

HUM@NÆ

Questões controversas do mundo contemporâneo

n. 18, n. 1

ATUALIZAÇÕES SOBRE O SISTEMA DOPAMINÉRGICO: neuroplasticidade, adolescência, envolvimento com Esquizofrenia, Transtorno Obsessivo Compulsivo e TDAH

Amanda Kedma **LEMOS**¹

Cristina Cardoso Gonçalves da Rocha **COIMBRA**²

Dayse Maria **Vasconcelos DE DEUS**³

RESUMO

As vias dopaminérgicas são apontadas em diversas pesquisas por estarem envolvidas em vários transtornos e doença mental. O não reconhecimento da participação deste sistema em transtornos mentais, desencadeados por fatores epigenéticos, pode comprometer possibilidades de intervenções em momentos oportunos e preventivos na infância e adolescência de um indivíduo. Sendo, para tanto, pertinente oferecer um panorama atual sobre o envolvimento de áreas neuroanatômicas das vias dopaminérgicas, visando fornecer *insights* de pesquisas e elementos apoiadores para a prática clínica na psicologia. A compreensão das implicações destas neuromodulações do sistema dopaminérgico, sobretudo, na adolescência pode ser um passo primordial na promoção de intervenções mais assertivas e potencialmente preventivas, visto que este sistema está envolvido em inúmeras funções cognitivas superiores e que passa por robustas modificações em fases específicas do desenvolvimento maturacional do cérebro. Para isso, a presente pesquisa se baseou, primordialmente, na busca por trabalhos publicados na plataforma PubMed, referente aos últimos cinco anos, trabalhos estes que consideraram temas como “vias dopaminérgicas”, “adolescência”, “TDAH”, “Esquizofrenia”, “TOC” e “neuroplasticidade”. A análise crítica destes estudos proporcionou uma síntese das descobertas mais recentes sobre o sistema dopaminérgico e a relação de suas disfunções com determinados transtornos. A atualização sobre este conhecimento oferece aos profissionais de psicologia elementos para desenvolver intervenções terapêuticas cognitivas mais eficazes e orientadas para resultados desejados, visto que a ênfase na plasticidade durante a

1 Graduada do Curso de Psicologia da Faculdade de Ciências Humanas – ESUDA.

Email: amandakedma@gmail.com

2 Graduada do Curso de Psicologia da Faculdade de Ciências Humanas – ESUDA. Email:

cristinacardosopsicologia@gmail.com

3 Docente dos cursos: Psicologia, Enfermagem e Fisioterapia da Faculdade de Ciências Humanas ESUDA / Doutorado em Medicina Tropical pela Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. E-mail: dayvasconcelos@gmail.com

adolescência e a intervenção preventiva para indivíduos com predisposição genética destacam a relevância para a utilização prática desse conhecimento, a fim de promover uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: sistema dopaminérgico; transtorno/doença mental; plasticidade; adolescência.

INTRODUÇÃO

O sistema dopaminérgico é considerado dinâmico, complexo e de plasticidade. Quando há desregulação da sinalização da dopamina, a função cerebral é afetada nos níveis molecular, de circuito e comportamental (Areal; Blakely, 2020), enquanto as vias dopaminérgicas estão envolvidas em várias funções superiores como: função cognitiva, motivação, recompensa e controle motor (Speranza et al., 2021).

A dopamina tem sido cada vez mais conhecida como um sistema de plasticidade (Reynolds; Flores, 2021). A literatura fornece fortes evidências de que a sinalização da dopamina desempenha um papel importante no desenvolvimento típico do cérebro, e que a sinalização alterada da dopamina pode causar prejuízo de neurodesenvolvimento (Areal; Blakely, 2020). Alguns estudos evidenciam que durante a adolescência o sistema dopaminérgico passa por uma reorganização significativa, que está implicada na fisiopatologia de vários distúrbios que aparecem durante a adolescência (Spear, 2000, Nelson et al., 2005; Wahlstrom et al., 2010) e as vias dopaminérgicas comprometidas pela desregulação dos receptores dopaminérgicos, na adolescência, podem desencadear alguns transtornos/doenças como o transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), o transtorno obsessivo compulsivo (TOC) que podem ser diagnosticados na fase da infância/adolescência e a esquizofrenia, em que o diagnóstico pode ser realizado no início da fase adulta, uma vez que estes transtornos/doença são comprometedores para o desenvolvimento humano, prejudicando a qualidade de vida da criança/adolescente.

A adolescência é um período crítico na fase do desenvolvimento humano e, nesta fase da vida, o cérebro passa por um desenvolvimento exuberante (Reynolds; Flores, 2021) e a falta de conhecimento relacionado ao mapeamento das vias

dopaminérgicas, de alguns profissionais na área da neurociência, dificulta a otimização de um tratamento direcionado para cada indivíduo.

O objetivo desta pesquisa é evidenciar atualizações do sistema dopaminérgico, seu envolvimento em alguns transtornos como a esquizofrenia, o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e transtorno obsessivo compulsivo, principalmente na fase da adolescência, assim como a plasticidade que envolve este sistema.

É fundamental entender a relevância do sistema dopaminérgico, seus receptores, suas plasticidades sinápticas (homossinápticas, heterossinápticas e homeostáticas) e a sua relação com alguns transtornos/doença. Este entendimento não apenas promove esclarecimentos sobre os mecanismos fisiopatológicos, mas também desvela possíveis alvos terapêuticos. Nesse contexto, é necessário evidenciar a importância desse sistema para orientar futuras pesquisas experimentais, especialmente aquelas voltadas para terapias cognitivo-comportamentais (TCC) adaptadas a adolescentes. Ao apropriar-se do conhecimento dos déficits associados aos transtornos, é possível alinhar essas informações às funções específicas das vias dopaminérgicas, promovendo intervenções mais assertivas e personalizadas. Ao direcionar esforços para estimular vias específicas, abre-se a possibilidade de proporcionar aos adolescentes um caminho mais sólido em direção à vida adulta, aumentando suas perspectivas de qualidade de vida.

Foram utilizados artigos internacionais recentes originais e de revisão sistemática que pautaram o método hipotético-dedutivo, encontrados na plataforma PubMed publicados no período de 2019 a 2023, utilizando as seguintes palavras-chave: “vias dopaminérgicas”, “adolescência”, “neuroplasticidade”, “esquizofrenia”, “TDAH” e “TOC”.

2. A Via Dopaminérgica: heterogeneidade de funções associadas às plasticidades.

Por meio do uso de tecnologias de ressonância magnética mais atualizadas, como o *Diffusion Tensor Imaging* ou imagem por tensor de difusão (DTI),

pesquisadores têm conseguido mapear a organização das microestruturas da substância branca do encéfalo, permitindo comparações entre cérebros saudáveis e cérebros diagnosticados com diversos transtornos (Kelly; Margulies; Castellanos, 2007; Davenport et al., 2010; Peterson, Daniel et al. 2011; Chen, Lizhou et al. 2016; Ahn et al., 2019; Xu, Mengyuan et al. 2022). Esse avanço tecnológico tem contribuído para a compreensão dos déficits na estrutura microscópica entre as regiões do cérebro, assim, seus resultados têm sugerido que essas alterações podem ter associações com os transtornos pesquisados (Piras et al., 2021).

É amplamente reconhecido na literatura que o sistema dopaminérgico desempenha um papel fundamental nas funções de recompensa e motivação (Klein, Marianne et al. 2019; Reynolds; Flores, 2021). No entanto, nos últimos anos, estudos e pesquisas têm apresentado importantes atualizações sobre esse sistema de grande relevância no campo da psicologia (Weele; Siciliano; Tye, 2019; Reynolds; Flores, 2021; Speranza et al., 2021), uma vez que a dopamina é um neurotransmissor intrinsecamente relacionado às condições psicológicas, atuando em regiões límbicas e neocorticais, sua disfunção tem sido associada a "distúrbios neurológicos e psiquiátricos devastadores" (Speranza et al., 2021). Portanto, é crucial estar constantemente atualizado sobre os avanços relacionados a esse sistema, que "está cada vez mais sendo considerado como um 'sistema de plasticidade', cujo desenvolvimento pode ser moldado por experiências positivas ou negativas" (Reynolds; Flores, 2021).

Essa plasticidade, certamente é favorecida pela heterogenicidade anatômica e funcional da via dopaminérgica no Sistema Nervoso Central - SNC (Djamgoz; Wagner, 1992; Takada, 1993; Pilgrim, 1999; Nevue; Felix; Portfors, 2016), especialmente no mesencéfalo ventral (70%), sob as quais formam três vias: 1) A Substância Negra (SN, A9), 2) A Área Tegmentar Ventral (VTA, A10), sendo estas duas os locais que mais produzem dopamina no cérebro e 3) Núcleo Retorrubrico (A8), ainda em fase de estudos nos seres humanos.

