP e NST ^(22,30). Posteriormente, envia aferências para o NAc ⁽²²⁾.

O Pálido Ventral (VP, Figura.1) é uma estrutura pertencente aos GB (6,24,25) envolvida em funções de aprendizagem por recompensa, motivação, entre outras, e é um dos mais importantes inputs para o NST (24). Os seus neurónios são variados, podendo ser GABAérgicos, glutamatérgicos ou colinérgicos (24). Ele recebe aferências de várias estruturas, inclusive o NAc, o NST e a VTA, e envia também projeções de volta para estas e para a SN, entre outras regiões (24). Os MSNs-D2 do NAc são os neurónios médios espinhosos que atravessam o VP para atingirem a SN (24).

2.2 Circuitos e Modelos

Os GB podem ser divididos em núcleos de input (estriado (7,13,14,26,36), por receber aferências corticais, talâmicas e da SN (7,13,34)), núcleos de output (GPi e SNr (7,13,14,26,36), que enviam projeções para o tálamo (7,14)) e os núcleos intermédios (GPe, NST e SNC (7)).

O modelo clássico dos GB foi criado em 1980 (7,10) (Figura.2 A). Resumidamente, este inicia-se com projeções corticais a dirigirem-se para o estriado e daí a seguirem para o GPi/SNr diretamente (Via Direta) ou indiretamente através do GPe e do NST (Via Indireta). Do GPi/SNr vai posteriormente para o tálamo, e daí novamente para o córtex, completando assim o circuito cortico-basal-talamo-cortical (10,13,14,26). Porém, após pesquisas posteriores, novas vias e novas funções foram descobertas dentro dos GB, o que levou à proposta de um novo modelo, o modelo contemporâneo (Figura.2 B). Este novo modelo tem algumas particularidades, como o acréscimo de uma terceira via, a Via Hiper-Direta, através do NST, e o aumento das eferências do GPe (10).

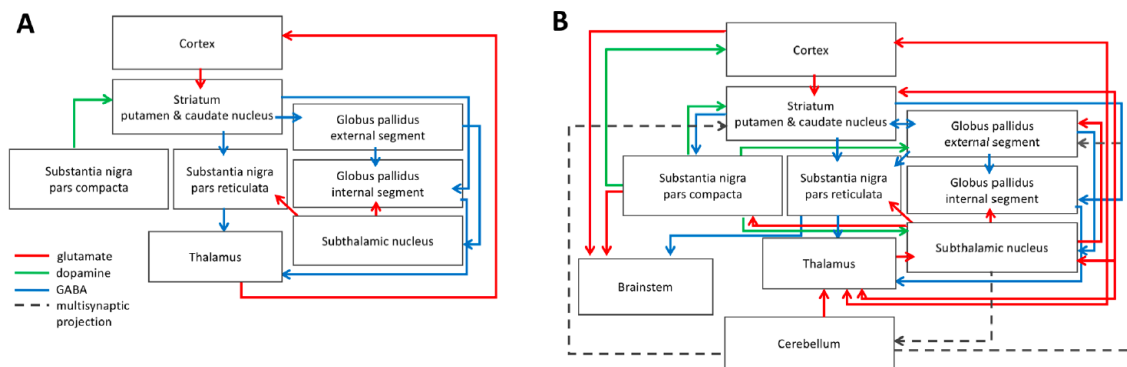


Figura.2 Representação esquemática das conexões intrínsecas e extrínsecas dos Gânglios da Base de acordo com o modelo clássico (A) e o modelo contemporâneo (B) (10)

Neste novo modelo, o circuito nos GB inicia-se no estriado, onde os seus MSNs recebem aferências corticais, e ainda projeções modulatórias dopaminérgicas da SNC, pelo sistema nigrostriatal (7). Diferentes regiões do estriado vão receber aferências de

diferentes córtices, havendo assim três circuitos principais que englobam os GB (Figura.3).

O primeiro inicia-se pela recepção no estriado dorsolateral, nomeadamente grande parte do putamen e parte do NC ^(27,33,34), de aferências dos córtices motor primário e pré-motor, sendo este o circuito sensori-motor ⁽²⁷⁾ (Figura.3). Desta região do estriado, projeções sensori-motoras são enviadas para o GP, mais especificamente para o GPi (ventrolateral)/SNr e para o SNc. Do GPi/SNr saem projeções para o núcleo talâmico ventrolateral e para o tálamo mediodorsal. Por fim, retorna aos córtices motor primário e pré-motor, fechando assim o circuito ^(6,9,21,26).

Por sua vez, o estriado dorsomedial, sendo este maioritariamente composto pelo NC e parte do putamen ^(27,28,33,34), recebe aferências dos córtices pré-frontal dorsolateral e do orbitofrontal, iniciando o circuito associativo/cognitivo ⁽²⁷⁾ (Figura.3). Neste, as projeções seguem para o GPi (dorsomedial)/SNr e algumas projeções também para o SNc, e do primeiro complexo saem projeções para os núcleos talâmicos ventral anterior e medio dorsal. Destes, retornam aos seus córtices iniciais e encerram este circuito ^(6,9,13). Este circuito é responsável por processos que envolvem memória de trabalho, memória espacial e funções executivas ⁽¹³⁾.

Por fim, o estriado ventral, nomeadamente o NAc e uma pequena parte do putamen ^(27,33,34), recebe aferências do cingulado anterior, do córtex orbitofrontal medial e de áreas límbicas (amígdala, hipocampo), originando assim o circuito límbico dos GB ^(6-10,14,17,37) (Figura.3). Deste, ao contrário dos outros dois circuitos, projeções são enviadas para o VP e para a VTA, além do GPi/SNr, e posteriormente para os núcleos talâmicos mediodorsal, ventral anterior e habenular lateral. Novamente, estes enviam projeções para os córtices que iniciaram o circuito, findando-o ^(6,9,13,37).

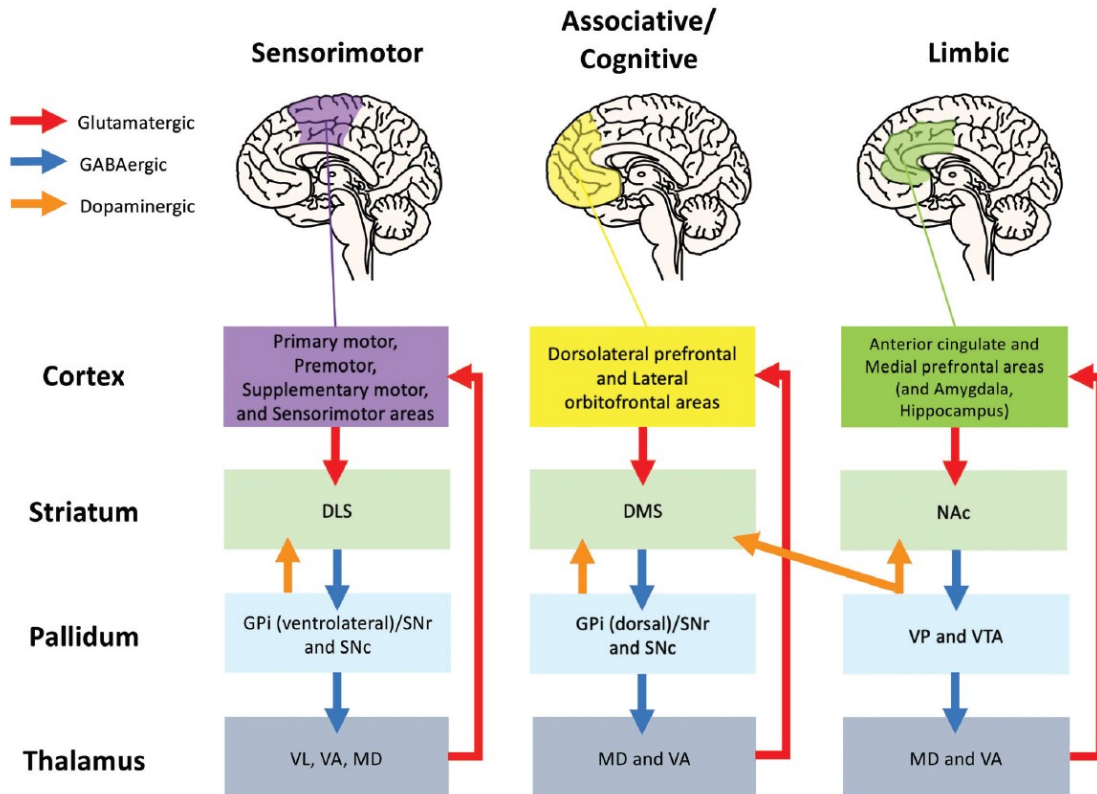


Figura.3 Neurocircuitos dos Gânglios da Base, com subdivisão em três circuitos específicos: sensorimotor, associativo/cognitivo e límbico ⁽⁶⁾

Após a receção das aferências pelo estriado, as eferências que saem deste podem seguir por duas vias previamente mencionadas: a Via Direta e a Via Indireta.

