UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

O papel dos transportadores de noradrenalina (SLC6A2) no sistema nervoso central

MARIA LUÍSA NASCENTE TAVARES

Goiânia-GO

2025

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Maria Luísa Nascente Tavares

Título do trabalho: "O Papel dos Transportadores de Noradrenalina (SLC6A2) no Sistema Nervoso Central"

2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [X] SIM [ ] NÃO[1]

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.

---

sei! assinatura eletrônica

Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto**, **Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2025, às 21:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 .

---

sei! assinatura eletrônica

Documento assinado eletronicamente por **Maria Luisa Nascente Tavares**, **Discente**, em 02/02/2025, às 18:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5135040** e o código CRC **326D9949**.

MARIA LUÍSA NASCENTE TAVARES

O Papel dos Transportadores de Noradrenalina (SLC6A2) no Sistema Nervoso Central

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Biomedicina da Universidade Federal de Goiás como requisito para obtenção do título de Bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto
Co-orientador: Me. Raul Izidoro Ribeiro

Goiânia-GO
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Tavares, Maria Luísa Nascente
Uma análise da combinação entre patologia cerebral e comportamento em camundongos com a doença de Parkinson induzida [manuscrito] / Maria Luísa Nascente Tavares. - 2025.
44 f.: il.

Orientador: Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto; co-orientador Raul Izidoro Ribeiro.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina, Goiânia, 2025.
Bibliografia.
Inclui siglas, abreviaturas, símbolos, lista de figuras.

1. Transportadores de noradrenalina. 2. Neurotransmissão noradrenérgica. 3. Dopamina. 4. Doenças neurodegenerativas. 5. Transtornos psiquiátricos. I. Pinto, Mauro Cunha Xavier, orient. II. Título.

CDU 615

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos trinta e um dias do mês de janeiro de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado "O papel dos transportadores de noradrenalina (SLC6A2) no sistema nervoso central" de autoria de Maria Luísa Nascente Tavares, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo Prof. Dr. Mauro Cunha Xavier Pinto - Instituto de Ciências Biológicas /UFG com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dr. Gustavo Almeida de Carvalho - Instituto de Ciências Biológicas /UFG e Me. Daniel Pereira Cavalcante - Instituto de Ciências Biológicas /UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição da estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 8.5, tendo sido o TCC considerado aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.

Documento assinado eletronicamente por **Mauro Cunha Xavier Pinto**, **Professor do Magistério Superior**, em 31/01/2025, às 15:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 .

Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Almeida De Carvalho**, **Usuário Externo**, em 31/01/2025, às 16:23, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020 .

Documento assinado eletronicamente por **Daniel Pereira Cavalcante**, **Discente**, em 01/02/2025, às 17:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020.

A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5113059** e o código CRC **B619226F**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a minha família por todo o auxílio, apoio e motivação. Em especial aos meus pais, as minhas tias Lenice e Lucimar, aos meus primos Roseline, Bárbara e Pedro, aos meus padrinhos Milton e Maria Alice, e acima de tudo agradeço pelo apoio dado pela minha avó com sua fé inabalável em mim.

Agradeço ao meu orientador de Iniciação Científica e de TCC, Profº Drº Mauro Cunha, e ao meu co-orientador Me. Raul Izidoro Ribeiro. Obrigada por todo ensinamento prático e teórico que vocês me forneceram durante os tempos de aprendizado na minha graduação.

Obrigada a todos os meus colegas de laboratório, mas em especial Gustavo, Daniel, Italo, Amanda, Paul, Lucas e Giovanni. Espero que possamos fazer muito mais experimentos juntos no futuro.

Um obrigado especial aos meus amigos, tanto os que me acompanharam desde a infância até os que eu fiz durante essa grande jornada. Leticia, Pedro, Ashley, Vinicius, João Elias, Arthur, Flávia, Esthefany e Esther. As principais pessoas que mais me aguentaram por horas a fio em aulas, em estudos para provas, em conversas, saídas e até em experimentos. Espero que este laço seja cada vez mais fortalecido mesmo se a gente se afastar.

Agradeço de coração a todos os funcionários do Araújo Jorge por me proporcionarem uma fantástica experiência de estágio e me ajudarem a descobrir uma nova paixão além da neurociência. Obrigada à Nilde, Rosa, Jullia, Ellen, Solange, Leila, Suelene, Abadia, Wildes e Hemilly. Um obrigado especial para a Joyce, Cida, Júlia e ao Drº Raul, nunca me esquecerei do que vocês me ensinaram e de quanto me ajudaram com a escrita deste trabalho.

Um obrigado de coração para a Leonara, minha psicóloga, pois sem seu apoio e sua presença acho que não teria conseguido chegar a este ponto da graduação, ou pelo menos não teria alcançado tantas conquistas. Muito obrigado por estar comigo durante todos estes anos me ajudando a me tornar uma versão melhor de mim todos os dias.

Gostaria de agradecer ao Cássio, amigo de minha família, mas que por mais que eu nunca tenha conhecido pessoalmente já considero como um amigo próximo. Obrigada por me incentivar a perseguir e prosseguir no curso de biomedicina, graças a esse pequeno incentivo seu a minha vida mudou de forma grandiosa, se abrindo em diversas oportunidades que eu não imaginava serem possíveis antes e me mostrando coisas maravilhosas que descobri serem interesses de estudo para mim.

SUMÁRIO

1. Introdução **9**
1.1. Noradrenalina **9**
1.2. SCL6 transportadores **10**
1.3. Receptores de noradrenalina **12**
1.4. Receptores dopaminérgicos **13**
1.5. Transportadores de noradrenalina (NETs) **15**

2. Justificativa **17**

3. Objetivos **18**

4. Metodologia **19**

5. Resultados **20**
5.1. Distribuição neuroanatômica dos Transportadores de Noradrenalina (NETs) **20**
5.2. Mecanismos de tráfego dos NETs **21**
5.3. Fisiologia dos Transportadores de Noradrenalina **22**
5.4. Receptores noradrenérgicos e suas ligações com os NETs **22**
5.5. Receptores dopaminérgicos D1 e D2 e suas ligações com os NETs **23**
5.6. Doenças e distúrbios relacionados aos Transportadores de Noradrenalina **25**
5.6.1. Doença de Alzheimer **26**
5.6.2. Doença de Parkinson **27**
5.6.3. Transtornos de Ansiedade **28**
5.6.4. Depressão **30**
5.6.5. Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) **31**
5.6.6. Esquizofrenia **32**
5.6.7. Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) **33**

6. Discussão e conclusão **35**

7. Referências **36**

LISTA DE FIGURAS:

Figura 1 - Representação da molécula de noradrenalina **9**

Figura 2 - Representação da biossíntese de noradrenalina de acordo com a hipótese de Blaschko **10**

Figura 3 - Estrutura predita do receptor α2-adrenérgico **12**

Figura 4 - Estrutura predita do receptor dopaminérgico D1 **14**

Figura 5 - Representação da localização dos receptores D1 e D2 **15**

Figura 6 - Estrutura predita do transportador de noradrenalina (SC6A2) **16**

Figura 7 - Representação do cérebro e da localização do Locus Coeruleus **20**

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIAÇÕES

AADC - Descarboxilase de l-aminoácidos aromáticos;

ABC - Cassete de ligação a ATP;

AMPc - Adenosina monofosfato cíclico;

AMPT - Alfa-metil-p-tirosina;

AP-2 - Proteína Ativadora 2;

ATP - Adenosina trifosfato;

D1 - Receptor dopaminergico do tipo 1;

D2 - Receptor dopaminergico do tipo 2;

D3 - Receptor dopaminergico do tipo 3;

D4 - Receptor dopaminergico do tipo 4;

D5 - Receptor dopaminergico do tipo 5;

DA - Doença de Alzheimer;

DA β-H - Dopamina β-hidroxilase;

DATs - Transportadores de dopamina;

DNB - Feixe noradrenérgico dorsal;

DOPA - 3,4-dihidroxifenilalanina;

DP - Doença de Parkinson;

EMDR - Terapia de dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares;

GABA - Ácido gama-aminobutírico;

HHA - Eixo hipotálamo-hipófise-adrenaleixo;

HPA - Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal;

ISRSs - Inibidores seletivos da recaptação de serotonina;