A complexidade do sistema dopaminérgico também está relacionada aos seus receptores (DAR – Receptores Dopaminérgicos) neurológicos (proteínas metabotrópicas, específicas para dopamina, destinadas a: Inibir ou ativar funções no cérebro relacionadas à via dopaminérgica). Os receptores dopaminérgicos se

apresentam em dois subtipos: Receptores tipo D1 (D1R), tendo como representantes o D1R e o D5R. Tais receptores são associados (quimicamente ligados) a algumas proteínas auxiliares - “membros” da Família de receptores acoplados à proteína G (GPCR). Por exemplo, as proteínas Gs (s, proteínas estimuladoras) são ativadoras da Adenilato Ciclase (AC), esta enzima converte o Trifosfato de Adenosina (ATP – doador de grupamento fosfato) em monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Este, ativa a Proteína Quinase A (PKA), que por sua vez, adiciona grupamentos fosfato à proteína de ligação ao elemento de resposta c-AMP (CREB), que é translocada para o núcleo celular, ativando a transcrição (expressão gênica) dependente de CREB relacionados a genes envolvidos na plasticidade sináptica. Os D1R monitoram diferentes canais envolvidos com o Potencial Pós de Estímulo Excitatório (PPSE), tais como canais iônicos dependentes da passagem de corrente elétrica para a ativação (Na^+ , K^+ e Ca^{2+}), (Gurevich; Gainetdinov; Gurevich, 2016; Maurice et al, 2001; Witkowski et al 2008; Yang et al, 2013).

Os Receptores tipo D2 (D2R) que são D2R, D3R e D4R estão associados a um outro tipo de proteína G, a proteína Gi (i – inibitória). Estas proteínas induzem a inibição de vias dependentes de AC e PKA, e o fechamento de canais de Ca^{2+} ativados por voltagem (Missale et al, 1998). A complexidade dos receptores dopaminérgicos não envolve apenas a distribuição pelo encéfalo, mas à associação entre os diferentes subtipos, isoladamente ou em outras associações com outros membros da Família GPCR. Complexos Diméricos de receptores, tais como: D1R-D2R, D2R-D4R, D1R-D3R, D2R-D3R e D2R-D5R, bem como Complexos Oligoméricos de receptores, tais como: Associados aos receptores adenosina A1 e A2, serotoninérgico 5-HT2A, histaminérgico H3, glutamatérgico mGlu5 e receptores ionotrópicos ativados pelo ácido glutâmico (glutamato)/Aspartato e seu agonista exógeno NMDA (Perreault et al, 2014). Estes complexos diméricos ou oligoméricos oferecem propriedades farmacológicas diferentes de seus receptores isolados (receptores específicos), (Speranza et al, 2021). Assim, os efeitos excitatórios ou inibitórios dependem do subtipo do receptor dopaminérgico, que estão distribuídos em diversas regiões encefálicas (Speranza et al, 2021).

É de suma importância reconhecer as vias dopaminérgicas para a plasticidade estrutural envolvendo o neurônio (alterando axônio, dendritos e

promovendo a da sinaptogênese, ou seja, favorecendo a plasticidade sináptica), pois é esta via que apoia as mudanças na arquitetura cerebral de maior representatividade para a aprendizagem e experiência, armazenando informações em uma rede neuronal altamente organizada (Hofman, 2014; Volpicelli et al, 2014), favorecendo a plasticidade sináptica, seja de forma ativa ou associativa.

As plasticidades sinápticas homossinápticas são induzidas de acordo com o tempo de estímulo entre dois neurônios, que essencialmente estejam atuando em uma determinada função – neurônios ativos. De acordo com Hebb (Bliss; Collingridge, 1993), a comunicação entre dois neurônios é fortalecida conforme o período de disparos entre os neurônios pré e pós sinápticos, assim, as sinapses dos dois neurônios ativos que “disparam juntos” são fortalecidas / duradouras, de acordo com o estímulo que o ambiente (eventos) proporciona, quanto aos condicionamentos clássicos, por exemplo (Chistiakova et al, 2014).

As plasticidades sinápticas heterossinápticas também incluem outros neurônios que não estão ativos para uma determinada função, porém são estimulados por neurônios ativos, ou seja, são interneurônios (3º neurônio) que executam funções moduladoras no fortalecimento das conexões sinápticas de forma associativa (Bailey et al, 2000).

As plasticidades sinápticas homeostáticas são requeridas quando há mudanças estruturais severas, ou seja, uma diminuição das atividades dos circuitos cerebrais (acidentes no cérebro, comprometendo expressivamente funções físicas) em determinadas regiões, visando manter a integridade das funções do cérebro, ou seja, a homeostasia (Turrigiano; Nelson, 2004). Essas mudanças estruturais são estímulos para que se aumente a atividade excitatória (favorecendo um PPSE), (Turrigiano et al, 1998).

Os neurônios que produzem dopamina no encéfalo estão principalmente localizados em duas áreas do mesencéfalo, a Substância Negra e a Área Tegmentar Ventral. Eles enviam sinais para várias partes do cérebro, formando quatro vias principais de dopamina: a nigrostriatal, a mesolímbica, a mesocortical e a tuberoinfundibular. Com base nos interesses da presente pesquisa, enfocamos as vias nigroestriatal, que se projeta da substância negra para o estriado e está

envolvida com a função motora e com aprendizado. As vias mesolímbica e a mesocortical, que se projetam do mesencéfalo para o sistema límbico e para o córtex pré frontal respectivamente, e que estão envolvidas com a função da recompensa e motivação (Klein et al., 2019).

Na via mesolímbica, os processos de recompensa, naturalmente, estão relacionados com a sobrevivência, como comer, beber ou acasalar. O prazer associado ao uso de substâncias, lícitas ou ilícitas, resulta em um ciclo perigoso de dependência, visto que estudos recentes mostram que a experiência de recompensa é subjetiva e influenciada pela química do corpo e equilíbrio interno (Paulus, 2007; Keramati; Gutkin, 2014), genética e epigenética (De Decker et al., 2017). O momento e o contexto em que as recompensas são experimentadas afetam profundamente os comportamentos relacionados a elas, ativando circuitos no cérebro responsáveis pela codificação e armazenamento da memória de eventos, ou seja, o momento em que a recompensa ocorre e o contexto ao seu redor (como o ambiente em que estamos, as pessoas com quem estamos e outras circunstâncias) tornam-se parte integrante da experiência de recompensa. E essas memórias e associações moldam nossos comportamentos futuros, motivando-nos a buscar novamente recompensas que foram previamente associadas a momentos específicos. Portanto, a ideia é que as experiências de recompensa não são apenas eventos isolados de prazer; elas são incorporadas em nossas memórias de maneira complexa (Lewis et al., 2021).

Já com relação a Via Estriatal, Speranza e colaboradores (2021), evidenciaram a relação entre o envelhecimento e a plasticidade sináptica, apontando que a inervação dopaminérgica no corpo estriado tem implicações diretas nas funções cognitivas, com evidências indicando que à medida que envelhecemos, há uma diminuição progressiva nos níveis de expressão do transportador da dopamina (DAT) nessa região cerebral, uma vez que o DAT desempenha um papel fundamental na regulação da dopamina, influenciando diretamente a eficiência das sinapses, ou seja, a diminuição progressiva nos níveis de expressão do DAT durante o envelhecimento pode ter um impacto direto na regulação da dopamina no corpo estriado, afetando assim as funções cognitivas devido à importância da dopamina na eficiência das sinapses nessa região cerebral. Ainda neste mesmo artigo, os autores

apontam uma relevante atualização que se refere à atuação da dopamina no hipocampo. Além da sua função no controle motor e nos processos de recompensa e motivação, novas evidências, substanciais, destacam a importância da dopamina na aprendizagem e na memória, particularmente no que diz respeito à plasticidade relacionada à memória (Speranza et al., 2021).

A dopamina, quando atua no córtex pré-frontal medial, é dita como envolvida em diversas funções superiores como memória de curto prazo, distinguir entre diferentes estímulos, lidar com o estresse e controlar emoções e comportamentos. No entanto, estudos recentes sugerem que a dopamina, nessa área do cérebro, modifica certos grupos de neurônios de uma maneira que afeta como agimos diante de situações que associamos a algo desagradável, acrescentando novos conhecimentos às funções deste neurotransmissor, que até então era, predominantemente, associado à recompensa (Lammel et al., 2011; Weele; Siciliano; Tye, 2019; Islam; Meli; Blaess, 2021; Pastor; Medina, 2021). A ideia apresentada é que a dopamina atua como um sinal para alterar o funcionamento do córtex pré-frontal medial, controlando como a informação é transmitida para outras partes do cérebro (Weele; Siciliano; Tye, 2019). Desta forma, a dopamina atua não somente na aprendizagem baseada em recompensas, mas é também evidenciada como ativada por estímulos aversivos, apontando que o controle maturacional de cima para baixo (Pré-Frontal → Sistema límbico) pode sofrer grande influência da neuromodulação de baixo para cima (Sistema límbico → Pré-Frontal), ou seja, a área supramodal que atua para reduzir um comportamento adverso, dependerá da correta regulação neural para desempenhar sua função de maneira satisfatória (Casey et al., 2017; Pastor; Medina, 2021).