As eferências estriatais que se dirigem diretamente para o GPi e para a SNr constituem a Via Direta ^(7,22,31,35). Nesta via, as projeções que saem do estriado são MSNs-D1 GABAérgicos, as quais vão inibir a atividade dos núcleos de output dos GB ^(7,22,26,31). É de salientar que as eferências que são enviadas do GPi/SNr para o tálamo são inibitórias ^(22,26). Assim, quando as projeções do estriado enviam sinais inibitórios para estas regiões, isso vai causar uma desinibição do tálamo, o que permite, por sua vez, o envio de informação de volta ao córtex e a conclusão da ação pretendida ^(7,22,26).

Por outro lado, as eferências estriatais que se dirigem primeiro para o GPe e deste seguem para o GPi/SNr são designadas de Via Indireta, sendo estas MSNs-D2 ^(7,22,31,35). Nesta via, o GPe envia projeções para o NST, embora também possa enviar algumas projeções diretamente para o GPi/SNr ^(7,26,31). Assim, após os sinais provenientes do GPe atingirem o NST, este vai enviar neurónios excitatórios glutamatérgicos para o GPi/SNr, o que aumenta assim a sua atividade inibitória sobre o tálamo ^(7,22,26,31).

A existência destas duas vias permite afirmar que MSNs-D2 ativos levam à cessação de movimento, enquanto que MSNs-D1 ativos causam a ativação do mesmo ^(7,26).

Como referido anteriormente, o NAc envia projeções para ambos a VTA e o VP, assim como para a SNc, sendo o VP responsável pela execução motora de comportamentos orientados para um objetivo. Isto leva à sugestão de que o NAc pode ser uma interface entre os sistemas límbico e motor ^(8,9,13).

Existe ainda uma terceira via já referida anteriormente, denominada de Via Hiper-Direta ^(10,14,22,26). Nesta via mais recente, o NST recebe aferências diretamente dos córtices cerebrais motor, pré-motor e frontal, assim como projeções límbicas, e ela é essencial para a inibição de ações erróneas, uma vez que permite a célere paragem no planeamento de ações ^(6-8,12,22,26).

Assim sendo, e após se perceber as variadas funções que os GB têm, é possível afirmar que o seu normal funcionamento, por si só, tem um impacto avassalador nos nossos comportamentos normais do dia a dia, sendo estes uma região que pode precipitar uma panóplia de patologias e perturbações, não só psiquiátricas, mas também motoras (como o Parkinson ^(7,9,10)), dado o seu papel igualmente importante nas funções motoras, cognitivas e emocionais.

Tendo isto em conta, começo por aprofundar o seu papel na Esquizofrenia, uma patologia ainda não totalmente entendida, do ponto de vista da sua patofisiologia, assim como algumas das perturbações do espectro desta, uma vez que não são as patologias de maior incidência ou prevalência mundial, mas são perturbações incapacitantes e impactantes na vida dos indivíduos, com declínio funcional progressivo ⁽³⁹⁾.

Capítulo 3: Esquizofrenia

A Esquizofrenia é uma patologia de etiologia multifatorial, com interação entre a parte genética e fatores ambientais agressores que podem levar à origem de vários fenótipos ⁽⁴⁰⁾. Estima-se que, na população mundial, ela tenha uma prevalência de cerca de 1% ^(19,31,39). É considerada uma das doenças mais incapacitantes, com um aparecimento insidioso por volta do fim da adolescência/início da idade adulta e um prognóstico pouco favorável, sendo ligeiramente mais prevalente no sexo masculino ^(22,31,39,41-44).

Ela é caracterizada por ter uma grande diversidade de sintomas, nomeadamente sintomas positivos (que incluem alucinações, delírios ou desorganização conceptual), sintomas negativos (como pobreza de discurso, anedonia, isolamento social, menor expressão emocional, alterações na concentração, entre outros) e sintomas cognitivos ^(18,22,31,39-42,44-48).

Com o avançar da idade, os sintomas positivos tendem a atenuar. Contudo, os sintomas negativos são predominantes em cerca de um terço da população afetada, sendo associados a um pior prognóstico e a uma pior resposta ao tratamento com neurolépticos ^(38,41,46).

O seu diagnóstico é feito com o auxílio do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-5) ⁽³⁸⁾, através de uma análise completa dos sinais e sintomas manifestados pelo indivíduo.

3.1 Etiologia

Sendo uma patologia multifatorial, estão envolvidos no seu aparecimento fatores genéticos, ambientais e até do neurodesenvolvimento.

Em termos de influências genéticas, já foi comprovada a existência de uma base genética nas patologias do espectro da esquizofrenia. Alguns estudos demonstraram que, em gémeos de indivíduos esquizofrénicos, estão presentes alguns traços atenuados de esquizofrenia ⁽⁴⁰⁾ e ainda um risco aumentado de desenvolverem a doença ^(42,43). Foi também comprovado que, em familiares de indivíduos com esquizofrenia, especialmente em familiares diretos, existe uma maior prevalência de esquizofrenia crónica ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. O risco de desenvolvimento de esquizofrenia já foi ligado à presença da doença nos pais biológicos ⁽⁴³⁾.

Também é importante referir que, além da esquizofrenia, familiares de indivíduos com esquizofrenia podem ter um risco aumentado de desenvolver outras patologias psiquiátricas, como a perturbação esquizoafetiva ou perturbação da personalidade esquizotípica ^(41,42).

Os fatores ambientais mais relacionados com esta patologia incluem o estatuto socio-económico mais baixo, dificuldades na infância, ou historial de ascendência de migrantes, assim como outros fatores menos frequentemente relatados, como nascer e ser criado em áreas urbanas, uso de canábis, entre outras ^(38,42,43,49).

Fatores que afetam o desenvolvimento inicial também podem contribuir para esta patologia, podendo estes ser stress materno, défices nutricionais ou infeções maternas durante a gravidez, hipoxia fetal, atrasos do crescimento intra-uterino, idade do pai avançada, ou outros envolvidos na imunidade, inflamação ou sinalização celular ^(38,41-43,45).

Além destes, durante o crescimento da criança, traumas na infância, traumatismos cranianos, adversidade social, eventos stressores ou até atrasos no atingimento de marcos do crescimento são também sugeridos como fatores de risco possíveis para o desenvolvimento de esquizofrenia ^(43,45).

3.2 Patofisiologia

A esquizofrenia ainda é uma patologia que não tem uma origem e processo patofisiológico totalmente descoberto e confirmado, havendo várias teorias/hipóteses para esta, entre as quais a teoria da hipofunção do recetor N-metil-D-aspartato (NMDA), a hipótese dopaminérgica, a teoria serotoninérgica ou a hipótese do neurodesenvolvimento ^(22,39,42,44,46,48).

Começando pela teoria da hipofunção do recetor N-metil-D-aspartato, os recetores de glutamato podem ser divididos em vários tipos, sendo o mais importante o recetor ionotrópico sensível a N-metil-D-aspartato (NMDAR) ⁽³⁹⁾. Esta teoria afirma que existe um reduzido nível de glutamato no fluído cerebrospinal dos pacientes esquizofrénicos e que defeitos nos NMDAR nos interneurónios GABAérgicos podem levar a uma inibição inadequada das projeções glutamatérgicas para o cérebro, com consequente sobrestimulação dos neurónios dopaminérgicos mesostriais ⁽⁴⁶⁾.

Estudos com fenciclidina (PCP) ou cetamina, bloqueadores dos NMDAR, demonstraram que estes podem exacerbar sintomas psicóticos nos esquizofrénicos e

causar um estado “tipo esquizofrenia” em indivíduos não esquizofrénicos ^(39,46). Houve ainda quem sugerisse que o glutamato poderia ter um papel importante na manutenção das funções cognitivas, sendo que uma alteração deste sistema poderá induzir os défices cognitivos apresentados nesta patologia ^(42,46).

A hipótese dopaminérgica surgiu a meio do século vinte, quando foi verificado, com o uso de neurolépticos para o tratamento da esquizofrenia, que estes tinham um efeito sobre o metabolismo da dopamina, e que a sua eficácia estava dependente da sua capacidade de bloquearem recetores D2 ⁽²²⁾.

O sistema dopaminérgico tem várias funções, como a motivação, comportamentos guiados pela emoção, aprendizagem reforçada por recompensa (reward-base reinforcement learning), reconhecimento e previsão de recompensa, entre outros ⁽²²⁾. Tendo estas funções em conta, já houve relatos de que desregulações do sistema dopaminérgico pode eventualmente despoletar psicose, diminuição da cognição, problemas motores, sintomas positivos na esquizofrenia, delírios e alterações nas funções de recompensa ^(22,23,30,31,46,50).