ISRSNs - Inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina;

L-DOPA - Levodopa;

LC - *Locus Coeruleus*;

NA - Noradrenalina;

NETs - Transportadores de noradrenalina;

OMS - Organização mundial da saúde;

PKA - Proteína Quinase A;

PKC - Proteína quinase C;

RER - Retículo endoplasmático rugoso;

SCL6 - Família de Carregadores de Solutos 6;

SLC - Transportadores de solutos;

SNC -Sistema nervoso central;

SNS - Sistema nervoso simpático;

TCC - Terapia cognitivo comportamental;

TDAH - Transtorno de déficit de atenção e hiperatividade;

TEPT - Transtorno de estresse pós-traumático;

TH - Tirosina hidroxilase;

TOC - Transtorno obsessivo-compulsivo;

VNB - Feixe noradrenérgico ventral;

RESUMO

Os transportadores de noradrenalina (NETs), integrantes da família de proteínas SLC6, desempenham um papel fundamental na neurotransmissão noradrenérgica ao recapturar a noradrenalina (NA) liberada na fenda sináptica, regulando sua concentração e duração do sinal sináptico. Esses transportadores estão distribuídos em regiões estratégicas do sistema nervoso central (SNC), como o *locus coeruleus*, o córtex pré-frontal, o hipocampo e a amígdala, sendo cruciais para processos como atenção, memória, regulação do humor e resposta ao estresse. Além disso, os NETs influenciam processos cognitivos e emocionais ao modular a neurotransmissão da noradrenalina e dopamina, interagindo com receptores dopaminérgicos D1 e D2, especialmente no córtex pré-frontal. Essa interação tem implicações importantes na função executiva e no equilíbrio emocional. Este estudo revisa a literatura sobre a distribuição neuroanatômica, os mecanismos de tráfego intracelular e a regulação funcional dos NETs, destacando sua modulação por fosforilação e endocitose mediada por clatrina. Disfunções nesses transportadores estão associadas a diversas patologias, incluindo doenças neurodegenerativas, como Alzheimer e Parkinson, e transtornos psiquiátricos, como depressão, ansiedade, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e esquizofrenia. A revisão metodológica inclui artigos publicados entre 1939 e 2024, enfatizando pesquisas neuroanatômicas, fisiológicas e farmacológicas. Entre as estratégias terapêuticas discutidas, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs) demonstram eficácia na modulação da neurotransmissão, reduzindo sintomas psiquiátricos. O estudo reforça o potencial terapêutico dos NETs e a necessidade de investigações adicionais para desenvolver intervenções mais eficazes para doenças neurológicas e transtornos psiquiátricos.

Palavras-chave: Transportadores de noradrenalina, Neurotransmissão noradrenérgica, Dopamina, Doenças neurodegenerativas, Transtornos psiquiátricos.

ABSTRACT

The noradrenaline transporters (NETs), part of the SLC6 protein family, play a fundamental role in noradrenergic neurotransmission by reuptaking noradrenaline (NA) released into the synaptic cleft, regulating its concentration and signal duration. These transporters are distributed in strategic regions of the central nervous system (CNS), such as the *locus coeruleus*, prefrontal cortex, hippocampus, and amygdala, being necessary for processes like attention, memory, mood regulation, and stress response. Additionally, NETs influence cognitive and emotional processes by modulating noradrenaline and dopamine neurotransmission, interacting with dopamine D1 and D2 receptors, especially in the prefrontal cortex. This interaction has significant implications for executive function and emotional balance. This study reviews the literature on the neuroanatomical distribution, intracellular trafficking mechanisms, and functional regulation of NETs, highlighting their modulation through phosphorylation and clathrin-mediated endocytosis. Dysfunctions in these transporters are associated with various pathologies, including neurodegenerative diseases such as Alzheimer's and Parkinson's, and psychiatric disorders such as depression, anxiety, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), and schizophrenia. The methodological review includes articles published between 1939 and 2024, emphasizing neuroanatomical, physiological, and pharmacological research. Among the therapeutic strategies discussed, selective serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SSNRIs) have shown efficacy in neurotransmission modulation, reducing psychiatric symptoms. This study reinforces the therapeutic potential of NETs and the need for further investigations to develop more effective interventions for neurological diseases and psychiatric disorders.

Keywords: Noradrenaline transporters, Noradrenergic neurotransmission, Dopamine, Neurodegenerative diseases, Psychiatric disorders.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Noradrenalina

A noradrenalina (NA) é um neurotransmissor essencial em diversas funções fisiológicas, incluindo vasoconstrição, percepção da dor e respostas emocionais, com liberação predominante no *locus coeruleus* (LC) (Burn et al., 1949; Churchill-Davidson et al., 1951; Strobel et al., 2014) (Figura 1). Esse neurotransmissor é também frequentemente utilizado como fármaco em situações em que a reposição volêmica não é suficiente para restaurar a pressão arterial. A noradrenalina apresenta efeito constritor mais pronunciado nas veias renais, em comparação à adrenalina, e induz um aumento moderado na pressão arterial quando administrada (Burn et al., 1949; Churchill-Davidson et al., 1951). Além disso, sua menor toxicidade e utilização em anestesia para prevenir hipotensão arterial durante procedimentos cirúrgicos permitem o controle preciso da pressão arterial, embora sua administração exija monitoramento constante para evitar variações indesejadas (Churchill-Davidson et al., 1951).

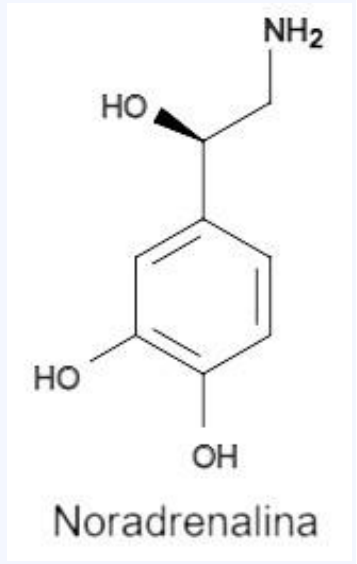

Figura 1 - Representação da molécula de noradrenalina. A noradrenalina é uma catecolamina, o que significa que possui um anel benzênico com dois grupos hidroxila (catecol) e uma cadeia lateral contendo um grupo amina. Sua estrutura química é semelhante à da adrenalina, mas com uma diferença na cadeia lateral. **Autoria própria utilizando o Mind the graph.**

A biossíntese da noradrenalina foi inicialmente hipotetizada por Blaschko em 1939 (Figura 2). De acordo com essa hipótese, o processo ocorre em etapas distintas: inicialmente, a fenilalanina, obtida por meio da dieta como aminoácido essencial, é convertida em tirosina no fígado por hidroxilação. A tirosina é então transportada pela corrente sanguínea até os neurônios noradrenérgicos, onde é transformada em L-DOPA pela enzima tirosina

hidroxilase. Em seguida, a L-DOPA é convertida em dopamina pela enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos L. Finalmente, a dopamina é convertida em noradrenalina pela ação da enzima dopamina beta-hidroxilase (Blaschko, 1939).