3. Sistema Dopaminérgico e Adolescência

Durante o período da adolescência, o cérebro passa por uma série de mudanças, uma vez que a parte cinzenta do cérebro, principalmente no córtex pré-frontal, torna-se mais fina antes de se estabilizar estruturalmente na fase adulta. Enquanto isso, nesta mesma fase, a parte branca do cérebro aumenta em volume (Blakemore, 2012; Paquola et al., 2019). Essas mudanças acontecem devido a adaptações nas células, nas moléculas e na forma como as partes do cérebro se

conectam. Estudos feitos em cérebros pós-morte mostram grandes alterações na mielinização, na estrutura das células do cérebro e na densidade das conexões entre as células durante a adolescência (Petanjek et al., 2011; Miller et al., 2012; Catts et al., 2013). Assim, compreender essas transformações é essencial não apenas para o entendimento do desenvolvimento cognitivo, mas também para avaliar os riscos e oportunidades que a adolescência apresenta.

Estudos recentes sobre as vias dopaminérgicas indicaram uma maturação prolongada, ou seja, o crescimento axonal e a densidade das fibras continuam ao passar por modificações até o início da vida adulta, o que pode ser visto como uma “janela de plasticidade”, mas também como uma vulnerabilidade, caso o sujeito seja exposto a fatores epigenéticos negativos (Larsen; Luna, 2018). As vias mesocorticolímbicas da dopamina “continuam a se desenvolver ao longo da vida pós-natal, incluindo o que é considerado adolescência e, muitas vezes, no início da idade adulta” (Reynolds; Flores, 2021). Essas vias são acionadas por sensações de gratificação, o que significa que disfunções podem resultar em dependências químicas e psicológicas, ou seja, de substâncias ou de condicionamento comportamental (Speranza et al., 2021).

Além da maturação prolongada das vias mesocorticolímbicas da dopamina, outros estudos enfatizam a importância das mudanças cerebrais durante a adolescência (Naneix et al., 2012; Paquola et al. 2019; Reynolds; Flores, 2021). Estudos que abordam o desenvolvimento do cérebro adolescente sugerem uma interação entre o desenvolvimento do sistema de controle da cognição (ou seja, a maturação das áreas pré-frontais), e o processamento de recompensas (Casey; Getz; Galvan, 2008; Shulman, 2016). No entanto, descobertas indicam que o sistema dopaminérgico desempenha um papel ainda mais amplo, influenciando ativamente o desenvolvimento do córtex pré-frontal, o que resulta em maturação e habilidades subjetivas na vida adulta (Luna et al., 2015; Larsen, Luna, 2018).

Durante muito tempo, achava-se que a densidade das vias dopaminérgicas no cérebro aumentava apenas nos segmentos dendríticos do neurônio, visto que o desenvolvimento axonal de longa distância era considerado completo antes da adolescência (Reynolds; Flores, 2021). No entanto, estudos mais recentes, que

usaram técnicas anterógradas (que rastreiam o caminho do corpo celular no sentido do axônio) ou retrógradas (que rastreiam a partir das terminações de volta para o corpo neural) de marcação no cérebro, desafiaram essa ideia, demonstrando que os axônios dopaminérgicos continuam a crescer, conectando uma região à outra, durante o período da adolescência, não apenas pela ramificação (Reynolds; Flores, 2021). Essas descobertas são de grande importância, pois evidenciam que os axônios dopaminérgicos crescem a longa distância durante a adolescência e isso ajuda a explicar o motivo pelo qual o sistema dopaminérgico mesocorticolímbico, fundamental na regulação de recompensas e motivação, é particularmente sensível às experiências vividas durante a adolescência.

4. Esquizofrenia, Dopamina e Adolescência

É importante destacar que a adolescência é um período crítico para o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, muitos dos quais estão relacionados a *déficits* na cognição de ordem superior. Isso sugere que, embora as funções cognitivas geralmente melhorem durante a adolescência, a maior plasticidade dos circuitos corticais, neste período, também pode tornar o cérebro mais suscetível a distúrbios no desenvolvimento, com possíveis e graves consequências duradouras (Kessler, 2005; Paus et al., 2008; Larsen; Luna, 2018).

À medida que se entende as oportunidades e desafios da adolescência, torna-se mais evidente a necessidade de um foco especial para a saúde mental desta fase de vida. Enquanto a fase pré-natal é o primeiro momento crítico de vulnerabilidade para o aumento do risco de distúrbios neuropsiquiátricos, como a esquizofrenia (Walker et al., 2004; Gilmore; Santelli; Gao, 2018), a adolescência se apresenta como uma segunda fase de risco, repleta de fatores biológicos e psicossociais iminentes, como poda neural, mielinização, estresse ou abuso de drogas entre outros, que podem contribuir para o início dos sintomas de ordem psiquiátrica (Löhrs; Hasan, 2019; Perez; Lodge, 2019; Jaaro-Peled; Sawa, 2020; Patel et al., 2021). Os pontos centrais que envolvem essa temática são de que a origem da esquizofrenia resulta da interação entre vulnerabilidades cerebrais (Apêndice A) e influências ambientais, que a doença não se origina de um defeito em uma área específica do cérebro, mas sim da disfunção de circuitos formados por

várias regiões cerebrais e que, além disso, os processos de maturação cerebral desempenham um ponto central no processo etiológico (Walker et al., 2004).

A disfunção do sistema dopaminérgico tem sido um achado frequente na esquizofrenia (Klein et al., 2018; Perez; Lodge 2019; Vidal; Pacheco, 2020). Pacientes com esquizofrenia apresentam níveis elevados de receptores de dopamina D2 em comparação com cérebros de indivíduos saudáveis-controle (Walker et al., 2004). A hipótese mais evidenciada em pesquisas, segundo McCutcheon et al., (2019), é de que as disfunções dopaminérgicas na região mesolímbica são o fator influenciador nos sintomas psicóticos, no entanto, em sua pesquisa, este autor e seus colaboradores evidenciaram que a disfunção dopaminérgica é maior na via nigroestriatal, sugerindo que o corpo estriado dorsal pode estar mais envolvido nos sintomas da esquizofrenia do que se relatava anteriormente.

O conhecimento prévio que McCutcheon et al., (2019) apresenta em sua meta-análise é que havia, reconhecidamente, três caminhos de comunicação entre o corpo estriado e o córtex, que se projetavam de forma paralela (segundo a ideia conhecida como “modelo de processamento paralelo”), apresentado no Quadro 01:

Quadro 01: Rotas neurais entre o Corpo Estriado e áreas corticais.

	Corpo Estriado sensório-motor	Corpo Estriado associativo	Corpo Estriado límbico
*Áreas que associam com o Corpo Estriado	Áreas motoras se projetam para o putâmen caudado.	Córtex pré-frontal dorsolateral se projeta ao putâmen caudado e rostral.	Áreas límbicas se projetam ao estriado ventral.
Conexões	Putâmen pós-comissural. Recebe projeções aferentes de áreas corticais motoras e pré-motoras. Homólogo ao estriado dorsolateral em roedores.	Caudado dorsal pré-comissural, caudado pós-comissural e putâmen dorsal pré-comissural. Recebe conexões aferentes do córtex pré-frontal dorsolateral. Homólogo ao estriado dorsomedial do roedor.	Equivalente ao estriado ventral. Recebe projeções aferentes de áreas límbicas: córtex pré-frontal ventromedial, córtex orbitofrontal, cíngulo anterior dorsal e lobo temporal medial.

***Nota:** Associações que o Corpo Estriado apresenta com outras áreas relacionadas à via dopaminérgica em roedores.

O corpo estriado não apenas recebe informações, mas também envia de volta ao mesencéfalo. Destas projeções vindas do mesencéfalo, a ATV ventral e a SN medial conectam com a parte límbica (desta subdivisão) e as partes ventral e ventrolateral da SN se projetam para o estriado associativo e sensorio motor. (McCutcheon; Abi-Dargham; Howes, 2019)

Com avanços metodológicos, como o CLARITY – *Clear, Lipid-exchanged, Acrylamide-hybridized Rigid, Imaging/immunostaining compatible, Tissue hYdrogel* (técnica que permite a remoção de lipídios e preserva a estrutura do tecido), foi possível identificar que, há comunicação entre as subdivisões (chamada de "feedforward" as quais permitem que informações se movam de uma parte do corpo estriado para outra) e que além disso, outras rotas puderam ser mapeadas e identificadas (McCutcheon et al., 2019). Os autores deste estudo ainda relatam que o estriado na parte mais central e superior (dorsomedial) parece ser um local onde diferentes tipos de informações se misturam e são processadas juntas, "sugerindo que esta subdivisão serve como um centro de informações" (Hunnicuttt et al. 2016, McCutcheon et al., 2019).

Um outro estudo publicado recentemente, salienta que a hipótese atual sobre a via dopaminérgica sugere que há uma atividade aumentada de dopamina nas regiões mesolímbicas, estriado e hipocampo, e por outro lado, há uma atividade diminuída na transmissão de dopamina na região do córtex pré-frontal. E que essa desregulação dopaminérgica é proposta como um fator contribuinte para os sintomas da esquizofrenia (Vidal; Pacheco, 2020).