Uma teoria possível para estas complicações afirma que uma desregulação de neurónios dopaminérgicos pode levar a que estímulos previamente irrelevantes sejam interpretados como importantes, levando a percepções e pensamentos anormais e, assim, a associações causais inapropriadas, por um balanço desigual de dopamina cortical em défice e excesso da mesma nas regiões subcorticais, como GB ^(30,46).

Para além destas, já houve artigos a referirem a existência de uma associação entre a disfunção dopaminérgica e o início de sintomas psicóticos e ainda, possivelmente, alucinações auditivas ^(42,46,48). São descritas vias dopaminérgicas envolvendo os GB que podem ter alterações da sua atividade na esquizofrenia, sendo elas a via nigro-estriatal, a via mesolímbica e a via mesocortical ⁽⁴²⁾. A primeira tem o seu início na SN e dirige-se para o NC, tendo sido relatado que baixos níveis de dopamina nesta via podem afetar o sistema extrapiramidal e causar sintomas motores ⁽⁴²⁾. Na segunda via referida, que vai da VTA para o NAc ⁽⁵¹⁾, foi sugerido que um excesso de dopamina pode ter uma influência nos sintomas positivos da esquizofrenia ⁽⁴²⁾. Por fim, na última via, que se projeta da VTA para o córtex pré-frontal (PFC) ⁽⁵²⁾, foi referido que baixos níveis de dopamina podem ter um papel no início dos sintomas negativos e défices cognitivos ⁽⁴²⁾.

A teoria serotoninérgica surgiu também, uma vez que foi comprovado que novos medicamentos com bloqueio de ambos os recetores de dopamina e de serotonina eram benéficos no alívio de ambos os sintomas positivos e negativos ⁽⁴²⁾.

A hipótese do neurodesenvolvimento defende que existem fatores de risco, quer etiológicos, quer patogénicos, que podem afetar o neurodesenvolvimento muito antes do aparecimento da doença, levando a alterações subtis em neurónios e circuitos que, conseqüentemente, os podem tornar mais suscetíveis e vulneráveis ao comprometimento do seu funcionamento ⁽⁴⁵⁾.

3.3 Alterações Patológicas

Foi relatado que a medicação neuroléptica usada no tratamento da esquizofrenia pode eventualmente causar alterações nos GB ⁽⁵³⁾, nomeadamente o aumento destas estruturas ^(15,18,22,27,40,50,53-57), embora ainda não seja uma afirmação unânime. Por este motivo, existe uma imensa variedade de estudos em diferentes etapas da esquizofrenia, desde o primeiro episódio não tratado, indivíduos com tratamento crónico, até a pessoas refratárias ao tratamento.

É de salientar que, em relação aos neurolépticos, os de primeira geração, ou típicos, estão mais associados às alterações dos GB verificadas nos estudos, nomeadamente aumentos de volume estriatais, enquanto que os neurolépticos de segunda geração, ou atípicos, não costumam estar envolvidos nestas diferenças ^(15,50,54,56). Um exemplo é o aumento do NC em indivíduos medicados com haloperidol, o qual apresentava uma diminuição aquando a troca de medicação para a clozapina ⁽⁵⁸⁾. Por este motivo, alguns autores associam os aumentos dos GB a mais sintomas extra-piramidais ⁽⁵⁶⁾.

Refiro ainda que os resultados aqui expostos são produto da interpretação de estudos de neuroimagem funcional e estrutural em humanos, na sua maioria, assim como alguns estudos genéticos ^(15,17-19,22,23,27,29,31-33,35-37,40,42,44,46,48-50,56,59-62).

3.3.1 Estriado

Em pacientes não medicados, os relatos mais descritos são de volumes estriatais normais ou ligeiramente reduzidos, nomeadamente do NC e putamen ^(15,18,19,22,27,31,36,40,42,48,49). Foi ainda sugerido que as alterações nestes locais eram mais acentuadas em regiões correspondentes ao estriado associativo ⁽²²⁾.

Também houve descrições de alterações no volume do NAc, nomeadamente uma diminuição ^(18,48,49).

Foram também relatadas alterações nas formas de ambos o NC (deformações externas) e o putamen (deformações das regiões antero-lateral e postero-inferior) ^(15,31,55).

Nestes pacientes, e em ataques agudos de esquizofrenia, relativamente à dopamina, foi descrito um aumento dos seus níveis estriatais (nomeadamente no estriado associativo ^(32,62)), da sua síntese e da sua libertação ^(22,29,31,37,40,44,46), com um aumento de recetores estriatais D2 ^(31,44,46).

Em relação ao glutamato, verificaram-se aumentos os seus níveis e sinapses ^(22,29,46).

Em esquizofrénicos com tratamento neuroléptico de longa duração (especialmente neurolépticos típicos), por outro lado, foi sugerido um aumento compensatório de estruturas dendríticas dopaminérgicas que pudesse justificar o aumento do volume do estriado ⁽²⁷⁾, nomeadamente no NC ⁽¹⁷⁾ e putamen ⁽⁵⁹⁾, o que permite afirmar que alterações no volume estriatal podem refletir alterações na atividade dopaminérgica ^(15,18,19,22,27,31,40,50,55).

Houve também, nestes pacientes, relatos de aumentos dos níveis e sinapses glutamatérgicos ^(22,29).

Relativamente à dopamina e os seus recetores, após instituição de regimes de tratamento, verificou-se uma diminuição da densidade de recetores estriatais D2, previamente aumentados em indivíduos não tratados ⁽³¹⁾.

Houve também relatos de aferências corticostriatais e/ou corticotálâmicas anormais para o estriado em ambos os tipos de pacientes medicados e não medicados, sugerindo que essas alterações possam estar relacionadas com disfunção límbica ⁽²²⁾.

Há alguns relatos de uma ativação anormal do estriado ventral/NAc durante algumas tarefas relacionadas com o processamento de recompensas ⁽²⁹⁾.

Em pacientes resistentes ao tratamento, verificou-se um aumento de níveis de glutamato e diminuição de síntese dopaminérgica no estriado, quando comparados a indivíduos não resistentes a tratamento, e ainda um bloqueio quase total nos recetores estriatais D2 ^(29,60).

Nestes, houve também relatos de hipermetabolismo dentro dos GB ⁽³⁶⁾. Os indivíduos que respondem a clozapina apresentaram uma diminuição no hipermetabolismo

presente, com melhoria de sintomas negativos, ao passo que os indivíduos que nem com clozapina apresentavam resposta demonstravam piores resultados ⁽⁶⁰⁾.

Também em indivíduos responsivos a clozapina foi verificado um aumento da perfusão na cabeça do NC, algo que não se verificou nos não responsivos ⁽⁶⁰⁾.

Em relação a estudos de familiares de indivíduos com esquizofrenia, também foram encontradas algumas alterações quando comparados com os grupos de controlo.

Foram relatados, em geral, aumentos da síntese dopaminérgica e anormalidades dos recetores D2 nos familiares, NC menores em filhos ⁽³³⁾, e ainda alterações intermédias em irmãos destes indivíduos, quando comparados com eles e com indivíduos saudáveis ^(22,49,50). Estas alterações intermédias podem ser interpretadas como um marcador de risco para o desenvolvimento da doença nestes indivíduos ⁽⁵⁰⁾.

Também estão descritas alterações na forma do NC nos irmãos aparentemente saudáveis de indivíduos afetados ⁽⁵⁵⁾. Houve ainda relatos de reduções no volume do putamen em irmãos não psicóticos de indivíduos com esquizofrenia ⁽³³⁾.

3.3.2 Substância Nigra

Na SN, há registos de aumentos da libertação de glutamato e de recetores D2 presentes, sinais de degenerescência, diminuições do seu volume e ainda uma síntese de dopamina aumentada ^(22,29,46,48).

Foi ainda verificada uma hiperatividade durante tarefas cognitivas, que se correlacionavam com a gravidade dos sintomas ⁽²⁹⁾.

Em relação à dopamina, foram descritos aumentos dos seus níveis na SN também ⁽³¹⁾.

3.3.3 Globo Pálido

Em indivíduos não medicados, durante o primeiro episódio de esquizofrenia, foi detetada uma menor conectividade funcional entre o GPi e regiões cerebrais importantes para a realização de funções executivas ⁽⁶³⁾, assim como um menor volume do GP ^(31,35,48).

Também foram reportadas algumas anomalias, nomeadamente um aumento do seu volume, em pacientes medicados ^(15,18,55,59). Noutro estudo, afirmam que o volume do GP pode estar positivamente relacionado com sintomas positivos e psicóticos, e negativamente relacionado com a gravidade global dos sintomas ⁽⁵⁵⁾.

Foram igualmente detetadas anomalias da sua forma, como deformações nas regiões superiores e inferiores ^(55,61).