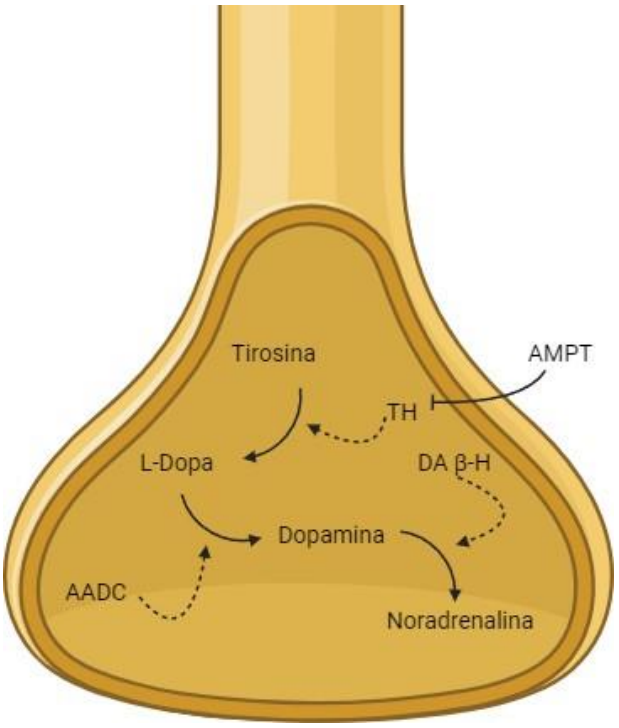

Figura 2 - Representação da biossíntese de noradrenalina de acordo com a hipótese de Blaschko. A enzima tirosina hidroxilase transforma a tirosina em L-DOPA. Após essa etapa, a enzima descarboxilase de aminoácidos aromáticos L converte a L-DOPA em dopamina. A dopamina gerada é posteriormente convertida em noradrenalina pela enzima dopamina beta-hidroxilase. Abreviações: AADC: descarboxilase de l-aminoácidos aromáticos; AMPT: alfa-metil-p-tirosina; DA β-H: dopamina β-hidroxilase; DOPA: 3,4-dihidroxifenilalanina; TH: tirosina hidroxilase. **Imagem criada usando Biorender.**

1.2. SLC6 transportadores

Os transportadores de solutos são proteínas de membrana que desempenham a função de transportar uma ampla gama de moléculas através das membranas biológicas. Essas proteínas estão presentes em praticamente todos os epitélios dos principais órgãos (Lin et al., 2015). Na transmissão sináptica, a ação de transportadores de alta afinidade é indispensável. Esses transportadores removem os neurotransmissores previamente liberados na fenda sináptica por neurônios pré-sinápticos, retornando-os aos terminais sinápticos ou às células gliais circundantes. Esse processo é essencial para manter o equilíbrio entre a atividade pré e pós-sináptica, garantindo o funcionamento normal dos neurônios (Amara e Kuhar, 1993; Malandro e Kilberg, 1996).

A classificação de proteínas transportadoras divide-as em duas superfamílias: cassete de ligação a ATP (ABC) e transportadores de solutos (SLC). Os transportadores ABC atuam

como sistemas de efluxo, utilizando a energia da hidrólise de ATP para desempenhar suas funções. Por outro lado, os transportadores SLC são responsáveis pela captação de pequenas moléculas, como aminoácidos e neurotransmissores, utilizando gradientes eletroquímicos para o transporte de substratos através das membranas (Giacomini et al., 2010). Dentro da superfamília SLC, os transportadores de neurotransmissores são divididos em quatro subfamílias: (1) transportadores de monoaminas que incluem transportadores de neurotransmissores como serotonina, dopamina e norepinefrina; (2) transportadores de ácido gama-aminobutírico (GABA) que são responsáveis pelo transporte do GABA, um neurotransmissor inibitório importante no sistema nervoso central; (3) transportadores de glicina que estão envolvidos no transporte de glicina, um neurotransmissor inibitório que também atua como co-agonista no receptor NMDA, influenciando a neurotransmissão excitatória e (4) transportadores de aminoácidos neutros que transportam aminoácidos neutros, que são essenciais para várias funções celulares, incluindo a síntese de proteínas e a regulação do metabolismo (Pramod, A. B., et al., 2013; Borden et al., 1992; Kim et al., 1994; Kanai e Hediger, 1992; Storck et al., 1992).

Na sinapse noradrenérgica, dois sistemas principais estão envolvidos: o sistema noradrenérgico central e o periférico. O sistema noradrenérgico central é composto por duas vias ascendentes originárias do tronco encefálico: o feixe noradrenérgico dorsal (DNB) e o feixe noradrenérgico ventral (VNB). O DNB origina-se no *locus coeruleus* A6, localizado na parte dorsal da ponte, sendo composto principalmente por neurônios noradrenérgicos. Esse núcleo é a principal fonte de produção de noradrenalina no sistema nervoso central, com projeções para o córtex cerebral, hipocampo e cerebelo, além de regiões compartilhadas com o VNB, como a amígdala, o hipotálamo e a medula espinhal. O VNB, por sua vez, origina-se de núcleos na ponte e na medula, enviando projeções para a amígdala, hipotálamo, mesencéfalo e medula espinhal (Weinshenker et al., 2007; Montoya et al., 2016; Rho et al., 2018).

O sistema nervoso simpático periférico e as células cromafins neuroendócrinas, localizadas na medula adrenal, desempenham papel essencial na síntese e exocitose de noradrenalina e outras catecolaminas na corrente sanguínea. Essas catecolaminas interagem com receptores alfa e beta-adrenérgicos presentes em células musculares lisas e no tecido adiposo em todo o organismo (Fung et al., 2008).

A desregulação dos NETs, responsáveis pela recaptura do excesso de noradrenalina na fenda sináptica, exerce impacto significativo em diversas desordens, incluindo Alzheimer, Parkinson, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, esquizofrenia, depressão,

ansiedade e na regulação emocional da percepção de dor (Hussain et al., 2023; Strobel et al., 2014; Thibaut, 2017).

1.3. Receptores de noradrenalina

Os receptores noradrenérgicos são uma família de receptores acoplados à proteína G (GPCRs) que respondem à noradrenalina (NA) e desempenham papéis cruciais na modulação de diversas funções fisiológicas e comportamentais (Berridge, K. W., et al., 2003). Eles são divididos em duas classes principais: alfa (α) e beta (β), cada uma com subtipos específicos que apresentam distribuição e funções distintas.

Os receptores α-adrenérgicos são divididos em α1 e α2. Os α1-adrenérgicos, acoplados à proteína Gq, ativam a fosfolipase C e aumentam os níveis de cálcio intracelular (Pinto, W. J., et al., 2005). Eles estão envolvidos na contração do músculo liso vascular, resultando em vasoconstrição, e em funções como a modulação da pressão arterial, a resposta ao estresse e a excitação neuronal. Já os α2-adrenérgicos (Figura 3), acoplados à proteína Gi, inibem a adenilato ciclase e reduzem os níveis de AMPc (Pinto, W. J., et al., 2005). Eles atuam como auto receptores pré-sinápticos, inibindo a liberação de NA, e estão envolvidos na sedação, analgesia e modulação da pressão arterial e da neurotransmissão.

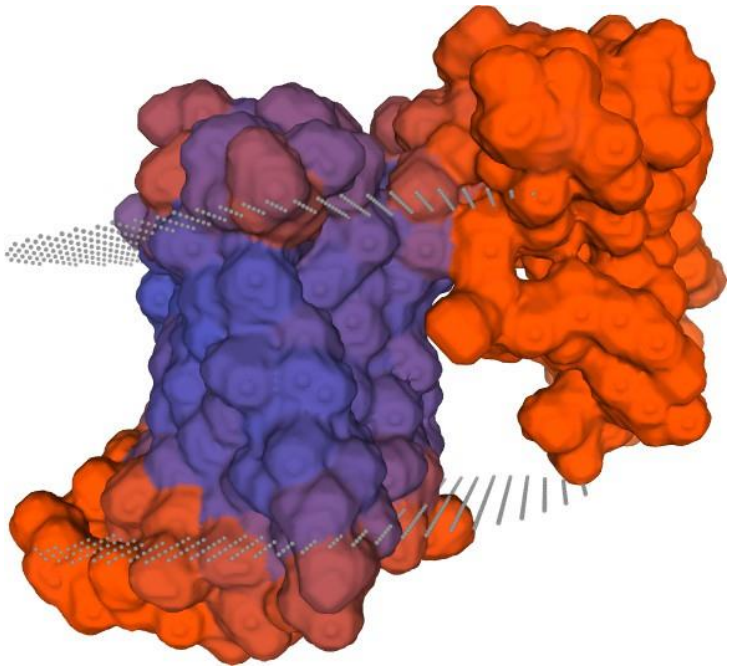

Figura 3 - Estrutura predita do receptor α2-adrenérgico. O receptor α2-adrenérgico é um receptor acoplado à proteína G (GPCR), esses receptores estão localizados tanto no sistema nervoso central quanto no periférico. Eles inibem a liberação de noradrenalina através de um mecanismo de feedback negativo, ajudando a

regular a pressão arterial, a frequência cardíaca e outras funções fisiológicas. **Autoria propria usando o banco de dados do Uniprot e o Swiss model.**

Os receptores β-adrenérgicos são divididos em β1, β2 e β3. Os β1-adrenérgicos, acoplados à proteína Gs, ativam a adenilato ciclase e aumentam os níveis de AMPc (Bers, 2002). Eles estão localizados principalmente no coração, onde aumentam a frequência e a força de contração cardíaca, e no SNC, onde estão envolvidos na modulação do humor, da ansiedade e da resposta ao estresse (Ahlquist, 1948). Os β2-adrenérgicos, também acoplados à proteína Gs, estão amplamente distribuídos em diversos tecidos, incluindo o músculo liso brônquico, onde promovem a broncodilatação. No SNC, estão envolvidos na modulação da plasticidade sináptica, da memória e da aprendizagem (Abel, T. et al., 2000). Os β3-adrenérgicos, acoplados à proteína Gs, estão envolvidos na lipólise e na termogênese. Seu papel no SNC ainda não está totalmente esclarecido, mas estudos sugerem que podem estar envolvidos na modulação do apetite e do metabolismo energético.