Considerando as notáveis transformações no cérebro, no corpo e no ambiente nessa fase, Patel et al. (2021), apoiado por décadas de pesquisa que preconizam a importância da intervenção precoce, reforça o período da adolescência como uma 'janela de intervenção' em comparação com os adultos em estágios mais avançados da doença.

5. TDHA, TOC e Vias relacionadas ao sistema dopaminérgico.

O transtorno psiquiátrico mais frequente observado na infância e na adolescência, com prevalência superior a 5%, é o TDAH (Drechsler et. al., 2020). Este transtorno não só leva à dificuldade de atenção, mas também à diminuição do comportamento motivado e das habilidades de aprendizagem (Volkow et. al., 2011), sendo os principais sintomas a desatenção, hiperatividade e impulsividade (Swanson, 2003; Gento et. al., 2010). Este transtorno está diretamente relacionado com algumas disfunções das vias dopaminérgicas, uma vez que desregulações nessas vias (Apêndice A), desempenham um papel representativo na patologia do TDAH (Levy; Swanson, 2001; Faraone et. al., 2005; Tripp; Wickens, 2009; Faraone; Mick, 2010; Purper-Ouakil et. al., 2011; Faraone, 2018).

A disfunção da via mesocorticolímbica tem sido associada a comportamentos de TDAH (Stark et. al., 2011) e a via nigroestriatal, tem sido associada à hiperatividade no transtorno (Genro et. al., 2010). Além disso, outro estudo demonstrou que o desenvolvimento da conectividade na via nigroestriatal e na área tegmentar ventral é perturbada no TDAH (Tomasi; Volkow, 2012).

Segundo alguns autores, o TDAH é caracterizado por um desenvolvimento disfuncional de neurônios dopaminérgicos mesencefálico, refletido por uma alteração acentuada na síntese de dopamina e desregulações dopaminérgicas na via mesocorticolímbica e nigroestriatal (Forssberg et. al., 2006, Del Campo et. al., 2013, Faraone et. al., 2015).

Um dos sintomas que caracteriza bem o TDAH é a desatenção, que foi associada às alternâncias na neurotransmissão da dopamina (Genro et al., 2010; Shang et al., 2011) na via mesocortical, potencializando a causa do déficit de atenção (Speranza et. al., 2021). Uma outra característica, bastante significativa no TDAH é o aumento da impulsividade derivado de déficits dopaminérgicos (Swanson et. al., 2007) que produzem um desequilíbrio nos sistemas de controle límbico e executivo (Sonunga, 2002). Assim, a impulsividade de escolha, que tem sido associada à função da dopamina e atividade na área tegmentar ventral, na qual fazem parte dos sistemas mesocortical e mesolímbico, inclinam para estas escolhas (Suri et. al., 2023) sendo esta ação, modulada pela sinalização dopaminérgica no

núcleo accumbens e em modelos animais (simulando o TDAH), a hiperatividade locomotora foi associada à disfunção dopaminérgica (Shaywitz et al., 1976, Giros et al., 1996, Cardeal et al., 2001, Castellanos e Tannock, 2002, Viggiano et al., 2002).

Alguns estudos relatam a redução da microestrutura da substância branca (segmentos de bainha de mielina) em todos os quatro tratos fronto estriatais (estriado córtex pré-frontal dorsolateral, estriado córtex orbitofrontal, estriado córtex pré-frontal medial e estriado córtex pré-frontal ventrolateral) em crianças e adolescentes com TDAH (Shang et al., 2013, Wu et al., 2014, Lin et al., 2014, Gau et al., 2015, Chiang et al., 2015, Chiang et al., 2016., Tung et al., 2021).

O Transtorno Obsessivo-Compulsivo (TOC) “é um transtorno neuropsiquiátrico debilitante e incapacitante, caracterizado por pensamentos intrusivos e comportamentos repetitivos ou ritualísticos” (Goodman et al., 2014, Li et al., 2020). O modelo neurobiológico tradicional do TOC, é o achado mais comum, indicam circuitos córtico-estriado-tálamo-corticais alterados, com foco particular nos circuitos frontoestriatais (Saxena et al., 1998; Menzies et al., 2008; Harrison et al., 2009; Sakai et al., 2011; Posner et al., 2014) que fazem parte da área de atuação da dopamina. Os sistemas córtico-estriato-talâmicos “são vias neuroanatômicas funcionais motora e executivas” (Honey et al., 2003). Estes circuitos frontoestriatais tem funções principalmente na tomada de decisão, processamento emocional e função motora executiva. Os circuitos córtico-estriado-tálamo-corticais, retransmite e molda a atividade neocortical através do corpo estriado, mesencéfalo e tálamo para o córtex (Apêndice A). Neste circuito, os neurônios piramidais corticais se projetam para o estriado dorsal, onde os neurônios de projeção espinhosa servem então para uma integração de vias de saída direta ou indireta que retransmitem sinais para o tálamo através da substância negra *pars reticulada*. O tálamo, então, comunica o sinal processado de volta ao córtex frontal para completar o circuito (Graybiel, 2000; Ahmari, Dougherty, 2015), e conseqüentemente, a desregulação dopaminérgica nos circuitos frontoestriatais pode indicar uma possível probabilidade de um indivíduo apresentar o TOC (Saxena et al., 1998; Menzies et al., 2008; Harrison et al., 2009; Sakai et al., 2011; Posner et al., 2014).

Vários estudos relataram ligação reduzida aos receptores de dopamina D1 e D2 no corpo estriado (Denys et al., 2004; Hesse et al., 2005; Nikolaus et al., 2010; Klanker et al., 2013), inclusive no estriado ventral (Figuee et al., 2010; Klanker et al., 2013) supõe-se ser uma resposta compensatória ao aumento de “tônus dopaminérgico” (Klanker et al., 2013). Assim, anormalidades no sistema dopaminérgico poderiam ser responsáveis por algumas das disfunções observadas no TOC.

O sistema dopaminérgico do mesencéfalo está implicado no comportamento semelhante ao TOC. Estudos em roedores mostraram que a ativação do receptor D1 resulta em aumento da estereotipia do padrão de movimento, como por exemplo, de limpeza, com a ativação do receptor D1 os roedores aumentaram o comportamento de limpeza (Berridge; Aldridge, 2000; Zike et al., 2017), enquanto a eliminação do receptor D1 reduz os ataques de auto-limpeza (Cromwell et al., 1998).

CONSIDERAÇÕES

No cenário das pesquisas neurocientíficas, as tecnologias de imagem têm proporcionado uma compreensão mais aprofundada das estruturas e funcionalidades cerebrais, contribuindo significativamente para a identificação de padrões distintos associados a diferentes condições. Isso possibilita o desenvolvimento de métodos diagnósticos mais precoces e permite a elaboração de intervenções terapêuticas mais assertivas.

Para profissionais e estudantes de psicologia, a apropriação deste conhecimento é de suma importância, especialmente no contexto do sistema dopaminérgico, considerado um sistema de plasticidade. Este entendimento sobre a capacidade de adaptação a experiências e estímulos ambientais é complementado pela compreensão dos diferentes tipos de plasticidade sináptica: homossináptica (entre neurônios ativos), heterossináptica (envolvendo interneurônios) e homeostática (mantendo a integridade funcional em resposta a mudanças estruturais severas). Todo esse contexto permite a identificação de possibilidades e vulnerabilidades em períodos específicos, destacando estruturas representativas que favorecem a plasticidade de maneira ativa ou associativa.

A atuação da dopamina no córtex pré-frontal medial adiciona uma camada de complexidade à função dopaminérgica, revelando suas atuações não apenas na aprendizagem baseada em recompensas, mas também em situações aversivas. Esse conhecimento proporciona aos estudantes e profissionais da neurociência ideias sobre como o cérebro responde emocionalmente a diferentes estímulos, auxiliando na compreensão de distúrbios emocionais e transtornos psiquiátricos. Além disso, a neuromodulação bidirecional, em que a dopamina atua como um sinal para alterar o funcionamento do córtex pré-frontal medial, destaca a influência da regulação neural de baixo para cima na maturação do controle comportamental. Isso indica a necessidade de intervenção preventiva, levando em consideração os períodos de robustas modificações microestruturais e fases críticas, como é o caso da adolescência. Saber que a parte subcortical atua ativamente no desenvolvimento da arquitetura cerebral madura, reforça a concepção de que as intervenções devem ser feitas de maneira acautelada.

Os achados dos novos estudos que evidenciam a maturação prolongada das vias mesocorticolímbicas da dopamina, contrariam conhecimentos anteriores que indicam seu completo desenvolvimento até a adolescência. Os axônios dopaminérgicos continuam a crescer a longa distância durante a adolescência, conectando diferentes regiões cerebrais, e essa descoberta destaca a sensibilidade do sistema dopaminérgico mesocorticolímbico às experiências vividas durante esta fase, moldando significativamente a regulação de recompensas e motivação ao longo da vida adulta. Embora essencial para o desenvolvimento, essa maturação prolongada também expõe os indivíduos a vulnerabilidades diante de fatores epigenéticos negativos. Disfunções nessas vias, associadas a gratificações, podem resultar em dependências químicas e psicológicas, assim, essa compreensão é de extrema relevância para o desenvolvimento de estratégias de intervenção precoces e direcionadas.