Em seguimento de pacientes, após 6 meses de instituição terapêutica, foi relatado que uma menor conexão entre o GPi e regiões importantes do circuito de atenção estavam ligados a problemas motivacionais e no controlo inibitório, e foram ainda descritas alterações das ligações entre o GP e estruturas corticostriatais, como o NC, importantes para as funções previamente descritas ⁽³⁵⁾.

Em indivíduos a receber tratamento neuroléptico houve relatos de aumentos de volume do GP, derivado destes ⁽³¹⁾.

3.3.4 Circuitos e Conexões

Em indivíduos psicóticos não medicados, foram relatadas respostas anormais a previsões de recompensas no estriado e sistema límbico, e ainda diminuição da ativação do estriado ventral quando fornecidas pistas de recompensas em indivíduos não medicados ⁽²²⁾.

Foi descrita uma hipoconectividade entre o circuito da atenção e ambos o estriado e o GP, assim como uma hiperconectividade entre o circuito auditório-sensorimotor e as mesmas estruturas ⁽³⁷⁾.

Foi sugerido que haveria uma conectividade diminuída do PFC com ambos o estriado ^(23,62) e a SN ⁽²³⁾, com défices verificados no circuito associativo ^(32,62).

Detetou-se ainda uma forte associação entre as ligações funcionais nigrostriatais e a gravidade da psicose, pela sugestão de que uma disfunção pré-frontal pode causar uma alteração da conexão do PFC e dos GB, com uma desinibição da SN e, conseqüentemente, o desenvolvimento da psicose ⁽²³⁾.

É ainda de salientar que houve um relato de anomalias nas conexões pré-frontais com os GB nesta patologia, sendo que a hipofrontalidade nesta patologia, nomeadamente do circuito límbico e estriado ventral, pode estar relacionada com os sintomas negativos ^(48,55).

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Capítulo 4: Outras Doenças do Espectro da Esquizofrenia

4.1 Perturbação da Personalidade Esquizotípica

A Perturbação de Personalidade Esquizotípica (SPD) é uma perturbação da personalidade caracterizada por sintomas positivos ou psicóticos (como ideias de referência, pensamento mágico ou distorções perceptuais ou cognitivas), sintomas negativos, sintomas interpessoais ou défices sociais, e ainda sintomas paranóides ou uma desorganização cognitiva ^(27,28,38,40,41,57,64,65).

Nesta patologia, com prevalência infrequente, entre 0-1,9% ⁽³⁸⁾, ligeiramente superior no sexo masculino ^(28,38,65), os indivíduos apresentam um estreito espectro emocional, costumam estar socialmente isolados, sem capacidade de formar ou manter relações próximas com outros, e ainda demonstram uma percepção alterada de experiências, com crenças mágicas sobre o mundo ^(28,38,41,57,65).

No entanto, os sintomas destes indivíduos não são tão graves e impactantes como na esquizofrenia, não necessitando, por norma, de tratamento neuroléptico ou de hospitalizações ^(17,27,36,57,65).

4.1.1 Etiologia e Patofisiologia

Já foi provado que os fatores genéticos têm grande influência nesta perturbação, sendo que há uma maior prevalência da SPD em familiares de indivíduos que já a possuem ⁽⁴⁰⁾, assim como em familiares de indivíduos com esquizofrenia ^(17,38). Inversamente, também existe um aumento de risco de desenvolvimento de esquizofrenia ou outras perturbações psicóticas em descendentes de indivíduos que tenham SPD ⁽³⁸⁾.

Foi também sugerido que genes suscetíveis a psicose são menos prevalentes em descendentes de indivíduos com SPD ⁽⁴⁰⁾, mas que existe uma relação genética entre os seus sintomas positivos, negativos e cognitivos e a esquizofrenia ⁽¹⁷⁾.

Em relação a indivíduos diagnosticados com esquizofrenia, os seus descendentes diretos têm maior probabilidade de poderem desenvolver SPD e, de igual modo, há uma probabilidade do desenvolvimento de esquizofrenia caso algum dos seus pais possua SPD ⁽⁵⁷⁾.

Já houve referências de que abusos na infância estariam mais provavelmente associados a sintomas e características esquizotípicas ⁽⁶⁵⁾. Além deste, fatores que

também demonstravam maior associação com esta perturbação incluem a raça negra, um estatuto socioeconómico inferior, pessoas divorciadas ou viúvas ⁽²⁸⁾.

Foi ainda verificado que a SPD era mais prevalente em descendentes de indivíduos com essa perturbação ⁽²⁸⁾.

Existem algumas anormalidades comuns a ambas a esquizofrenia e a SPD, e há estudos genéticos que defendem que esta está incluída nas doenças do espectro da esquizofrenia ^(33,34).

Contudo, é sugerido que esta perturbação seja determinada tanto por fatores familiares/genéticos como por fatores ambientais, tendo assim um carácter multifatorial ⁽²⁸⁾.

Alguns dos fatores de risco ambientais são problemas pré-natais, à semelhança da esquizofrenia, ou ainda traumas psicológicos e níveis crónicos de stress ⁽²⁸⁾.

Em indivíduos com SPD são relatados défices na função executiva, memória de trabalho, aprendizagem verbal ou em memória episódica, e ainda na atenção, mas não são verificados défices motores, perceptuais ou intelectuais ⁽⁴⁰⁾.

É especulado que estes défices provenham de algumas regiões específicas do cérebro, como o córtex pré-frontal dorsolateral (DLPFC) relativamente a funções executivas, regiões corticais temporais implicadas na aprendizagem verbal, ou ainda circuitos frontostriatais que podem modular a atenção mantida ⁽⁴⁰⁾.

4.1.2 Alterações Patológicas

Apesar de menos comum, há indivíduos com SPD que podem ser medicados, daí também haver estudos que façam essa distinção, aquando da análise de possíveis alterações dos GB nesta perturbação.

Refiro ainda, como anteriormente, que os resultados aqui expostos são resultado da interpretação de estudos de neuroimagem funcional e estrutural em humanos, assim como alguns estudos genéticos ^(17,27,28,33,34,36,40,48,65).

Em indivíduos com SPD não medicada foram descritas diminuições do volume dos GB em geral, mais frequentemente no estriado, nomeadamente no NC ^(17,27,28,33,34,36,40,48,65).

Também em relação ao NC foram relatadas anomalias da sua forma ^(27,28), especialmente em porções anteriores ^(33,34).

Estes pacientes apresentam atividade metabólica aumentada no putamen ventral (rico em recetores D2, que medeiam a inibição dopaminérgica da sua atividade), quando em comparação a indivíduos saudáveis ou mesmo com esquizofrenia, sendo, por isso, sugerida uma modulação dopaminérgica diminuída como justificação deste aumento ^(27,40,65).

Foi ainda relatado, ao contrário da esquizofrenia, volumes normais ou até aumentados das regiões frontais ⁽⁴⁰⁾.

Em relação à dopamina, foi verificado um aumento de libertação da dopamina pré-sináptica ⁽²⁸⁾.

4.2 Perturbação Esquizoafetiva

A perturbação esquizoafetiva está presente em cerca de 0,3% da população mundial ^(38,66), sendo ligeiramente superior em mulheres ⁽³⁸⁾. Apresenta sintomas psicóticos predominantes, como na esquizofrenia, juntamente com períodos de perturbações do humor (como depressão ou mania) ^(41,66,67). Segundo o DSM-V, esta tem que apresentar um período não interrompido com um episódio de alteração do humor major concomitantemente com ilusões, alucinações, discurso desorganizado, entre outros, com duração de pelo menos 1 mês ⁽³⁸⁾.

Estes sintomas e défices são mais atenuados do que na esquizofrenia ⁽⁶¹⁾ e, ao contrário desta, não se verifica um declínio funcional ⁽⁶⁸⁾.

Apesar de esta perturbação se encontrar como um diagnóstico individual, tanto no DSM-V como no International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10), ainda é questionada a sua validade como uma forma distinta de perturbação psicótica ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾.

4.2.1 Etiologia e Patofisiologia

Geneticamente, existe uma correlação significativa entre a esquizofrenia e a perturbação esquizoafetiva ⁽⁶⁶⁾.

Há um risco aumentado de desenvolvimento desta perturbação em descendentes diretos de indivíduos com esquizofrenia, assim como em indivíduos com um familiar

direto que apresente esquizofrenia, perturbação bipolar ou perturbação esquizoafetiva ⁽³⁸⁾.

Nesta perturbação, à semelhança da esquizofrenia, também uma história de migração está associada a um maior risco do desenvolvimento da mesma, assim como nos seus descendentes diretos ⁽⁶⁹⁾.

Também a exposição repetida a fatores associados à migração, como desvantagem social, trauma ou discriminações, podem estar associados a um maior risco de desenvolvimento desta perturbação ⁽⁶⁹⁾.

Os défices neurofisiológicos que podem estar presentes foram descritos como sendo hereditários e estáveis ao longo do tempo ⁽⁶⁷⁾.