A NA liberada na fenda sináptica pode se ligar aos receptores adrenérgicos pós-sinápticos para exercer seus efeitos ou aos auto receptores α2 pré-sinápticos para regular sua própria liberação (Pinto, W. J., et al., 2005). A interação entre os receptores adrenérgicos e os NETs é essencial para a homeostase da neurotransmissão noradrenérgica e para a resposta adaptativa do organismo a diversos estímulos.

Os receptores adrenérgicos são alvos de diversos fármacos utilizados no tratamento de condições como hipertensão, asma, doença cardíaca, depressão e ansiedade (Delbin, M. A., et al., 2012). A compreensão da função e da distribuição dos diferentes subtipos de receptores adrenérgicos é fundamental para o desenvolvimento de novas terapias mais eficazes e com menos efeitos colaterais.

1.4. Receptores dopaminérgicos

Os receptores dopaminérgicos, uma família de receptores acoplados à proteína G, desempenham um papel fundamental na modulação de diversas funções cerebrais, incluindo movimento, recompensa, emoção e cognição. Esses receptores são divididos em duas subfamílias principais: D1-like (D1 e D5) e D2-like (D2, D3 e D4). Os receptores D1 (Figura 4), acoplados à proteína Gs, aumentam os níveis intracelulares de AMPc e ativam a PKA, promovendo efeitos excitatórios . Eles estão amplamente distribuídos no córtex cerebral, estriado e sistema límbico, e estão envolvidos em processos como a plasticidade sináptica, a aprendizagem e a memória.

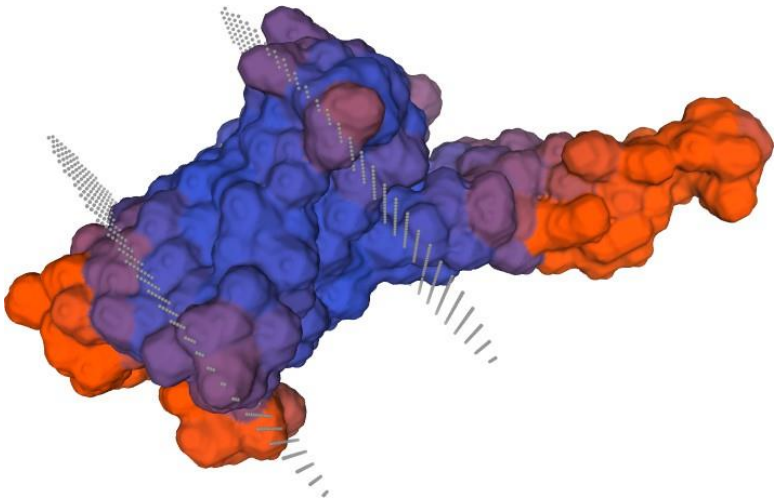

Figura 4 - Estrutura predita do receptor dopaminérgico D1. É o receptor de dopamina mais abundante no sistema nervoso central e está envolvido na regulação de várias funções cerebrais, incluindo a memória, o aprendizado e a modulação da atividade motora. Quando ativado, o receptor D1 estimula a produção de AMP cíclico (cAMP), aumentando a excitabilidade neuronal. **Autoria propria usando o banco de dados do Uniprot e o Swiss model.**

Os receptores D2, acoplados à proteína Gi, inibem a adenilato ciclase e reduzem os níveis de AMPc, exercendo efeitos inibitórios. As isoformas D2S e D2L possuem localizações e funções distintas (Figura 5). A D2S, predominantemente pré-sináptica, modula a liberação de dopamina, enquanto a D2L, pós-sináptica, está envolvida no controle motor e na regulação emocional (Figura 5) (Missale, C. ,et al., 1998; Beaulieu, J. M., et al., 2011).

A interação entre os receptores dopaminérgicos e os transportadores de noradrenalina (NETs) é complexa e influencia significativamente a neurotransmissão em diversas regiões cerebrais. A inibição dos NETs aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, potencializando a ativação dos receptores D1, especialmente no córtex pré-frontal, e modulando a atividade dos receptores D2 no estriado. Além disso, a interação entre os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico é necessária para a regulação do ciclo sono-vigília, da motivação, da recompensa e da atenção. Alterações nessa interação podem contribuir para o desenvolvimento de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas, tais como a depressão, o TDAH e a esquizofrenia. (Berridge, C. W., et al., 2003; Blakely, R. D., et al., 1991; Blier, P., et al., 2008).

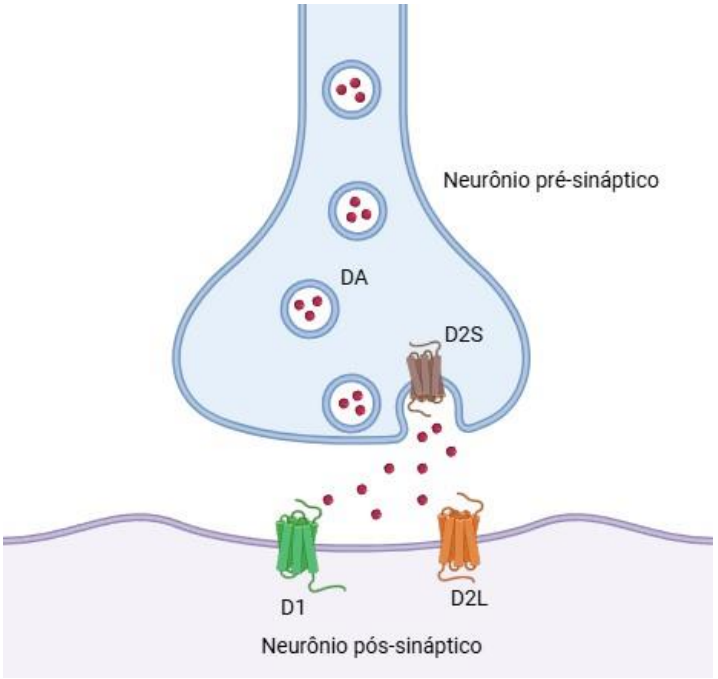

Figura 5 -Representação da localização dos receptores D1 e D2. O receptor D2S (D2 de isoforma curta) está localizado na membrana pré-sináptica e atua na modulação da liberação de dopamina por meio de um mecanismo de retroalimentação negativa. Já o receptor D2L (D2 de isoforma longa) está presente na membrana pós-sináptica, mediando respostas celulares aos sinais dopaminérgicos. **Imagem criada usando o BioRender.**

1.5. Transportadores de noradrenalina (NETs)

Os transportadores de noradrenalina (NETs) (Figura 6) são proteínas transmembrana situadas, principalmente, nas pré-sinápticas dos neurônios noradrenérgicos. Após a liberação da noradrenalina na fenda sináptica, sua ação precisa ser cuidadosamente regulada para garantir a homeostase neuronal. Essa regulação é mediada, em grande parte, pelos transportadores de monoaminas, um exemplo sendo os transportadores de noradrenalina (NETs). Eles desempenham um papel na regulação da neurotransmissão, sendo responsáveis pela recaptação da noradrenalina na fenda sináptica e retorno ao terminal pré-sináptico, o que termina a sinalização sináptica e recicla a noradrenalina para uso futuro. Os NETs são proteínas da família SLC6, essa recaptação é necessária para o término da sinalização noradrenérgica e a manutenção dos níveis adequados de noradrenalina no espaço extracelular (Amara e Kuhar, 1993; Malandro e Kilberg, 1996).