Diante das complexidades epigenéticas abordadas e com os conhecimentos evidenciados sobre as vias dopaminérgicas, a terapia preventiva emerge como uma ferramenta valiosa no cuidado da saúde mental, especialmente quando consideramos famílias com predisposição genética a transtornos ou doença mental. A compreensão cada vez mais profunda da interação entre genes e ambiente

ressalta a importância de abordar questões emocionais desde tenra idade, estabelecendo um alicerce sólido para o bem-estar ao longo da vida.

No período da adolescência, fase da vida destacada por diversos autores como um momento crítico, é também o momento em que a esquizofrenia costuma apresentar sua sintomatologia. A contínua busca por respostas para esta doença tem fornecido atualizações no campo das pesquisas neurocientíficas com relação a alterações das vias dopaminérgicas. A via mesolímbica, associada aos sintomas psicóticos, é mais comumente objeto de atenção, mas conforme foi apresentado neste artigo, pesquisadores têm evidenciado complexidades na comunicação entre diferentes áreas do corpo estriado e o córtex, sugerindo que a via nigrostriatal pode desempenhar um papel mais significativo nos sintomas dessa doença. Essas pesquisas carregam a possibilidade de compreensão das nuances das vias dopaminérgicas e potencializam o desenvolvimento de terapias que diminuam a sintomatologia da esquizofrenia, sobretudo se identificados alvos específicos nessas vias que possam ajudar a desenvolver terapias mais direcionadas.

As perturbações, no sistema dopaminérgico, contribuem para distúrbios do neurodesenvolvimento como TDAH e o TOC. Esta associação atualmente tem sido bastante relacionada como os sintomas de vários transtornos além do citado acima em que a via mesocorticolímbica e nigroestriatal no TDAH tem sido associada aos comportamentos e à hiperatividade, e a causa dos sintomas é diretamente relacionada as alterações na neurotransmissão da dopamina, nas vias dopaminérgicas, então entender as alterações na transmissão da dopamina, possibilita trabalhar de forma cognitiva uma criança ou adolescente com TDAH.

Os sistemas córtico-estriado-talâmicos apresentam vias desajustadas que indicam o TOC, com foco particular nos circuitos frontoestriatais, que fazem parte da atuação e ligação reduzida dos receptores de dopamina, podendo ser uma das causas das disfunções apresentadas em indivíduo com o TOC. Portanto, regular os receptores dopaminérgicos D1, é essencial para restaurar o comportamento, possibilitando assim, uma redução dos sintomas de um indivíduo com TOC.

A presente pesquisa indica claramente a importância da atualização no mapeamento das vias dopaminérgicas com os transtornos/doença, pois ainda existe

uma limitação de conhecimentos no campo da psicologia, possibilitando que um profissional da área da neurociência compreenda a diversidade funcional do sistema dopaminérgico, uma vez que possibilitará novos estudos e pesquisas em relação à terapias cognitivo-comportamentais específicas e eficazes para transtorno/doença, além de ter uma visão mais abrangente do transtorno/doença e poder atuar, com novas intervenções adequadas e assertivas na via dopaminérgica responsável pela disfunção, regulando assim o sistema dopaminérgico e gerando um grande impacto no prognóstico e na qualidade de vida dos indivíduos que possuem alguns tipos de doenças/transtornos mentais, além de propiciar intervenções no período do desenvolvimento indicado para alguns tipos de transtornos/doenças, contribuindo também para a disseminação de informações atualizadas, nas quais segmentos do campo da psicologia podem utilizar.

REFERÊNCIAS

- AHMARI, S.E.; DOUGHERTY, D.D. Dissecting OCD circuits: from animal models to targeted treatments. **Depress Anxiety**, v. 32, n. 8, p. 550-562, 2015. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4515165/> Acessado em 01 de set de 2023.
- AHN, S.J; CORNEA, E; MURPHY, V; STYNER, M, et. al. White matter development in infants at risk for schizophrenia. **Schizophrenia Research**, v. 210 p. 107 – 114, 2019. doi:10.1016/j.schres.2019.05.039 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6689450/> Acessado em 25 de maio de 2023.
- AREAL, L.B.; BLAKELY, R.D. Neurobehavioral changes arising from early life dopamine signaling perturbations. **Neurochemistry International**, v.137, n. 104747, p. 1-13, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32325191/> Acessado em 08 de dez de 2023.
- BAILEY, C.H.; GIUSTETTO, M.; HUANG, Y.Y.; HAWKINS, R.D.; KANDEL, E.R. Is heterosynaptic modulation essential for stabilizing Hebbian plasticity and memory? **Nature Review Neuroscience**, v.1, n.1, p.11–20, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11252764/> Acessado em 07 de jul de 2023.
- BLAKEMORE, S.J. Development of the social brain in adolescence. **Journal of the Royal Society of Medicine**, v. 105, n. 3, p. 11 – 116, 2012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22434810/> Acessado em 10 de nov de 2023.
- BLISS, T.V.; COLLINGRIDGE, G.L. A synaptic model of memory: Long-term potentiation in the hippocampus. **Nature**, v. 361, n. 6407, p. 31–39, 1993. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8421494/> Acessado em 18 de jun de 2023.
- CABANA-DOMÍNGUEZ, J.; TORRICO, B.; REIF, A. et. al. Comprehensive exploration of the genetic contribution of the dopaminergic and serotonergic pathways to psychiatric disorders. **Translation Psychiatry**, v. 12, n. 1, p. 11 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35013130/> Acessado em 05 de set 2023.
- CASADO-SAINZ, A.; GUDMUNDSEN, F.; BAERENTZEN, S.L et al. Dorsal dopamine from the striatum induces frontocortical hypoactivity and attenuates anxiety and compulsive behaviors in rats. **Neuropsychopharmacology**, v. 47, n. 2, p. 454-464, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34725486/> Acessado em 10 de out de 2023.

- CASEY, B.J; GETZ, S; GALVAN, A. The adolescent brain. **Developmental Review**, v. 28, n. 1, p. 62 – 77, 2008. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2500212/> Acessado em 14 de nov de 2023.
- CASEY, B.J; HELLER, A.S; GEE, D.G; COHEN, A.O. Development of the emotional brain. **Neuroscience Letters**, v. 693, p. 29 – 34, 2019. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.055. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29197573/> Acessado em 14 de ago de 2023.
- CATTS, V. S; FUNG, S. J; LONG, L.E et al., Rethinking schizophrenia in the context of normal neurodevelopment. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 7 n. 60, p. 1-17, 2013. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3654207/> Acessado em 18 de nov de 2023.
- CHANNER, B.; MATT, S.M.; NICKOLOFF-BYBEL, E. A.; PAPP, V.; AGARWAL, Y.; WICKMAN, J.; GASKILL, P.J. Dopamine, Immunity, and Disease. **Pharmacological Reviews**, v. 75, n. 1, p. 62 – 158, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36757901/> Acessado em 13 de mar de 2023.
- CHEN, L; HU, X; OUYANG, L, et al. A systematic review and meta-analysis of tract-based spatial statistics studies regarding attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 68, p. 838 – 847, 2016. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27450582/> Acessado em 18 de jul de 2023.
- CHIANG, H.L.; CHEN, Y.J.; LO, Y.C.; TSENG, W.Y.; GAU, S.S. Altered white matter tract property related to impaired focused attention, sustained attention, cognitive impulsivity and vigilance in attention-deficit/ hyperactivity disorder. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, v. 40, n. 5, p. 325-335, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25871496/> Acessado em 08 de ago de 2023.
- CHIANG, H.L.; CHEN, Y.J.; SHANG, C.Y.; TSENG, W.Y.; GAU, S.S. Different neural substrates for executive functions in youths with ADHD: a diffusion spectrum imaging tractography study. **Psychological Medicine**, v. 46, n. 6, p. 1225-1238, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26744120/> Acessado em 10 de ago de 2023.
- CHISTIAKOVA, M.; BANNON, N.M.; BAZHENOV, M.; VOLGUSHEV, M. Heterosynaptic plasticity: Multiple mechanisms and multiple roles. *Neuroscientist*, v. 20, n. 5, p. 483–498, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24727248/> Acessado em 22 de ago de 2023.
- COOLS, R. Role of Dopamine in the Motivational and Cognitive Control of Behavior. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, v. 14, n.4, p. 381-395, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18660464/> Acessado em 16 de mar de 2023.
- CROMWELL, H.C.; BERRIDGE, K.C.; DRAGO, J.; LEVINE, M.S. Action sequencing is impaired in D1A-deficient mutant mice. **European Journal of Neuroscience**, v. 10, n. 7, p. 2426-2432, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9749770/> Acessado em 23 de mar de 2023.
- DAVENPORT, N.D; KARATEKIN, C; WHITE, T; LIM, K.O. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. **Psychiatry Research: Neuroimaging**, v. 181, n.3, p. 193 – 198, 2010. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20153608/> Acessado em 05 de ago de 2023.
- DE DECKER, A et al., Palatable food consumption in children: interplay between (food) reward motivation and the home food environment. **European Journal of Pediatrics**, v. 176, n.4, p. 465 – 474, 2017. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28132093/> Acessado em 19 de ago 2023.
- DENYS, D.; TENNEY, N.; VAN MEGEN, H.J.G.M.; GEUS, F.; WESTENBERG. Axis I and II comorbidity in a large sample of patients with obsessive-compulsive disorder. **Journal of Affective Disorders**, v. 80, n.2-3, p. 155-162. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15207928/> Acessado em 15 de set 2023.