Em relação às funções neurocognitivas, há relatos de esta estar mais preservada em indivíduos com perturbação esquizoafetiva, quando em comparação com indivíduos esquizofrénicos ⁽⁶⁷⁾. Há também relatos de uma manutenção da memória de trabalho verbal, nas mesmas condições ⁽⁶⁷⁾.

4.2.2 Alterações Patológicas

Começo por referir, à semelhança do atrás descrito, que os resultados aqui expostos são resultado da interpretação de estudos de neuroimagem funcional e estrutural em humanos, assim como alguns estudos genéticos ^(36,54,55,61,68).

Em relação às alterações encontradas nesta patologia, foi relatado que ambas a perturbação esquizoafetiva e a esquizofrenia apresentam reduções das substâncias branca e cinzenta ⁽⁶⁸⁾.

Nesta, semelhante à esquizofrenia, também a toma de medicação neuroléptica pode influenciar o tamanho dos GB ⁽⁵⁴⁾.

Assim sendo, houve relatos de volumes reduzidos do NC em pacientes não medicados, em contraste com um aumento do volume do mesmo em pacientes medicados ⁽³⁶⁾.

Em relação ao NC, há descrições de anomalias na sua forma, nas regiões anteriores dorsal e ventral ⁽⁶¹⁾.

Também no putamen foram descritas alterações da sua forma, pelas regiões dorsais antero e posteromediais, sendo estas mais pronunciadas do que em indivíduos com esquizofrenia ⁽⁶¹⁾.

O GP também apresentava alterações na sua forma, nomeadamente deformações internas em ambas as regiões ventrais anterior e posterior e dorsais, sendo estas distintas das alterações verificadas na esquizofrenia ⁽⁶¹⁾.

Foi observada uma disfunção das conexões pré-frontais com os GB nesta patologia, tal como o observado na esquizofrenia ⁽⁵⁵⁾.

Capítulo 5: Outras Perturbações Psiquiátricas e os Gânglios da Base

Já foram previamente referidas as várias funções nas quais os GB podem contribuir e/ou interferir, assim como algumas das suas afetações possíveis na Esquizofrenia e perturbações desse espectro.

No entanto, o papel dos GB tem vindo, ao longo dos anos, a ser cada vez mais relatado, não só na Esquizofrenia e perturbações relacionadas, mas também na globalidade das perturbações psiquiátricas, nomeadamente na Perturbação Obsessiva Compulsiva, Perturbação de Adição de Substâncias, Depressão, Ansiedade, entre muitas outras ^(6,9,11-14).

De uma forma geral, os GB têm repercussões importantes e altamente variadas nestas perturbações, as quais, por si só, já são muito distintas entre si. Assim, a breve menção das mais comumente descritas nos artigos faz aqui sentido para uma noção geral do seu impacto.

5.1 Perturbação Obsessiva Compulsiva

A Perturbação Obsessiva Compulsiva (POC) afeta cerca de 2% da população mundial, com cerca de metade dos indivíduos a apresentar sintomas antes dos 20 anos ^(6,14,38). É caracterizada por pensamentos intrusivos ou impulsivos crónicos, designados por obsessões, e ações ritualísticas e repetitivas que tentam diminuir a ansiedade causada pelos primeiros, neste caso as compulsões ^(6,9,12).

Foi sugerida uma disfunção do circuito que envolve os GB como causa possível para a origem da POC, através de estudos de neuroimagem funcional e estrutural em humanos ⁽¹²⁾, com uma possível dificuldade na inibição de informação irrelevante (pensamentos obsessivos e impulsos) e uma redução na habilidade de selecionar a informação relevante e descartar a informação irrelevante que com ela compete ⁽⁹⁾.

Mais especificamente, em relação aos GB, foram relatadas alterações na conectividade corticostriatal no circuito límbico dos mesmos, hiperatividade do NC, a qual foi revertida após tratamento, e aumento da conectividade funcional do eixo corticostriatal ventral ^(6,9,12,14).

Foi também descrito uma forte correlação positiva entre o NC ventral/NAc e a gravidade dos sintomas apresentados ⁽⁶⁾, assim como uma atividade anormalmente aumentada do NC associada ao aparecimento dos sintomas ativos ⁽⁹⁾.

De forma a reforçar a associação entre GB e POC, após a realização de estimulação cerebral profunda (DBS) na porção medial do NST, verificou-se uma diminuição de compulsões nos indivíduos afetados, e a DBS do NAc demonstrou também uma melhoria de cerca de 25% dos sintomas de POC ⁽¹⁴⁾.

5.2 Perturbação Depressiva Major

A Perturbação Depressiva Major (PDM) ocorre em cerca de 4,4% da população mundial, e caracteriza-se por um humor depressivo persistente, anedonia, baixa motivação, lentificação motora e, ocasionalmente, alucinações ou delírios ^(6,12,38), há pelo menos 2 semanas ⁽³⁸⁾.

Em relação à associação entre os GB e a PDM, através de estudos de neuroimagem funcional em humanos, foram observadas lesões no NC, alteração da sinalização de serotonina no estriado, respostas diminuídas do estriado ventral relativamente ao processamento de recompensa e ainda um aumento de transportadores de serotonina estriatais correlacionado com a gravidade dos sintomas ^(6,9,12).

Estudos com DBS em regiões como o NST e o GPi causaram o aparecimento de hipomania e riso em alguns indivíduos, sugerindo que porções dos GB podem alterar profundamente o humor e as emoções expressadas ⁽¹⁴⁾. Foi também demonstrado que, após DBS do NAc, houve uma redução de 50% nos sintomas depressivos em indivíduos com depressão resistente ao tratamento, assim como a diminuição de sintomas de ansiedade, sendo que DBS do NST também contribuiu para a melhoria destes sintomas ^(6,13,14).

5.3 Perturbação de Ansiedade Generalizada

A Perturbação da Ansiedade Generalizada afeta cerca de 3,6% de indivíduos mundialmente, sendo marcada por ansiedade excessiva, preocupações persistentes, fadiga, náusea, entre outros ^(6,38), normalmente na maior parte dos dias durante, pelo menos, 6 meses ⁽³⁸⁾.

Com base em estudos de neuroimagem funcional em humanos, relativamente aos GB, foi relatada uma diminuição da atividade metabólica absoluta em ambos o putamen e o GP destes indivíduos, assim como a diminuição dos níveis de transportadores de

dopamina no estriado ⁽⁶⁾. Como referido anteriormente, a realização de DBS do NAc demonstrou, em alguns estudos, diminuição de sintomas de ansiedade, assim como DBS do GPi e ainda do NST ^(6,13,14).

5.4 Perturbação por Uso de Substâncias

A Perturbação por Uso de Substâncias envolve comportamentos compulsivos de procura e consumo de uma substância, em que o uso repetido desta causa uma alteração da atividade neural dentro dos GB, levando assim a uma perda do próprio controlo (adição) ⁽⁶⁾. Existem nesta perturbação altas taxas de recaídas, o que pode indicar que as alterações provocadas pelas substâncias podem ter duração prolongada ou mesmo serem permanentes ⁽⁶⁾.

Em relação aos GB, e também com base em estudos de neuroimagem funcional em humanos, foram detetadas ambas hiper- e hipoatividade do estriado ventral, dentro do circuito cortico-GB-talamo-cortical ⁽⁶⁾. É referido também que o NAc e a VTA são locais em que as drogas têm grande efeito, interagindo com processamento de sinais relacionados com o reforço emocional ⁽²⁶⁾.

Capítulo 6: Discussão

Relativamente aos resultados apresentados sobre a esquizofrenia, foi sugerido que as anormalidades de volume relatadas no putamen de indivíduos não medicados, especialmente na sua parte anterior, poderiam estar relacionadas com embotamento afetivo ^(22,49).

A diminuição do volume do NAc em indivíduos não medicados estava inversamente relacionado com a gravidade dos sintomas positivos ⁽¹⁵⁾.

As alterações de volumes nos NC e putamen pode estar relacionada com atenção/vigília, aprendizagem, motivação ou mesmo com resolução de problemas ^(15,17).

As alterações nas formas do NC e putamen podem ser causadas por alterações nos neurónios subjacentes e dos seus processos funcionais ⁽¹⁵⁾, podendo estar relacionadas com sintomas negativos ⁽⁶¹⁾.

Regiões antero-laterais do putamen têm conexões com áreas corticais não motoras ⁽¹⁵⁾, o que pode explicar os sintomas essencialmente não motores associados às suas alterações.

Os aumentos de dopamina nestes pacientes foram associados, por alguns, a sintomas psicóticos ^(22,46), como já referido, e ainda a disfunções motoras ⁽³¹⁾. Os níveis de dopamina elevados foram já descritos como preditores da resposta aos neurolépticos, sendo que quanto maiores os seus níveis, maior a resposta ao tratamento ⁽³⁰⁾. Estes também podem estar associados à psicose aguda, assim como ao aumento da gravidade dos sintomas psicóticos ^(22,30,32,40,55).