Ao regular a concentração de noradrenalina na fenda sináptica, os NETs influenciam a intensidade e a duração dos sinais transmitidos pelos neurônios noradrenérgicos. A disfunção dos NETs pode levar a alterações na neurotransmissão noradrenérgica, com consequências significativas para diversas funções cerebrais, incluindo atenção, humor, aprendizado e

memória (Buchman et al., 2012; Jacobs et al., 1991; Robinson, 1978; Leonard et al., 2001; Wang et al., 2023).

Devido à sua importância na regulação da neurotransmissão noradrenérgica, os NETs são atualmente alvos terapêuticos para várias doenças psiquiátricas e neurológicas. Diversos fármacos atuam modulando a atividade dos NETs com o objetivo de restaurar o equilíbrio da neurotransmissão noradrenérgica. Por exemplo, os inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (ISRSNs) são amplamente utilizados no tratamento da depressão e da ansiedade. Esses fármacos bloqueiam a ação dos NETs, aumentando a disponibilidade de noradrenalina na fenda sináptica por um período prolongado, o que permite uma maior captação pelo neurônio pós-sináptico (Huot et al., 2015; Andersen et al., 2009; Andersen et al., 2011).

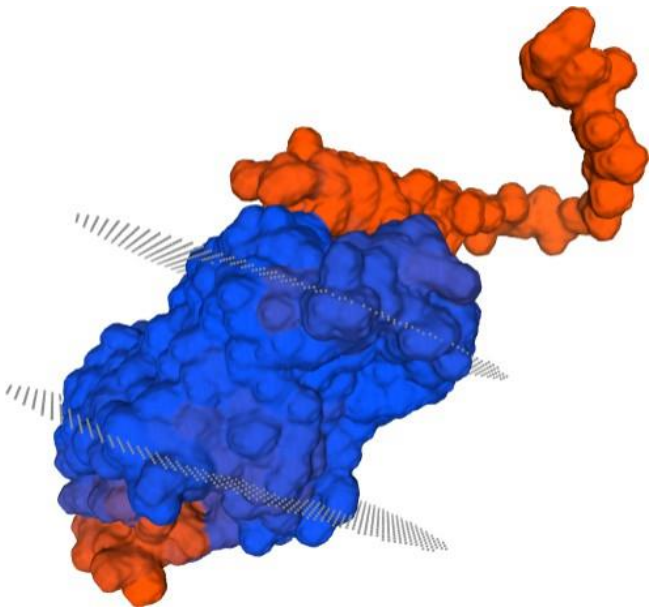

Figura 6 - Estrutura predita do transportador de noradrenalina (SC6A2). O transportador de noradrenalina (NET) é uma proteína que facilita a recaptação da noradrenalina na fenda sináptica para o neurônio pré sináptico. Este processo é essencial para regular os níveis de noradrenalina e garantir a eficiência da neurotransmissão. O NET depende de íons sódio e cloreto para funcionar corretamente **Autoria própria usando o banco de dados do Uniprot e o Swiss model.**

2. JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas, os neurônios noradrenérgicos, particularmente os NETs, têm sido amplamente investigados. Evidências recentes apontam uma correlação significativa entre esses transportadores e doenças neurodegenerativas, como Parkinson e Alzheimer, bem como distúrbios comportamentais, de atenção e humor, incluindo depressão, ansiedade, síndrome do pânico, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade e esquizofrenia. Assim, o entendimento aprofundado dos NETs é essencial. Este trabalho, portanto, tem como objetivo revisar a literatura sobre os NETs, destacando seu papel em condições neurodegenerativas e psiquiátricas.

3. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão da literatura sobre o papel dos transportadores de noradrenalina na regulação neuroquímica, seu impacto e a correlação com os receptores dopaminérgicos D1 e D2, e sua relação com doenças neurodegenerativas, bem como transtornos de humor e comportamento.

4. METODOLOGIA

A busca do material para a realização desta revisão foi realizada em um período de três meses (agosto a novembro de 2024). Foram utilizadas as plataformas eletrônicas PubMed, Google Acadêmico e SciELO, a partir das seguintes palavras-chave: *noradrenaline*, *noradrenaline neurons*, *noradrenergic transporters*, *noradrenergic receptors*, *dopamine receptors*, *D1 receptors*, *D2 receptors*, *synapse*, *noradrenaline transporter phosphorylation*, *SNRIs*. Foram reunidos artigos originais, artigos de revisão, teses e informações de banco de dados do NCBI. O critério de seleção do material incluiu a leitura dos resumos e/ou a leitura completa dos documentos, em português ou inglês, dentro de um período delimitado. No total, foram selecionados 111 artigos, 7 sites, 1 tese de mestrado e 1 tese de doutorado. Todo o material pesquisado abrange um período de 1939 a 2024.

5. RESULTADOS

5.1. Distribuição neuroanatômica dos Transportadores de Noradrenalina (NETs)

Os NETs exibem uma distribuição neuroanatômica ampla e altamente específica no SNC, refletindo sua importância em diversas funções neurológicas e comportamentais (Figura 7)(Berridge, W. C., et al., 2003). Localizados predominantemente no *locus coeruleus*, a principal fonte de projeções noradrenérgicas cerebrais, os NETs desempenham um papel especial na regulação da vigília, atenção seletiva e resposta ao estresse (Berridge, W. C., et al., 2003).

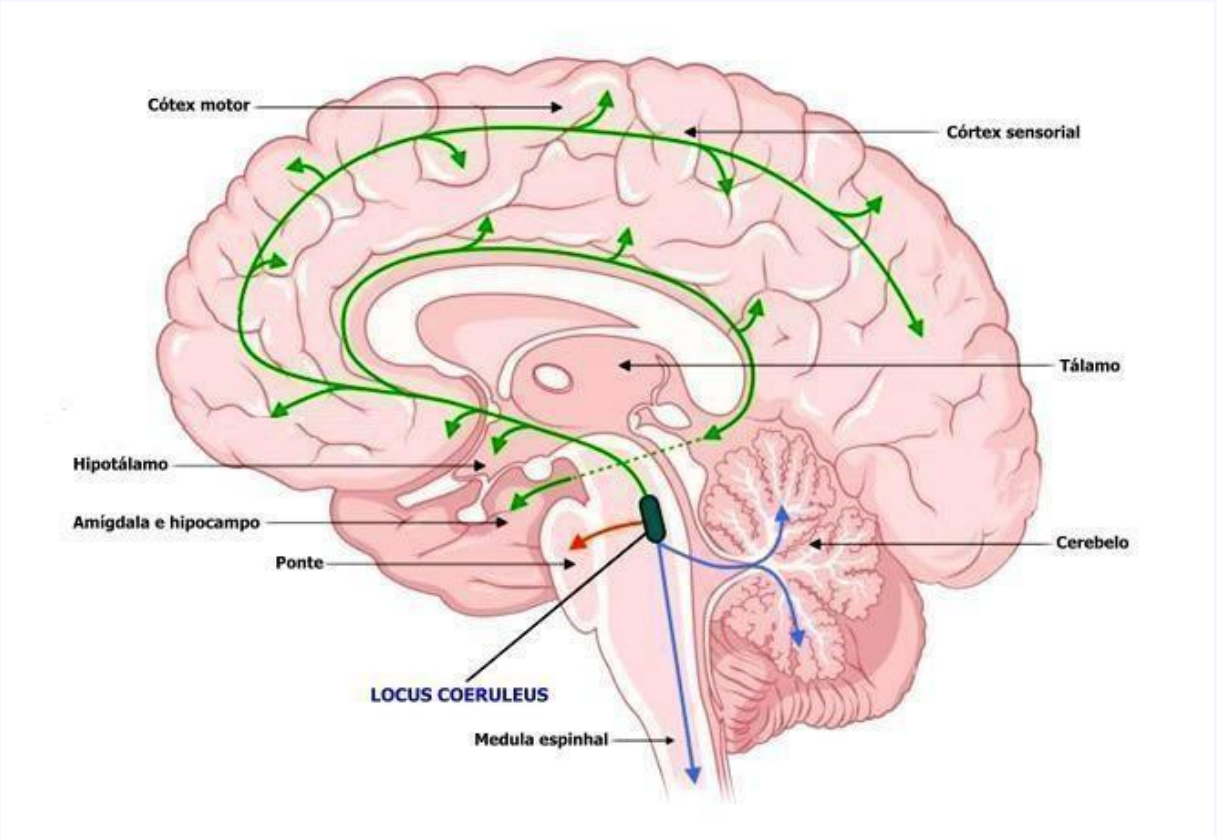

Figura 7 - Representação do cérebro e da localização do *Locus Coeruleus*. As fibras do *locus coeruleus* distribuem noradrenalina por todo o sistema nervoso central. A disposição dos neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus* determina suas áreas de projeção. Os neurônios localizados na parte rostral do *locus coeruleus* enviam noradrenalina para o prosencéfalo (verde), os neurônios na região média do *locus coeruleus* direcionam-se para a ponte (vermelho) e os neurônios na parte caudal projetam-se para a medula espinhal e o cerebelo (azul). **Adaptada de Matchett, 2021.**