- DJAMGOZ, M.B.; WAGNER, H.J. Localization and function of dopamine in the adult vertebrate retina. **Neurochemistry International**, v.20, n. 2, p.139–191, 1992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1304857/>. Acessado em 08 de out de 2023.
- DRECHSKER, R.; BREM, S.; BRANDEIS, D.; GRÜNBLATT, E.; BERGER, G.; WALITZA, S. ADHD: Current Concepts and Treatments in Children and Adolescents. **Neuropediatrics**, v. 51, n. 5, p. 315-335, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32559806/> Acessado em 30 de ago de 2023.
- FARAONE, S.V. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. **Neuroscience Biobehavioral Reviews**, v. 87, p. 255-270, 2018. doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.001. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29428394/> Acessado em 30 de out de 2023.
- FARAONE, S.V.; MICK, E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder. **The Psychiatric Clinics of North America**, v. 33, n. 1, p. 159-180, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159345/> Acessado em 26 de out de 2023.
- FARAONE, S.V.; PERLIS, R.H.; DOYLE, A.E.; SMOLLER, J.W.; GORALNICK, J.J.; HOLMGREN, M.A.; SKLAR, P. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v. 57, n. 11, p. 1313-1323, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15950004/> Acessado em 25 de set de 2023.
- GAU, S.S.; TSENG, W.L.; TSENG, W.Y.; WU, Y.H.; LO, Y.C. Association between microstructural integrity of frontostriatal tracts and school functioning: ADHD symptoms and executive function as mediators. **Psychological Medicine**, v. 45, n. 3, p. 529-543, 2015. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25075643/> Acessado em 05 de jun de 2023.
- GENRO, J.P.; KIELING, C.; ROHDE, LA.; HUTZ, M H. Attention-deficit/hyperactivity disorder and the dopaminergic hypotheses. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 10, n. 4, p. 587-601, 2010. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20367210/> Acessado em 7 de nov de 2023.
- GILMORE, J.H.; SANTELLI, R.K.; GAO, W. Imaging structural and functional brain development in early childhood. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 19, n. 3, p. 123 – 137, 2018. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5987539/> Acessado em 05 de jun de 2023.
- GUREVICH, E.V.; GAINETDINOV, R.R.; GUREVICH, V.V. G. Protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions. **Pharmacological Research**, v. 111, p.1–16, 2016. doi:10.1016/j.phrs.2016.05.010 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5079267/> Acessado em 29 de out de 2023.
- GOODMAN, W.K.; GRICE, D.E.; LAPIDUS, B.J.C. Obsessive-Compulsive Disorder. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 37, n. 3, p. 257-267. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25150561/> Acessado em 03 de dez de 2023.
- GRAYBIEL, A.M. The Basal Ganglia. **Curret Biology** v. 10, n. 14, p. 509-511. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10899013/> Acessado em 03 de dez 2023.
- HARRISON, B.J., SORIANO-MAS, C., PUJOL, J et al. Altered corticostriatal functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. **Archives of General Pshychiatry**, v. 66, n. 11, p.1189–1200, 2009. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/210415/> Acessado em 05 de ago de 2023.
- HESSE, S.; MÜLLER, U.; LINCKE, T.; BARTHEL, H, et al. Serotonin and dopamine transporter Imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. **Psychiatry Research: Neuroimagin**, v. 40, n. 1, p. 63-72, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16213689/>Acessado em 07 de maio de 2023.
- HOFMAN, M.A. Evolution of the human brain: When bigger is better. **Frontiers in Neuroanatomy**, v.8, n.15, p. 1 -12, 2014. Disponível em:

- <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnana.2014.00015/full>. Acessado em 19 de abr de 2023.
- HONEY, G.D.; SUCKLING, J.; ZELAYA, F.; LONG, C.; ROUTLEDGE, C.; JACKSON, S.; NG, V.; FLETCHER, P.C.; WILLIAMS, S.C.; BROWN, J.; BULLMORE, E.T. Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system. **Brain**, v. 126, n. 08, p. 1767-1781, 2003. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3838939/> Acessado em 01 de junho de 2023.
- HUNNICUTT, B.J.; JONGBLOETS, B.C.; BIRDSONG, W.T., et al. "A comprehensive excitatory input map of the striatum reveals novel functional organization." **eLife**, v. 5, p. 1 – 32, 2016. doi: 10.7554/eLife.19103 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207773/> Acessado em 8 de abr 2023.
- ISLAM K.U.S; MELI, N.; BLAESS S. The Development of the Mesoprefrontal Dopaminergic System in Health and Disease. **Frontiers in Neural Circuits**. v. 15, p. 1 – 21, 2021. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.746582> Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34712123/> Acessado em 17 Jul de 2023.
- JAARO-PELED, H; SAWA A. Neurodevelopmental Factos in Schizophrenia. **Psychiatric Clinics of North America**, v. 43, n. 2, p. 263 – 274, 2020. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32439021/> Acessado em 30 de Jul de 2023.
- JALAI, B.; CHAMBERLAIN, S.; SAHAKIAN, B.J. Obsessive-compulsive disorder: Etiology, neuropathology, and cognitive dysfunction. **Brain and Behavior**, v.13, n. 6, p. 1-18, 2023. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37137502/> Acessado em 9 de nov de 2023.
- KELLY, A.M; MARGULIES, D.S; CASTELLANOS, F.X. Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Current Psychiatry Reports**, v. 9, n. 5, p. 401 – 407, 2007. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17915080/> Acessado em 08 de nov de 2023.
- KERAMATI, M.; GUTKIN, B. Homeostatic reinforcement learning for integrating reward collection and physiological stability. **eLife**, v. 3, p. 1 – 26, 2014. doi: 10.7554/eLife.04811. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25457346/> Acessado em 03 de ago de 2023.
- KESSI, M.; DUAH H.; XIONG, J; CHEN, B.; HE, F.; MA, Y.; BAMGBADE, O.A.; PENG, J. Attention-deficit/hyperactive disorder updates. **Frontiers in Molecular Neuroscience**, v. 15, p. 1-30, 2022 doi: 10.3389/fnmol.2022.925049. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnmol.2022.925049/full/> Acessado em 08 de set de 2023.
- KESSLER, R.C; BERGLUND, P; DEMLER, O; JIN, R; MERIKANGAS, K.R; WALTERS, E.E. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v. 62, n. 6, p. 593 – 602, 2005. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15939837/> Acessado em 10 de set de 2023.
- KLEIN, M.O; BATTAGELLO, D.S, CARDOSO, A.R; HAUSER, D.N, BITTENCOURT, J.C; CORREA, R.G. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 39, n. 1, p. 31 – 59, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30446950/> Acessado em 3 de nov de 2023.
- LAMMEL, S; ION, D.I; ROEPER, J; MALENKA, R.C. Projection-specific modulation of dopamine neuron synapses by aversive and rewarding stimuli. **Neuron**, v. 70, n. 5, p. 855 – 862, 2011. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3112473/> Acessado em 30 de jul de 2023.
- LARSEN, B; LUNA, B. Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 94 p. 179 – 195, 2018. doi:10.1016/j.neubiorev.2018.09.005 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526538/> Acessado em 25 de maio de 2023.