Apesar de aumentos de dopamina poderem ser relacionados com uma melhor cognição em cérebros saudáveis, no caso da esquizofrenia, estes aumentos podem ter um impacto substancialmente mais disfuncional, possivelmente devido ao seu efeito modulatório num circuito já anormal por base, ou pelas dinâmicas aberrantes intrínsecas nos padrões de ativação de células dopaminérgicas ⁽³⁰⁾.

Normalmente, neurónios dopaminérgicos disparam em resposta a estímulos associados a recompensa, guiando os comportamentos para ações que a permitam atingir. Porém, o estado hiperdopaminérgico do estriado, descrito em vários artigos, pode também

levar a uma influência motivacional reduzida, o que pode parcialmente contribuir para os sintomas negativos, como anedonia ^(35,46).

Tendo em consideração o envolvimento do estriado, quer dorsal, quer ventral, nas funções previamente referidas, e considerando também as anomalias que foram relatadas ao longo de vários estudos, é plausível afirmar que os indivíduos com esquizofrenia, apesar de conseguirem interpretar experiências positivas relacionadas com recompensas como tal, apresentam alguma dificuldade em memorizar essa aprendizagem experiencial e recrutá-la posteriormente numa situação semelhante de recompensa ⁽²⁰⁾.

É também importante salientar que, apesar do estriado, nomeadamente o NC, apresentar um volume reduzido em indivíduos não tratados, após a instituição de terapêutica com neurolépticos, estes volumes tendem a normalizar ou até aumentar, daí as diferenças entre medicados e não medicados ⁽¹⁹⁾.

Assim, quanto aos indivíduos medicados com neurolépticos, em relação ao aumento do volume estriatal, foi proposto que o NC poderia ter uma relação com a memória de trabalho, anomalias comportamentais e/ou défices cognitivos, que o putamen também poderia ter influência na aprendizagem verbal e funções executivas, e ainda que ambos poderiam influenciar a atenção/vigilância ^(18,55).

Tendo em conta estes resultados e o conhecimento da influência dos neurolépticos nos GB, foi proposto que o aumento do NC em pacientes medicados com neurolépticos típicos (e dos GB em geral) poderia ser o resultado de um mecanismo de compensação relacionado com o bloqueio de recetores D2, o qual estimula a proliferação de mais recetores D2, com conseqüente aumento neuronal e de volume das estruturas ^(19,27,50,54,56).

Tendo em conta que os níveis de dopamina no estriado podem estar relacionados com os sintomas psicóticos, foi também relatado que indivíduos com maiores níveis dopaminérgicos estriatais e, como referido anteriormente, maiores volumes estriatais (nomeadamente NC), apresentavam melhores respostas aos tratamentos anti-psicóticos ^(22,46,50).

Nos indivíduos medicados foi encontrada também uma relação positiva entre a idade e duração da doença e os aumentos de volumes do putamen e GP ⁽⁵⁹⁾, a qual pode ser, em parte, devido aos efeitos cumulativos dos neurolépticos ⁽⁵⁹⁾.

Em relação às alterações de dopamina estriatal descritas em vários estudos, é possível afirmar que existe uma relação forte entre esta e sintomas psicóticos, o que leva à sugestão de que uma desregulação dopaminérgica estriatal pode representar um fenótipo de risco para doenças psicóticas ⁽⁶²⁾. Aumentos da dopamina, especificamente no estriado associativo, foi também relacionado com piores funções cognitivas, além do já mencionado aumento de gravidade da psicose ⁽⁶²⁾.

Em relação aos fatores de risco ambientais previamente referidos, muitos destes podem causar um stress agudo psicossocial, o qual foi sugerido, por alguns, como um indutor de libertação de dopamina estriatal ⁽⁴⁶⁾.

As alterações no GP dos indivíduos esquizofrénicos, nomeadamente as suas alterações de conexão com certas regiões do tálamo, foram associadas a possíveis défices motores ⁽⁶³⁾.

Foi ainda sugerido que alterações no funcionamento do GP podem estar ligadas a défices motivacionais e do comportamento orientado, os quais têm impacto nos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia ^(35,63). O GP pode assim ter um impacto funcional importante na esquizofrenia, afetando a morbidade da mesma ⁽³⁵⁾.

A hipo- e hiperconectividades verificadas entre o circuito de atenção e o estriado e GP, e entre o circuito auditório-sensorimotor e as mesmas estruturas, respetivamente, levam à sugestão de que o primeiro pode estar relacionado com défices cognitivos e o segundo com sintomas psicóticos (nomeadamente alucinações auditivas derivadas da hiperconexão entre o estriado e os córtices auditórios) ⁽³⁷⁾. Alucinações auditivas foram também relacionadas com o aumento dos níveis de dopamina estriatais libertados ⁽⁴⁶⁾.

Em relação à SPD, o menor volume do NC foi correlacionado com uma sintomatologia mais severa e piores funções executivas, assim como défices na linguagem verbal, défices estruturais e cognitivos, entre outros ^(17,36). Este foi ainda associado a piores desempenhos cognitivos dos indivíduos afetados ⁽²⁸⁾.

Também as anomalias na forma do NC foram relacionadas com pior funcionamento neuropsicológico nesta patologia, alguns défices verbais e visuosaciais ^(33,34) e ainda défices cognitivos mais acentuados ⁽²⁷⁾.

O aumento da ativação do putamen foi associado a menos sintomas do tipo psicótico, enquanto que a sua redução (provavelmente por aumento da inibição dopaminérgica) foi associada a um aumento dos mesmos ^(40,65).

Os estudos que referiram maiores volumes do putamen fizeram a sua associação com um melhor prognóstico, por poder ser um marcador de responsividade aos neurolépticos ^(27,28). Inibição dopaminérgica do putamen, rico em recetores D2, também é um dos mecanismos sugeridos que possivelmente torna os indivíduos com SPD menos vulneráveis a psicose ⁽⁶⁵⁾.

O aumento da libertação da dopamina nesta perturbação foi ainda correlacionado positivamente com a esquizotipia, sintomas positivos e cognitivos e ainda com o desempenho da memória de trabalho, mas correlacionava-se negativamente com os sintomas negativos ⁽²⁸⁾.

As alterações dos volumes das regiões frontais na SPD, contrárias às verificadas na esquizofrenia, levaram à sugestão de um modelo para as perturbações do espectro da esquizofrenia, onde se refere que indivíduos esquizofrénicos e com SPD partilham algumas anomalias genéticas que podem tornar o córtex temporal vulnerável a agressores ambientais (como hipoxia) ⁽⁴⁰⁾.

No entanto, ao contrário da esquizofrenia, na SPD são verificados alguns fatores genéticos que os podem tornar menos suscetíveis a estes problemas, compensando estas alterações temporais com um aumento do volume e função frontal e estabilização da atividade dopaminérgica subcortical ^(33,40). Estes mecanismos de compensação tendem a protegê-los de deterioração cognitiva severa e dos défices sociais presentes na esquizofrenia ^(33,40).

Neste modelo, considera-se que estruturas subcorticais estejam protegidas por uma possível preservação da função frontal e/ou porque a atividade dopaminérgica do estriado pode estar melhor regulada ^(40,65). Lesões no sistema dopaminérgico pré-frontal e/ou desconexões do córtex frontal com o estriado podem causar um aumento da regulação subcortical da mesma. No entanto, devido aos mecanismos compensatórios na SPD, estes indivíduos são menos prováveis de ter esta hiperregulação dopaminérgica estriatal, o que os torna menos suscetíveis a desenvolverem psicose ^(40,65).

Já em relação à perturbação esquizoafetiva, aumentos do volume do NC podem estar relacionados a uma maior agressividade ⁽⁵⁸⁾, podendo esta ser devido aos efeitos iatrogénicos do tratamento prolongado com neurolépticos típicos ou a efeitos diretos de processos esquizofrénicos no NC ⁽⁵⁸⁾.

O Papel dos Gânglios da Base nas Perturbações Psiquiátricas

Anomalias na forma de ambos o NC e o putamen podem estar relacionadas com distúrbios afetivos ⁽⁶¹⁾.

Em relação ao GP, as deformações nele verificadas podem afetar funções motoras, comportamentais e afetivas, dado as funções desta região ⁽⁶¹⁾.

Capítulo 7: Conclusão

As doenças psiquiátricas, como referido anteriormente, têm tido um impacto funcional nas vidas das sociedades atuais cada vez maior, o que justifica a necessidade da constante procura de um aumento do conhecimento sobre estas perturbações.

Como verificado após a análise de vários artigos, os GB são estruturas de grande importância na patofisiologia desencadeante destas perturbações em geral, tendo sido mais explorado o seu impacto na esquizofrenia e doenças deste espectro.