No hipocampo, os NETs modulam a plasticidade sináptica e são necessários para a formação e consolidação da memória (Sara, S. J., 2000). No córtex pré-frontal, regulam funções executivas complexas como tomada de decisão, controle cognitivo e comportamento emocional (Arnsten, A. F. T., et al., 2005). Em regiões como a amígdala, os NETs medeiam respostas emocionais, incluindo medo e agressividade (LeDoux, J., 2003), enquanto no septo

lateral, estão envolvidos na manutenção do estado de alerta e regulação comportamental, o que foi visto em experimentos com ratos machos Wistar (Gulia, K. K., et al., 2002).

No hipotálamo, os NETs integram respostas autonômicas e endócrinas, contribuindo para a coordenação de processos fisiológicos como o equilíbrio energético e respostas ao estresse (Swanson, L. S., 2000). Essa distribuição neuroanatômica multifacetada dos NETs sublinha sua relevância na manutenção da homeostase noradrenérgica e os torna cruciais para a regulação de funções cognitivas, emocionais e autonômicas. Diante disso, os NETs emergem como alvos terapêuticos promissores em diversos distúrbios neurológicos e psiquiátricos (Guiard, B. P., et al., 2008).

5.2. Mecanismos de tráfego dos NETs

Os NETs estão sujeitos a complexos mecanismos de tráfego intracelular que regulam sua localização e função na membrana plasmática neuronal (Kahler, K. G., et al., 2009). A biossíntese dos NETs inicia-se no retículo endoplasmático rugoso (RER), onde o RNA mensageiro se liga aos ribossomos, então, essas proteínas iniciais sofrem modificações pós-traducionais, como a glicosilação N-ligada, essenciais para sua correta conformação e função (Shimada, S., et al., 1991). Em seguida, os NETs são direcionados ao complexo de Golgi, onde são processados e empacotados em vesículas para transporte à membrana plasmática (Blakely, R. D., et al., 1991).

A inserção dos NETs na membrana é finamente regulada por mecanismos de sinalização celular e ocorre apenas na membrana do neurônio pré-sináptico. A fosforilação, mediada por quinases como proteína quinase A (PKA) e proteína quinase C (PKC), modula a trafegabilidade e a atividade dos NETs (Blakely, R. D., et al., 2008). Essa modificação pós-traducional pode alterar a afinidade dos NETs pela noradrenalina e a eficiência da recaptação, ajustando a transmissão sináptica às demandas fisiológicas.

A internalização dos NETs ocorre por endocitose mediada por clatrina, um processo que envolve a participação de proteínas adaptadoras como a proteína ativadora 2 (AP-2) e proteínas efetoras como a dinamina (Ferguson, S. M., et al., 2003). Após a internalização, os NETs podem ser reciclados para a membrana plasmática ou direcionados para a degradação lisossomal, dependendo de sinais intracelulares e das necessidades celulares.

A regulação dinâmica do tráfego dos NETs é necessária para a adaptação neuronal a diferentes condições e para a manutenção da homeostase sináptica (Milner, T. A., et al., 2005). As disfunções nesses processos estão associadas a diversos distúrbios neurológicos e

psiquiátricos, como depressão e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (Blakely, R. D., et al., 2005).

5.3. Fisiologia dos Transportadores de Noradrenalina

Os NETs desempenham um papel fundamental na regulação da neurotransmissão noradrenérgica, sendo responsáveis pela recaptação da noradrenalina (NA) da fenda sináptica (Blakely, R. D., et al., 1991). Essa função é necessária para a manutenção da homeostase sináptica e a modulação de diversas funções cognitivas e emocionais. Os NETs são proteínas transmembrana que utilizam o gradiente eletroquímico de sódio e cloreto para realizar o transporte ativo secundário de NA contra seu gradiente de concentração (Blakely, R. D., et al., 1991).

No sistema nervoso central, os NETs estão amplamente distribuídos e desempenham papéis essenciais em diversas regiões, incluindo o córtex pré-frontal, hipocampo, amígdala e sistema límbico (Berridge, K. W., et al., 2003). A disfunção dos NETs tem sido associada a uma variedade de transtornos neuropsiquiátricos, como depressão, ansiedade, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) (Blier, P., et al., 2008). Além disso, há hipóteses que sugerem que a disfunção noradrenérgica, incluindo alterações nos NETs, pode estar envolvida na patogênese de doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e Alzheimer (Alachkar, A., 2012; Volkow, N. D., et al., 2007).

A atividade dos NETs é finamente regulada por diversos mecanismos moleculares, incluindo fosforilação, interações proteicas e localização subcelular (Blakely, R. D., et al., 2008). Alterações nesses mecanismos podem afetar a afinidade dos NETs pela NA, a velocidade de transporte e a distribuição na membrana plasmática, modulando assim a neurotransmissão noradrenérgica.

A importância clínica dos NETs é evidente, uma vez que eles são alvos terapêuticos de diversas classes de medicamentos, incluindo antidepressivos tricíclicos, inibidores seletivos da recaptação de serotonina e noradrenalina (SNRIs) e estimulantes (Blakely, R. D., et al., 2005). Esses fármacos atuam modulando a função dos NETs, alterando os níveis de NA na fenda sináptica, influenciando a neurotransmissão e as funções comportamentais.

5.4. Receptores noradrenérgicos e suas ligações com os NETs

Os receptores noradrenérgicos e os NETs desempenham papéis importantes na regulação da neurotransmissão noradrenérgica. Os receptores noradrenérgicos são divididos

em dois principais tipos: α (alfa) e β (beta), com subtipos adicionais dentro de cada categoria. Os receptores α1 e α2, por exemplo, têm funções distintas. Os receptores α1, acoplados à proteína Gq, ativam a fosfolipase C, resultando em um aumento dos níveis de cálcio intracelular e promovendo a contração do músculo liso vascular. Já os receptores α2, acoplados à proteína Gi, inibem a adenilato ciclase, reduzindo os níveis de AMPc e atuando como auto receptores pré-sinápticos que inibem a liberação de NA (Bylund, D. B., et al., 1992). A atividade dos NETs garante que a noradrenalina seja removida da fenda sináptica, evitando a superestimulação dos receptores pós-sinápticos e permitindo a reciclagem do neurotransmissor.

Os receptores α2 pré-sinápticos, por exemplo, regulam negativamente a liberação de noradrenalina ao inibir a adenilato ciclase, enquanto os NETs removem a noradrenalina na fenda sináptica, controlando sua disponibilidade (Mandela, P., et al., 2006). A disfunção dos receptores noradrenérgicos pode levar a várias condições patológicas. Alterações na função dos NETs, por exemplo, estão associadas a transtornos de humor, como depressão e ansiedade (Ressler, K. J., et al., 1999). Além disso, a compreensão detalhada da interação entre esses componentes é essencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para doenças neurodegenerativas, como a doença de Parkinson e Alzheimer (Mandela, P., et al., 2006).

5.5. Receptores dopaminérgicos D1 e D2 e suas ligações com os NETs

Os NETs apresentam a capacidade de recaptar dopamina, especialmente em regiões do cérebro onde os transportadores de dopamina (DATs) são escassos, como o córtex pré-frontal. Essa sobreposição funcional ocorre devido à semelhança estrutural entre a dopamina e a noradrenalina, que permite que ambas utilizem mecanismos de transporte semelhantes. Essa propriedade confere aos NETs um papel único na modulação da neurotransmissão dopaminérgica em certas regiões cerebrais. (Blakely, R. D., et al., 1991).