- LEVY, F.; SWANSON, J.M. Timing, Space and ADHD: The Dopamine Theory **The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry**, v. 35, n. 4, p. 504-511, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11531733/> Acessado em 05 de out de 2023.
- LEWIS, R.G.; FLORIO E.; PUNZO, D. e BORRELLI E. The Brain's Reward System in Health and Disease. Circadian Clock in Brain Health and Disease In: **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1344, p. 57 – 69, 2021. doi:10.1007/978-3-030-81147-1_4 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8992377/> Acessado em 02/11/2023.
- LI, Q.; ZHAO, Y.; HUANG, Z.; GUO, Y.; LONGO, J. et. al. Microstructural White matter abnormalities in pediatric and adult obsessive-compulsive disorder: A systematic review anda meta-analysis, 2020. **Brain and Behavior**, v. 11, n. 02, p. 1-15 Disponível em <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/brb3.1975/> Acessado em 09 de dez 2023
- LIN, H.Y.; GAU, S.S.; HUANG-GU, S.L.; SHANG, C.Y.; WU, Y.H.; TSENG, W.Y. Neural substrates of behavioral variability in attention deficit hyperactivity disorder: based on ex-Gaussian reaction time distribution and diffusion spectrum imaging tractography. **Psychological Medicine**, v. 44, n. 8, p. 1-14, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23931705/> Acessado de 07 de abr de 2023.
- LÖHRS, L; HASAN, A. Risikofaktoren für die Entstehung und den Verlauf der Schizophrenie [Risk factors for the development of schizophrenia]. **Fortschritte der Neurologie Psychiatrie**, v. 87, n. 2, p. 133-143, 2019. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30802921/> Acessado em 14 de abr 2023.
- LUNA, B. et al., An Integrative Model of the Maturation of Cognitive Control. **Annual Review of Neuroscience**, v. 38 p. 151 – 170, 2015. doi:10.1146/annurev-neuro-071714-034054. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5661874/> Acessado em 28 de Jul de 2023.
- MAURICE, N.; TKATCH, T.; MEISLER, M.; SPRUNGER, L.K.; SURMEIER, D.J. D1/D5 dopamine receptor activation differentially modulates rapidly inactivating and persistent sodium currents in prefrontal cortex pyramidal neurons. **The journal of neuroscience The Official of the society for neuroscience**, v. 21, n. 7, p. 2268–2277, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11264302/> Acessado em 23 de abr de 2023.
- MCCUTCHEON, R.A; ABI-DARGHAM, A; HOWES, O.D. Schizophrenia, Dopamine and the Striatum: From Biology to Symptoms. **Trends in Neurosciences**, v. 42, n. 3, p. 205 – 220, 2019. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401206/> Acessado em 15 out de 2023.
- MENZIES, L.; CHAMBERLAIN, S.R.; LAIRD, A.R et. al. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited, **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 32, n. 3, p. 525-549, 2008. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0149763407001145?via%3Dihub/>Acessado em 03 de out de 2023.
- MILLER, D.J; DUKA, T; STIMPSON, C.D et al. Prolonged myelination in human neocortical Evolution. **PNAS**, v. 109, n. 41, p. 16480 – 16485, 2012. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478650/> Acessado em 25 de nov de 2023.
- MISSALE, C.; NASH, S.R.; ROBINSON, S.W.; JABER, M.; CARON, M.G. Dopamine receptors: From structure to function. **Physiological reviews**, v.78, n. 1, p. 189–225, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9457173/> Acessado em 16 de maio de 2023.
- NANEIX, F; MARCHAND A.R; DI SCALA, G et al. Parallel maturation of goal-directed behavior and dopaminergic systems during adolescence. **The Journal of Neurosciencie**, v. 32, n. 46, p. 16223 – 16232, 2012. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152606/> Acessado em 12 de nov de 2023.
- NELSON, E.E.; LEIBENLUFT. E.; MCCLURE, E.B.; PINE, D.S. The social re-orientation of adolescence: a neuroscience perspective on the process and its relation to psychopathology.

- Pshychol Medicine**, v.35, n.2, p. 163-174, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15841674/> Acessado em 15 de dez de 2023.
- NEVUE, A.A.; FELIX, R.A., 2nd; PORTFORS, C.V. Dopaminergic projections of the subparafascicular thalamic nucleus to the auditory brainstem. **Hearing Research**, v.341, p.202–209, 2016. doi:10.1016/j.heares.2016.09.001 Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111623/>. Acessado em 12 de set de 2023.
- NIKOLAUS, S.; ANTKE, C.; BEU, M.; MÜLLER, H.W.. Cortical gaba striatal dopamine and midbrain serotonin as the key players in compulsive and anxiety disorders – results from in vivo Imaging studies. **Reviews in the Neurosciences**, vol. 21, n. 2, p. 119-140. Disponível em <https://doi.org/10.1515/REVNEURO.2010.21.2.119/> Acessado em 13 de nov de 2023.
- PAQUOLA, C; BELÉM, R. A; SEIDLITZ, J; WAGSTYL et al. Shifts in myeloarchitecture characterise adolescent development of cortical gradients. **eLife**, v. 8, p. 1 – 23, 2019. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.50482> Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31724948/> Acessado em 02 de nov de 2023.
- PASTOR, V; MEDINA, J.H. Medial prefrontal cortical control of reward- and aversion-based behavioral output: Bottom-up modulation. **European Journal of Neuroscience**, v. 53, n. 9, p. 3039 – 3062, 2021. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33660363/> Acessado em 20 de jul de 2023.
- PATEL, P.K; LEATHEM, L.D; CURRIN, D.L; KARLSGODT, K.H. Adolescent Neurodevelopment and Vulnerability to Psychosis. **Biological Psychiatry**, v. 89, n. 2, p. 184 – 193, 2021. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9397132/> Acessado em 10 de nov de 2023.
- PAUS, T; KESHAVAN, M; GIEDD, J.N. Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? **Nature Reviews Neuroscience**, v. 9, n. 12, p. 947 – 957, 2008. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19002191/> Acessado em 25 de nov. de 2023.
- PAULUS, M.P. Neural basis of reward and craving--a homeostatic point of view. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 9, n. 4, p. 379 – 387, 2007. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18286798/> Acessado em 16 de jul de 2023.
- PEREZ, S.M; LODGE, D.J. Adolescent stress contributes to aberrant dopamine signaling in a heritable rodent model of susceptibility. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 95, p. 1 – 18, 2019. doi: 10.1016/j.pnpbp.2019.109701 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6708463/> Acessado em 27 de jul de 2023.
- PERREAULT, M.L.; HASBI, A.; O'DOWD, B.F.; GEORGE, S.R. Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: Emerging neurobiology and disease relevance. **Neuropsychopharmacology**, v. 39, n. 1, p. 156–168, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23774533/> Acessado em 24 de maio de 2023.
- PETANJEK, Z; JUDAŠ, M; ŠIMIC, G. et al. Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. **PNAS**, v. 108, n. 32, p. 13281 – 13286, 2011. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3156171/> Acessado em 04 de nov de 2023.
- PETERSON, D.J; RYAN, M; RIMRODT, S.L et al. Increased regional fractional anisotropy in highly screened attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Journal of Child Neurology**, v. 26, n. 10, p. 1296 – 1302, 2011. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21628699/> Acessado em 05 de abr de 2023.
- PILGRIM, C. The unexpected promiscuity of steroid hormones. **European Journal of Histochemistry**, v.43, n. 4, p.261–264, 1999. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10682263/>. Acessado em 20 de out de 2023.
- PIRAS, FABRIZIO; PIRAS, FEDERICA; ABE, Y et al. White matter microstructure and its relation to clinical features of obsessive-compulsive disorder: findings from the ENIGMA OCD Working Group. **Translational Psychiatry**, v. 11, n. 11, p. 173, 2021 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33731673/> Acessado em 18 de jul de 2023.

- POSNER, J.; MARSH, R.; MAIA, T.V.; PETERSON, B.S., GRUBER, A.; SIMPSON, H.B. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. **Human Brain Mapping**, v.35, n.6, p. 2499-2866, 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/hbm.22371/> Acessado em 01 de ago de 2023.
- PURPER-OUAKIL, D.; RAMOZ, N.; LEPAGNOL-BESTEL, A.M.; GORWOOD, P.; SIMONNEAU, M. Neurobiology of attention deficit/hyperactivity disorder. **Pediatric Research**, v.69, n. 5, p. 69-76, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21289544/> Acessado em 12 de jul de 2023.
- REYNOLDS, L.M; FLORES C. Mesocorticolimbic Dopamine Pathways Across Adolescence: Diversity in Development. **Frontiers in Neural Circuits**, v. 15, p. 1 – 17, 2021. doi: 10.3389/fncir.2021.735625. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34566584/> Acessado em 25 de maio de 2023.
- SAKAI, Y.; NARUMOTO, J.; NISHIDA, S et al. Corticostriatal functional connectivity in non-medicated patients with obsessive-compulsive disorder. **European Psychiatry**, v. 26, n. 7, p. 463-469, 2011. Disponível em <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2010.09.005/> Acessado em 14 de nov de 2023.
- SAXENA, S.; BRODY, A.L.; SCHWARTZ, J.M.; BAXTER, L.R. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. **British Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 35, p. 26-37, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9829024/> Acessado em 04 de abr de 2023.
- SHANG, C.Y.; WU, Y.H.; GAU, S.S.; TSENG, W.Y. Disturbed microstructural integrity of the frontostriatal fiber pathways and executive dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder. **Psychological Medicine**, v. 43, n. 5, p. 1093-1107, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22894768/> 12 de maio de 2023.
- SHULMAN, E.P; SMITH, A.R; SILVA, K. et al. The dual systems model: Review, reappraisal, and reaffirmation. **Developmental Cognitive Neuroscience**, v. 17 p. 103 – 117, 2016. doi: 10.1016/j.dcn.2015.12.010 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6990093/> Acessado em 10 de nov de 2023.
- SPEAR, L.P. The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 24, n. 4, p. 417-463, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10817843/> Acessado em: 15 de dez 2023.
- SPERANZA, L.; DI PORZIO, U.; VIGGIANO, D.; DE DONATO, A.; VOLPICELLI, F. Dopamine: The Neuromodulator of Long-Term Synaptic Plasticity, Reward and Movement Control. **Cells**, v. 10, n. 4, p. 1-19, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810328/> Acessado em 26 de Mar 2023.
- STARK, R.; BAUER, E.; MERZ, C.J.; ZIMMERMANN, M.; REUTER, M.; PLICHTA, M. M.; HERRMANN, M. J. ADHD related behaviors are associated with brain activation in the reward system. **Neuropsychologia**, v. 3, n. 49, p. 426-434, 2011. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2011-00700-001/> Acessado em 23 de set 2023.
- TAKADA, M. Widespread dopaminergic projections of the subparafascicular thalamic nucleus in the rat. **Brain Research Bulletin**, v. 32, p. 301–309, 1993. doi.org/10.1016/0361-9230(93)90191-D Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/036192309390191D>. Acessado em 15 de out de 2023.
- TOMASI, D.; VOLKOW, N.D. Abnormal functional connectivity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, v. 71, n. 5, p. 4433-450, 2012. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22153589/> Acessado em 01 de Mar de 2023.
- TRIPP, G.; WICKENS, J.R.; Neurobiology of ADHD. **Neuropharmacology**, v. 57, n. 7-8, p. 579-589. 2009. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19627998/> Acessado em: 12 de nov de 2023.
- TUNG, Y.H.; LIN, H.Y.; CHEN, C.L.; SHANG, C.Y.; YANG, L.Y.; HSU, Y.C.; TSENG, W.I.; GAU, S.S. Whole Brain White Matter Tract Deviation and Idiosyncrasy From Normative Development in