Em relação a estas, apesar de haver semelhanças entre elas, o que permite justificar a categorização de doenças do espectro da esquizofrenia, também apresentam distinções importantes entre si e em relação às alterações dos GB, o que também permite afirmar que, apesar de relacionadas, podem ser consideradas como patologias e perturbações independentes.

Dependendo da estrutura afetada, diferentes sintomas são demonstrados nas várias perturbações, devido às suas diferentes mas interligadas funções.

Contudo, e tendo em conta os resultados e discussão prévios, estas alterações já foram associadas aos vários tipos de sintomas apresentados nestas patologias, demonstrando a sua enorme implicação na patofisiologia destas.

O aumento dos GB na esquizofrenia ainda não está totalmente esclarecido, podendo ser associado a um aumento de número de neurónios, aumento do tamanho neuronal, redução da densidade neuronal com um número equivalente de neurónios, edema, ou outros processos patológicos possíveis ⁽⁵⁸⁾.

Apesar dos resultados referentes à dopamina até agora obtidos, ainda existe uma falta de caracterização que permita a compreensão, a nível dos sistemas, de como a disfunção corticostriatal pode estar realmente relacionada com o risco para a psicose ⁽⁶²⁾, o que pode impulsionar posterior pesquisa neste tema.

A esquizofrenia e a perturbação esquizoafetiva partilham alguns défices estruturais cerebrais em algumas regiões socialmente relevantes, o que sugere a presença de uma causa patológica comum em pacientes psicóticos ⁽⁶⁸⁾.

Apesar de existirem resultados contraditórios em relação à distinção destas duas entidades como perturbações individuais ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾, alguns dos estudos justificam estes

resultados devido a uma amostra muito limitada de indivíduos, o que pode impedir a detecção correta de alterações que as diferenciem ⁽⁶⁸⁾.

Assim sendo, e tendo em conta o DSM-V, não foi ainda justificada a junção destas duas patologias como um só diagnóstico, uma vez que, apesar da partilha genética verificada, assim como alguns fatores precipitantes, evidências biológicas ainda não são suficientes para confirmar tal junção ⁽⁶⁶⁾.

Também estudos genéticos relacionados com a psicose ainda não conseguem fazer a junção destas duas ⁽⁶⁶⁾, assim como estudos que permitiram demonstrar a diferença nas alterações dos GB entre as duas ⁽⁶¹⁾.

No entanto, verifica-se a necessidade de serem realizados mais estudos nesta área, para se perceber melhor ambas a patofisiologia e alterações apresentadas pela perturbação esquizoafetiva, assim como os fatores genéticos, ambientais e/ou neurocognitivos que também possam precipitar o seu aparecimento ⁽⁶⁷⁾.

Para melhor compreensão destas perturbações, recomenda-se também, no futuro, a realização de mais estudos com o objetivo de melhor avaliar a distinção destes diagnósticos ⁽⁶⁸⁾.

Alguns fatores ambientais ou de neurodesenvolvimento, como a hipoxia fetal, nutrição, hidratação, tabaco e outras drogas, entre outros, podem ter também uma grande influência nos volumes de estruturas encefálicas ⁽⁵⁹⁾. Por esta razão, é necessário um aumento da pesquisa nesta área, para se tentar perceber se estas alterações verificadas nos GB são realmente apenas derivadas do tratamento neuroléptico ou se poderão ser devido a algum tipo de fator ambiental e/ou genético, em indivíduos considerados já de risco para estas perturbações, que possam explicar as diferenças e discrepâncias verificadas entre alguns estudos, tentando ao máximo eliminar possíveis fatores confundentes ⁽⁵⁹⁾.

Também são necessários mais estudos entre a relação dos GB e várias tarefas e funções das suas diferentes áreas ⁽⁶³⁾, para que haja um melhor entendimento das funções de cada um dos seus constituintes e ainda do seu envolvimento, não só em perturbações do espectro da esquizofrenia, como nas perturbações psiquiátricas em geral.

Bibliografia

1. Travis MJ. Neuroscience and the Future of Psychiatry. *Focus (Madison)*. 2019;17(1):30–1.
2. Lyons Z, Janca A. Impact of a psychiatry clerkship on stigma, attitudes towards psychiatry, and psychiatry as a career choice Career choice, professional education and development. *BMC Med Educ*. 2015;15(1):1–10.
3. Dattani S, Roser M, Ritchie H. Mental Health [Internet]. 2018 [cited 2022 Mar 8].
4. Roser M, Ritchie H. Burden of Disease [Internet]. 2016 [cited 2022 Mar 8]. Available from: <https://ourworldindata.org/burden-of-disease>
5. Tripathi A, Das A, Kar S. Biopsychosocial model in contemporary psychiatry: Current validity and future prospects. *Indian J Psychol Med*. 2019;41(6):582–5.
6. Macpherson T, Hikida T. Role of basal ganglia neurocircuitry in the pathology of psychiatric disorders. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(6):289–301.
7. Fazl A, Fleisher J. Anatomy, Physiology, and Clinical Syndromes of the Basal Ganglia: A Brief Review. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
8. Buot A, Yelnik J. Functional anatomy of the basal ganglia: Limbic aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(8–9):569–75.
9. Stathis P, Panourias IG, Themistocleous MS, Sakas DE. Connections of the basal ganglia with the limbic system: Implications for neuromodulation therapies of anxiety and affective disorders. *Acta Neurochir Suppl*. 2007;97(97 PART 2):575–86.
10. Simonyan K. Recent advances in understanding the role of the basal ganglia. *F1000Research*. 2019;8(0):1–9.
11. Ring HA, Serra-Mestres J. Neuropsychiatry of the basal ganglia. *Curr Opin Psychiatry*. 2002;16(3):327–31.
12. Gunaydin LA, Kreitzer AC. Cortico-Basal Ganglia Circuit Function in Psychiatric Disease. *Annu Rev Physiol*. 2016;78(November 2015):327–50.

13. Kopell BH, Greenberg BD. Anatomy and physiology of the basal ganglia: Implications for DBS in psychiatry. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(3):408–22.
14. Wichmann T, DeLong MR. Deep-Brain Stimulation for Basal Ganglia Disorders. Vol. 23, *Bone.* 2011. 1–7 p.
15. Mamah D, Wang L, Erausquin DBGA de, Gado M, Csernansky JG. Structural analysis of the basal ganglia in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007;89(1–3):59–71.
16. Azizi H, Kilpatrick A, Olayinka O, Poopola O, Ahmad M, Kahn A, et al. On Neuropsychiatric Manifestations of Basal Ganglia Injury: A Report of Three Cases and Literature Review. *Case Rep Neurol Med.* 2019;2019:1–11.
17. Koo M-S, Levitt JJ, McCarley RW, Seidman LJ. Reduction of Caudate Nucleus Volumes in Neuroleptic-Naïve Female Subjects with Schizotypal Personality Disorder. *Bone.* 2006;23(1):1–7.
18. Okada N, Fukunaga M, Yamashita F, Koshiyama D, Yamamori H, Ohi K, et al. Abnormal asymmetries in subcortical brain volume in schizophrenia. *Mol Psychiatry.* 2016;21(10):1460–6.
19. Hutcherson NL, Clark DG, Bolding MS, White DM, Lahti AC. Basal ganglia volume in unmedicated patients with schizophrenia is associated with treatment response to antipsychotic medication. *Bone.* 2014;23(1):1–7.
20. Chung YS, Barch DM. Frontal-Striatum dysfunction during reward processing: Relationships to amotivation in schizophrenia. *J Abnorm Psychol.* 2016;125(3):453–69.
21. Guyton A, Hall J. *Tratado de Fisiologia médica.* Vol. 37, Internal medicine. Elsevier Editora Ltda.; 2011.
22. Perez-Costas E, Melendez-Ferro M, Roberts RC. Basal Ganglia Pathology in Schizophrenia: Dopamine Connections and Anomalies. 2010;113(2):287–302.
23. Yoon JH, Minzenberg MJ, Raouf S, D’Esposito M, Carter CS. Impaired prefrontostriatonigral functional connectivity and substantia nigra hyperactivity in schizophrenia. *Bone.* 2013;23(1):1–7.