A recaptação de dopamina pelos NETs impacta diretamente a sinalização dos receptores dopaminérgicos D1 e D2 . Os receptores D1, acoplados à proteína Gs, aumentam os níveis intracelulares de AMPc e estão envolvidos em processos de excitação neuronal que estão diretamente ligados ao controle do humor, à motivação e à plasticidade sináptica e a cognição. Os receptores D2, acoplados à proteína Gi, inibem a adenilato ciclase e estão envolvidos no controle motor, na regulação emocional e no comportamento adaptativo (Missale, C., et al., 1998). A disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, regulada pela atividade dos NETs, afeta diretamente a ativação desses receptores.

Em áreas como o córtex pré-frontal, onde os DATs são menos prevalentes, os NETs assumem o papel principal na recaptação de dopamina, a atividade dos NETs influencia a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, modulando assim a ativação dos receptores D1 e D2. Quando a atividade dos NETs é elevada, uma maior quantidade de dopamina é retirada da fenda sináptica, resultando em uma menor ativação dos receptores D1. Isso reduz a excitação neuronal e pode impactar negativamente funções associadas à sinalização D1, como memória de trabalho, aprendizado e tomada de decisão. Da mesma forma, a recaptura excessiva de dopamina pelos NETs pode diminuir a ativação dos receptores D2, prejudicando processos relacionados ao controle motor e à modulação de comportamentos (Blakely, R. D., et al., 1991; Arnsten, A. F., 2005).

A inibição dos NETs, seja por mecanismos endógenos ou farmacológicos, pode aumentar a disponibilidade de dopamina extracelular, intensificando a sinalização dos receptores D1 e D2. Isso cria um ambiente favorável para o aumento da plasticidade sináptica mediada pelos receptores D1 e para a modulação mais eficiente dos circuitos motores e comportamentais regulados pelos receptores D2. Assim, a atividade dos NETs atua como uma variável crítica na dinâmica sináptica, ajustando a disponibilidade de dopamina e, consequentemente, influenciando o equilíbrio entre as vias excitatórias (mediadas pelos receptores D1) e inibitórias (mediadas pelos receptores D2) (Arnsten, A. F., 2005).

Em condições de alta concentração de dopamina, os NETs podem aumentar sua atividade para recapturar o excesso de neurotransmissor, modulando de forma indireta a sinalização dos receptores D1 e D2, prevenindo a excitotoxicidade e modulando a sinalização dos receptores dopaminérgicos (Blakely, R. D. et al., 1991).

A interação entre NETs e receptores dopaminérgicos é fundamental para a compreensão de diversas doenças neurológicas e psiquiátricas. Alterações nessa interação podem contribuir para o desenvolvimento de transtornos como a esquizofrenia, o TDAH e a depressão, onde a disfunção dos sistemas dopaminérgico e noradrenérgico desempenha um papel central (Blier, P., et al., 2008).

5.6. Doenças e distúrbios relacionados aos Transportadores de Noradrenalina

Como já dito, os NETs desempenham um papel importante na regulação da neurotransmissão noradrenérgica, sendo responsáveis pela recaptação da NA da fenda sináptica (Blakely, R. D., et al., 1991). Alterações na função dos NETs têm sido implicadas em uma ampla gama de condições neuropsiquiátricas e neurodegenerativas.

5.6.1. Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo progressivo que afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo a forma mais comum de demência entre os idosos. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que existam cerca de 55 milhões de pessoas vivendo com demência, e a doença de Alzheimer representa 60-70% desses casos. A epidemiologia da doença indica que o número de pessoas afetadas tende a dobrar até 2030 e triplicar até 2050 devido ao envelhecimento da população. Os principais sintomas incluem perda de memória recente, desorientação no tempo e espaço, dificuldades na comunicação e na execução de tarefas diárias, além de mudanças de humor e comportamento. A doença progride em estágios, começando com sintomas leves e evoluindo para uma perda severa de funções cognitivas e motoras. Atualmente, não há cura para o Alzheimer, mas os tratamentos disponíveis, como medicamentos inibidores da colinesterase (donepezila, rivastigmina, galantamina) e antagonistas do receptor NMDA (memantina), podem ajudar a aliviar os sintomas e retardar a progressão da doença. Além disso, intervenções não farmacológicas, como terapia ocupacional e suporte psicológico, são essenciais para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e seus cuidadores (Ministério da Saúde, [s.d.]).

A degeneração dos neurônios noradrenérgicos no *locus coeruleus*, uma das principais fontes de NA no cérebro, é uma característica marcante da doença de Alzheimer (DA). A diminuição da NA leva a déficit cognitivo, como perda de memória e dificuldades de aprendizado, devido à sua importância na plasticidade sináptica (Sara, S. J., 2000). Além disso, a NA desempenha um papel neuroprotetor, reduzindo a neuroinflamação e a apoptose neuronal (Mogi, M., et al., 2003). A disfunção dos NETs exacerba esses déficits, contribuindo para a progressão da DA, e essa disfunção não se limita à perda neuronal no *locus coeruleus*. Estudos sugerem que a expressão e a função dos NETs podem estar alteradas em outras regiões cerebrais, como o córtex pré-frontal, contribuindo para os déficits cognitivos e comportamentais observados na doença. Nessa mesma lógica, a disfunção dos NETs pode modular a neuroinflamação e a formação de placas amiloides, acelerando a progressão da doença (Mogi, M., et al., 2003).

Na doença de Alzheimer, há evidências de que os níveis de dopamina sofrem alterações significativas, contribuindo diretamente para os déficits cognitivos e comportamentais observados nos pacientes. Alterações na neurotransmissão dopaminérgica, modulada em parte pelos transportadores de noradrenalina (NETs), contribuem significativamente para a patogênese da DA (Volkow, N. D., et al., 2007).

Na DA, a disfunção dos NETs pode levar à diminuição da disponibilidade de dopamina na fenda sináptica, reduzindo a ativação dos receptores D1 e comprometendo a plasticidade sináptica, a memória e a função executiva. Pode afetar a ativação dos receptores D2, contribuindo para sintomas como apatia, perda de motivação e distúrbios do movimento (Arnsten, A. F., 2009; Beaulieu, J. M., et al., 2011).

Além disso, a interação entre os NETs e os receptores dopaminérgicos é influenciada por alterações patológicas na DA, como a formação de placas senis de β-amiloides e emaranhados neurofibrilares de proteína tau (Selkoe, D. J., 2002). Essas alterações podem afetar a expressão e a função dos NETs e dos receptores dopaminérgicos, exacerbando a disfunção sináptica e contribuindo para o agravamento dos déficits cognitivos, emocionais e motores.

5.6.2. Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma condição neurodegenerativa progressiva que afeta o sistema nervoso central, causando problemas motores e não motores. De acordo com a OMS, mais de 8,5 milhões de pessoas viviam com a doença de Parkinson em 2019, e o número de casos tem aumentado rapidamente. A doença é mais comum em pessoas com mais de 60 anos, embora possa afetar indivíduos mais jovens, e é mais prevalente em homens do que em mulheres. Os principais sintomas incluem tremores, rigidez muscular, bradicinesia (lentidão dos movimentos) e instabilidade postural, além de sintomas não motores como distúrbios do sono, depressão e demência. A causa exata da doença é desconhecida, mas fatores genéticos e ambientais, como exposição a pesticidas, podem aumentar o risco. O tratamento da doença de Parkinson é focado no alívio dos sintomas e pode incluir medicamentos como levodopa e agonistas da dopamina, além de terapias complementares como fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional. Embora não haja cura, essas intervenções podem melhorar a qualidade de vida dos pacientes (World Health Organization, 2023).