- Autism and ADHD and Unaffected Siblings Link With Dimensions of Psychopathology and Cognition. **The American Journal of Psychiatry**, v. 178, n. 8, p. 730-743, 2021. Disponível: <https://europepmc.org/article/MED/33726525/> Acessado em 03 de dez de 2023.
- TURRIGIANO, G.G.; LESLIE, K.R.; DESAI, N.S.; RUTHERFORD, L.C.; NELSON, S.B. Activity-dependent scaling of quantal amplitude in neocortical neurons. **Nature**, v. 391, n. 6670, p. 892–896, 1998. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9495341/> Acessado em 24 de out de 2023.
- TURRIGIANO, G.G.; NELSON, S.B. Homeostatic plasticity in the developing nervous system. **Nature Review Neuroscience**, v. 5, n. 2, p. 97–107, 2004. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14735113/> Acessado em 24 de out de 2023.
- VIDAL, P.M; PACHECO, R. The Cross-Talk Between the Dopaminergic and the Immune System Involved in Schizophrenia. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p. 1 – 18, 2020. doi.org/10.3389/fphar.2020.00394. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7137825/> Acessado em 17 de ago de 2023.
- VOLKOW, N.D.; WANG, G.J.; FOWLER, J.S.; TOMASI, D.; TELANG, F. Addiction: beyond dopamine reward circuitry. **Proceedings of the National Acadêm. of Sciences of the United States of America**, v. 108, n. 37, p. 15037-15042, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21402948/> Acessado em 13 de nov de 2023.
- VOLPICELLI, F.; SPERANZA, L.; DI PORZIO, U.; CRISPINO, M.; PERRONE-CAPANO, C. The serotonin receptor 7 and the structural plasticity of brain circuits. **Frontiers Behavioral Neuroscience**, v. 8, p. 1 – 6, 2014. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00318>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25309369/> Acessado em 20 de out de 2023.
- WAHLSTROM, D.; WHITE T.; LUCIANA, M. Neurobehavioral evidence for changes in dopamine system activity during adolescence. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 34, n. 5, p. 631-648, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2845533/> Acessado em 15 de dez 2023.
- WALKER, E; KESTLER, L; BOLLINI, A; HOCHMAN, K.M. Schizophrenia: etiology and course. **Annual Reviews of Psychology**, v. 55 p. 401 – 430, 2004. doi: 10.1146/annurev.psych.55.090902.141950. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14744221/> Acessado em 05 de set de 2023.
- WEELE, C.M.V; SICILIANO, C.A; TYE, K.M. Dopamine tunes prefrontal outputs to orchestrate aversive processing. **Brain Research**, v. 1713, p. 16 – 31, 2019. doi: 10.1016/j.brainres.2018.11.044 Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7575248/> Acessado em 23 de ago de 2023.
- WITKOWSKI, G.; SZULCZYK, B.; ROLA, R.; SZULCZYK, P. D(1) dopaminergic control of G protein-dependent inward rectifier K(+) (GIRK)-like channel current in pyramidal neurons of the medial prefrontal cortex. **Neuroscience**, v. 155, n. 1, p. 53–63, 2008. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18571868/> Acessado em 20 de out de 2023.
- WOO, J.; AHMARI, S. E.; A framework for understanding the emerging role of corticolimbic-ventral striatal networks in ocd-associated repetitive behaviors. **Frontiers in System. Neuroscience**, v. 9, p. 1-22. 2015. doi.org/10.3389/fnsys.2015.00171. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2015.00171/full/> Acessado em 01 de dez 2023.
- WU, Y.H.; GAU, S.S.; LO, Y.C.; TSENG, W.Y. White matter tract integrity of frontostriatal circuit in attention deficit hyperactivity disorder: association with attention performance and symptoms. **Human Brain Mapping**, v. 35, n. 1, p. 199-212, 2014. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22936578/> Acessado em 17 de ago de 2023.
- XU, M; ZHANG, W; HOCHWALT, P et al. Structural connectivity associated with familial risk for mental illness: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in relatives of patients with severe mental disorders. **Human Brain Mapping**, v. 43, n. 9, p. 2936 – 2950, 2022. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35285560/> Acessado em 27 de ago de 2023.

XUE, J.; QIAN, D.; ZHANG, B.; YANG, J.; LI, W.; BAO, Y.; QIU, S.; FU, Y.; WANG, S.; YUAN, T.F.; LU, W. Midbrain dopamine neurons arbitrate OCD-like behavior. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 119, n. 46, p. 1-12, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36343236/> Acessado em 16 de Nov 2023.

YANG, C.; GE, S.N.; ZHANG, J.R.; CHEN, L.; YAN, Z.Q.; HENG, L.J.; ZHAO, T.Z.; LI, W.X.; JIA, D.; ZHU, J.L.; et al. Systemic blockade of dopamine D2-like receptors increases high-voltage spindles in the globus pallidus and motor cortex of freely moving rats. **PLoS ONE**, v. 8, n. 6, p. 1 – 10, 2013. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0064637> Acessado em 20 de out de 2023.

APÊNDICE A

Quadro 02: Áreas mais afetadas nas vias dopaminérgicas na Esquizofrenia, TOC e TDAH.

TRANSTORNO/DOENÇA	ÁREA COM DESREGULAÇÃO	ARTIGO	AUTORES	LINK
ESQ	Nigroestriatal	Esquizofrenia, dopamina e corpo estriado: da biologia aos sintomas.	McCutcheon et al. (2019)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6401206/
ESQ	Mesocortical	Receptores pré-frontais de dopamina D1 e memória de trabalho na esquizofrenia.	Abi-Dargham et al. (2002)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6758376/
TOC	Circuito cortico-estriado-tálamo-cortical	Neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo arbitram comportamento semelhante ao TOC.	Xue et al. (2022)	https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2207545119
TOC	Vias estriadas e corticostriatais	Circuitos estriatais, hábitos e implicações para o transtorno obsessivo-compulsivo.	Burguière et al. (2015)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293232/
TOC	Circuito fronto-estriado	Sondagem da função da dopamina no mesencéfalo no transtorno obsessivo-compulsivo pediátrico por meio de ressonância magnética sensível à neuromelanina.	Pagliaccio et al. (2023)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37198261/
TOC	Córtico-estriado-tálamo-cortical	Uma estrutura para compreender o papel emergente das redes corticolímbico-ventrais do	Jessé Wood, Susanne e Ahmari. (2015)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26733823/

		estriado em comportamentos repetitivos associado ao TOC.		
TOC	Córtico-estriado-tálamo-cortical	Transtorno obsessivo-compulsivo: etiologia, neuropatologia e disfunção cognitiva.	Jalal et al. (2023)	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37137502/
TDAH	Via mesocorticolímbica e nigroestriatal	Synapsin III regula o desenvolvimento de neurônios dopaminérgicos em vertebrado.	Faustini et al. (2022)	https://www.mdpi.com/2073-4409/11/23/3902
TDAH	Via mesocorticolímbica	Os efeitos do estresse precoce na impulsividade.	Ordoñez et al. (2022)	https://doi.org/10.1016%2Fj.neubiorev.2022.104638
TDAH	Via mesocorticolímbica e nigroestriatal	Neuromodulação catecolaminérgica e colinérgica no transtorno do espectro autista: comparação com o TDAH e TEA.	Koevoet et al. (2022)	https://doi.org/10.3389/finins.2022.1078586

ESQ – Esquizofrenia; **TOC** – Transtorno obsessivo compulsivo; **TDAH** – Transtorno Déficit de Atenção e Hiperatividade.