24. Prasad AA, McNally GP. Ventral pallidum and alcohol addiction [Internet]. *Neuroscience of Alcohol: Mechanisms and Treatment*. Elsevier Inc.; 2019. 163–170 p.
25. Ho C-Y, Berridge KC. Excessive disgust caused by brain lesions or temporary inactivations: Mapping hotspots of nucleus accumbens and ventral pallidum. *Bone*. 2014;23(1):1–7.
26. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, Lamantia A, Mcnamara JO, et al. *Neurociência*. Vol. 4, Sinauer Associates, Inc.; 2010.
27. Chemerinski E, Byne W, Kolaitis JC, Glanton CF. Larger putamen size in antipsychotic-naïve individuals with schizotypal personality disorder. *Bone*. 2014;23(1):1–7.
28. Rosell DR, Futterman SE, McMaster A, Siever LJ. Schizotypal Personality Disorder: A Current Review. *Bone*. 2014;23(1):1–7.
29. Roberts RC, Mccollum LA, Schoonover KE, Mabry SJ, Roche K, Lahti AC. Ultrastructural evidence for glutamatergic dysregulation in schizophrenia. 2021;
30. Weinstein JJ, Chohan MO, Slifstein M, Kegeles LS, Moore H, Abi-Dargham A. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2017;81(1):31–42.
31. Abboud R, Noronha C, Diwadkar VA. Motor system dysfunction in the schizophrenia diathesis: Neural systems to neurotransmitters. *Eur Psychiatry*. 2018;48:49–50.
32. Levitt JJ, Nestor PG, Levin L, Pelavin P, Lin P, Kubicki M, et al. Reduced structural connectivity in frontostriatal white matter tracts in the associative loop in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2017;174(11):1102–11.
33. James J. Levitt, Styner M, Niethammer M, Bouix S. Shape abnormalities of caudate nucleus in schizotypal personality disorder. *Bone*. 2009;23(1):1–7.
34. Levitt JJ, Westin C, Nestor PG, Estepar RSJ, Chandlee C, Voglmaier MM, et al. Shape of Caudate Nucleus and Its Cognitive Correlates in Neuroleptic-Naive Schizotypal Personality Disorder. 2004;55(2):177–84.

35. Tarcijonas G, Foran W, Haas GL, Luna B, Sarpal DK. Intrinsic Connectivity of the Globus Pallidus: An Uncharted Marker of Functional Prognosis in People with First-Episode Schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2020;46(1):184–92.
36. Levitt JJ, McCarley RW, Dickey CC, Voglmaier MM. MRI Study of Caudate Nucleus Volume and Its Cognitive Correlates in Neuroleptic-Naive Patients With Schizotypal Personality Disorder. *Bone.* 2002;23(1):1–7.
37. Avram M, Brandl F, Bäuml J, Sorg C. Cortico-thalamic hypo- and hyperconnectivity extend consistently to basal ganglia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 2018;43(11):2239–48.
38. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
39. Iasevoli F, Tomasetti C, F. Buonaguro E, de Bartolomeis A. The Glutamatergic Aspects of Schizophrenia Molecular Pathophysiology: Role of the Postsynaptic Density, and Implications for Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2014;12(3):219–38.
40. Siever LJ, Davis KL. The Pathophysiology of Schizophrenia Disorders: Perspectives from the Spectrum. *Am J Psychiatry.* 2004;161(3):398–413.
41. Reus VI. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* Vol. 20. AMGH Editora Ltda.; 2018. 3274–3275 p.
42. Fatani BZ, Aldawod R, Alhawaj FA, Alsadah S, Slais FR, Alyaseen EN, et al. Schizophrenia : Etiology, Pathophysiology and Management : A Review. *Egypt J Hosp Med.* 2017;69(6):2640–6.
43. Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res.* 2008;102(1–3):1–18.
44. Howes O, McCutcheon R, Stone J. Glutamate and dopamine in schizophrenia: An update for the 21st century. *J Psychopharmacol.* 2015;29(2):97–115.
45. Lieberman JA, Perkins D, Belger A, Chakos M, Jarskog F, Boteva K, et al. The early stages of schizophrenia: Speculations on pathogenesis, pathophysiology, and therapeutic approaches. *Biol Psychiatry.* 2001;50(11):884–97.

46. McCutcheon RA, Krystal JH, Howes OD. Dopamine and glutamate in schizophrenia: biology, symptoms and treatment. *World Psychiatry*. 2020;19(1):15–33.
47. Zhao W, Guo S, Linli Z, Yang AC, Lin CP, Tsai SJ. Functional, Anatomical, and Morphological Networks Highlight the Role of Basal Ganglia-Thalamus-Cortex Circuits in Schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2020;46(2):422–31.
48. Bernard JA, Russell CE, Newberry RE, Goen JRM, Mittal VA. Patients with schizophrenia show aberrant patterns of basal ganglia activation: Evidence from ALE meta-analysis. *NeuroImage Clin*. 2017;14:450–63.
49. Ebdrup BH, Glenthøj B, Rasmussen H, Aggernaes B, Langkilde AR, Paulson OB, et al. Hippocampal and caudate volume reductions in antipsychotic-naive first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci*. 2009;35(2):95–104.
50. Zampieri E, Bellani M, Crespo-Facorro B, Brambilla P. Basal ganglia anatomy and schizophrenia: The role of antipsychotic treatment. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2014;23(4):333–6.
51. Tunisi L, D'Angelo L, Fernández-Rilo AC, Forte N, Piscitelli F, Imperatore R, et al. Orexin-A/Hypocretin-1 Controls the VTA-NAc Mesolimbic Pathway via Endocannabinoid-Mediated Disinhibition of Dopaminergic Neurons in Obese Mice. *Front Synaptic Neurosci*. 2021;13(February):1–17.
52. Gorelova N, Mulholland PJ, Chandler LJ, Seamans JK. The glutamatergic component of the mesocortical pathway emanating from different subregions of the ventral midbrain. *Cereb Cortex*. 2012;22(2):327–36.
53. Collin G, de Reus MA, Cahn W, Hulshoff Pol HE, Kahn RS, van den Heuvel MP. Disturbed grey matter coupling in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(1):46–54.
54. Hoptman MJ, Volavka J, Weiss EM, Czobor P, Szeszko PR, Gerig G, et al. Quantitative MRI Measures of Orbitofrontal Cortex in Patients with Chronic Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Bone*. 2005;23(1):1–7.
55. Fay Y, Womer, Wang L, Alpert K, Smith MJ, Csernansky JG, Barch D, et al. Basal ganglia and thalamic morphology in schizophrenia and bipolar disorder. *Bone*. 2014;23(1):1–7.

56. H. Ebdrup B, Norbak H, Borgwardt S, Glenthøj B. Volumetric Changes in the Basal Ganglia After Antipsychotic Monotherapy: A Systematic Review. *Curr Med Chem.* 2013;20(3):438–47.
57. Dickey CC, McCarley RW, Shenton ME. The Brain in Schizotypal Personality Disorder: A Review of Structural MRI and CT Findings. *Bone.* 2002;23(1):1–7.
58. Hoptman MJ, Volavka J, Czobor P, Gerig G. Aggression and Quantitative MRI Measures of Caudate in Patients With Chronic Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. *Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007;23(1):1–7.
59. Van Erp TGM, Hibar DP, Rasmussen JM, Glahn DC, Pearlson GD, Andreassen OA, et al. Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):547–53.
60. Nakajima S, Takeuchi H, Plitman E, Fervaha G. Neuroimaging findings in treatment-resistant schizophrenia: a systematic review. *Physiol Behav.* 2016;176(1):139–48.
61. Cobia D, Rich C, Smith MJ, Mamah D, Csernansky JG, Wang L. Basal ganglia shape features differentiate schizoaffective disorder from schizophrenia. *Psychiatry Res - Neuroimaging.* 2021;317(August):111352.
62. Fornito A, Harrison BJ, Goodby E, Dean A, Ooi C, Nathan PJ, et al. Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry as a risk phenotype for psychosis. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(11):1143–51.
63. Menon V, Anagnoson RT, Glover GH, Pfefferbaum A. Functional magnetic resonance imaging evidence for disrupted basal ganglia function in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001;158(4):646–9.
64. Rabella M, Grasa E, Corripio I, Romero S, Mañanas MÀ, Antonijoan RM, et al. Neurophysiological evidence of impaired self-monitoring in schizotypal personality disorder and its reversal by dopaminergic antagonism. *NeuroImage Clin.* 2016;11:770–9.
65. Chemerinski E, Triebwasser J, Roussos P, Siever LJ. Schizotypal personality disorder. *Personal Disord Towar DSM-V.* 2013;27(5):81–108.

66. Cosgrove VE, Suppes T. Informing DSM-5: Biological boundaries between bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia. *BMC Med.* 2013;11(1):1–7.
67. Kantrowitz JT, Citrome L. Schizoaffective disorder: A review of current research themes and pharmacological management. *CNS Drugs.* 2011;25(4):317–31.
68. Hartman LI, Heinrichs RW, Mashhadi F. The continuing story of schizophrenia and schizoaffective disorder: One condition or two? *Schizophr Res Cogn.* 2019;16(January):36–42.
69. Dykxhoorn J, Hollander AC, Lewis G, Magnusson C, Dalman C, Kirkbride JB. Risk of schizophrenia, schizoaffective, and bipolar disorders by migrant status, region of origin, and age-at-migration: a national cohort study of 1.8 million people. *Psychol Med.* 2018;49(14):2354–63.