Na doença de Parkinson, além da degeneração dopaminérgica, ocorre uma perda significativa de neurônios noradrenérgicos, levando à disfunção dos NETs e a uma diminuição da NA. Isso contribui para sintomas motores e não motores, como rigidez, tremor, bradicinesia, depressão e distúrbios do sono (Kalia, L. V., et al., 2015). Além dos sintomas motores clássicos, a disfunção dos NETs na doença de Parkinson contribui para a disautonomia, caracterizada por alterações na pressão arterial, frequência cardíaca e sudorese. A diminuição da NA pode afetar a função cardiovascular e gastrointestinal, além de interferir no humor e atenção, agravando a qualidade de vida dos pacientes. Ademais, a disfunção dos

NETs pode modular a resposta ao tratamento com levodopa, o principal fármaco utilizado para o tratamento da doença de Parkinson (Kalia, L. V., et al., 2015).

Essa deficiência dopaminérgica afeta a ativação dos receptores dopaminérgicos D1 e D2, que desempenham papéis cruciais na regulação do movimento e de outras funções cognitivas (Schapira, A. H. V., et al., 2017). A disfunção na sinalização desses receptores é uma das principais responsáveis pelos sintomas motores característicos da doença (Kalia, L. V., et al., 2015). Os transportadores de noradrenalina (NETs) podem modular a neurotransmissão dopaminérgica, especialmente em regiões onde os DATs estão degenerados (Blakely et al., 1991).

A diminuição da ativação dos receptores D1, devido à redução da dopamina, compromete a via direta dos gânglios da base, levando à bradicinesia e rigidez. A inibição dos NETs pode aumentar a disponibilidade de dopamina e potencializar a ativação dos receptores D1, oferecendo um potencial terapêutico para melhorar os sintomas motores da DP (Kalia, L. V., et al., 2015). A disfunção dos receptores D2, por sua vez, contribui para a instabilidade postural e outros sintomas não motores da DP. A modulação da atividade dos NETs pode influenciar a ativação dos receptores D2, mas os mecanismos exatos ainda não estão completamente esclarecidos (Kalia, L. V., et al., 2015).

Outro fator importante na patologia da DP, é caracterizada pela presença de corpos de Lewy ricos em α-sinucleína, pode afetar diretamente a expressão e a função dos NETs e dos receptores dopaminérgicos (Volkow, N. D., et al., 2007). Essa complexa interação entre a degeneração neuronal, a disfunção dos NETs e as alterações nos receptores dopaminérgicos contribui para a progressão da doença e a exacerbação dos sintomas.

5.6.3. Transtornos de Ansiedade

Os transtornos de ansiedade são os transtornos mentais mais comuns no mundo, afetando cerca de 301 milhões de pessoas em 2019, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). O transtorno de ansiedade generalizada (TAG) é caracterizado por uma preocupação excessiva e persistente com diversas atividades ou eventos cotidianos. Os principais sintomas incluem inquietação, fadiga, dificuldade de concentração, irritabilidade, tensão muscular e problemas de sono. A epidemiologia do TAG mostra que ele afeta mais mulheres do que homens e pode surgir na infância ou adolescência, persistindo na vida adulta. As causas exatas do TAG não são totalmente compreendidas, mas fatores genéticos, ambientais e alterações nos neurotransmissores estão envolvidos. O tratamento do TAG geralmente inclui uma combinação de psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC), e

medicamentos, como antidepressivos e ansiolíticos. Essas intervenções visam reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (World Health Organization, 2023).

A hiperatividade do sistema noradrenérgico, frequentemente associada a disfunções nos NETs, está envolvida em diversos transtornos de ansiedade, como o transtorno do pânico e o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Aumento dos níveis de NA na fenda pode levar a hipervigilância, ansiedade generalizada e respostas exageradas ao estresse (Charney, D. S., et al., 2004). A ansiedade generalizada, caracterizada por uma preocupação excessiva e persistente, também está associada a alterações na função dos NETs (Charney, D. S., et al., 2004).

A neurotransmissão dopaminérgica, modulada pelos receptores D1 e D2, desempenha um papel importante na regulação dessas emoções. A recaptação de dopamina pelos transportadores de noradrenalina (NETs) pode influenciar significativamente a sinalização dopaminérgica e contribuir para a patogênese dos transtornos de ansiedade (Barlow, D. H., 2002).

A diminuição da ativação dos receptores D1, devido à redução da disponibilidade de dopamina causada pela hiperatividade dos NETs, pode comprometer a capacidade de extinção do medo e a regulação emocional, contribuindo para a manutenção da ansiedade (Arnsten & Li, 2005). Em indivíduos com transtornos de ansiedade já presentes, isso pode se manifestar como um aumento na intensidade e frequência de pensamentos catastróficos e dificuldades em modular respostas emocionais, perpetuando o ciclo de ansiedade. Os receptores D2, desempenham um papel central na regulação de circuitos de feedback negativo que controlam a liberação de dopamina e outros neurotransmissores. A redução na dopamina disponível devido à recaptação pelos NETs pode comprometer a ativação dos receptores D2, prejudicando a capacidade do cérebro de regular adequadamente a liberação de neurotransmissores durante situações de estresse. Isso pode levar a uma hiperativação de regiões cerebrais, como a amígdala, envolvidas na resposta ao medo, exacerbando os sintomas de ansiedade. A disfunção dos receptores D2 pode levar a um aumento da ansiedade e da impulsividade, características comuns em diversos transtornos de ansiedade (Beaulieu, J. M., et al., 2011).

A interação entre os sistemas dopaminérgico e noradrenérgico é complexa e influenciada por fatores genéticos e ambientais (Feighner, J. P., 1999). A hiperatividade do sistema noradrenérgico, frequentemente observada em indivíduos com transtornos de ansiedade, pode aumentar a atividade dos NETs e reduzir ainda mais a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica. Atualmente, a modulação da atividade dos NETs representa uma

potencial estratégia terapêutica para os transtornos de ansiedade. Agentes que inibem a atividade dos NETs podem aumentar a disponibilidade de dopamina e melhorar os sintomas de ansiedade, modulando a atividade dos receptores D1 e D2. No entanto, é importante considerar os efeitos colaterais e a complexidade das interações entre os diferentes sistemas neurotransmissores.

5.6.4. Depressão

A depressão é um transtorno mental comum e sério que afeta mais de 300 milhões de pessoas em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). É a principal causa de incapacidade global e contribui significativamente para a carga global de doenças. A depressão é mais prevalente em mulheres do que em homens e pode ocorrer em qualquer idade, embora seja mais comum em adultos jovens e idosos. Os principais sintomas incluem tristeza persistente, perda de interesse em atividades anteriormente prazerosas, alterações no apetite e sono, fadiga, sentimentos de culpa ou inutilidade, dificuldade de concentração e pensamentos suicidas. A doença pode ser desencadeada por uma combinação de fatores genéticos, biológicos, ambientais e psicológicos. O tratamento da depressão geralmente envolve uma combinação de medicamentos antidepressivos, como inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e psicoterapia, como a terapia cognitivo-comportamental (TCC). Além disso, intervenções no estilo de vida, como exercícios físicos e técnicas de relaxamento, também podem ser benéficas (World Health Organization, 2023).

A depressão está associada a uma diminuição da neurotransmissão noradrenérgica, em parte devido à disfunção dos NETs. A recaptação excessiva de NA pelos NETs reduz sua disponibilidade sináptica, contribuindo para sintomas como anedonia, que é a incapacidade de sentir prazer, fadiga e alterações do apetite (Blier, P., et al., 2008). A disfunção dos NETs na depressão está relacionada não apenas à redução da disponibilidade de NA na fenda sináptica, mas também a alterações na plasticidade sináptica em regiões como o hipocampo (Duman, R. S., et al., 2006).

Os receptores dopaminérgicos D1 e D2 desempenham papéis cruciais na regulação do humor, da motivação e da recompensa (Missale, C., et al., 1998). A recaptação de dopamina pelos transportadores de noradrenalina (NETs) influencia significativamente a sinalização desses receptores e contribui para a patogênese da depressão.

A hiperatividade dos NETs, observada em modelos animais de depressão, pode levar à diminuição da disponibilidade sináptica de dopamina, reduzindo a ativação dos receptores D1 (Blier, P., et al., 2008). Essa diminuição da sinalização dopaminérgica D1 está associada à

anedonia, ou seja, a perda de interesse por atividades antes prazerosas, um sintoma central da depressão. Além disso, a ativação reduzida dos receptores D1 pode contribuir para déficits cognitivos e alterações na plasticidade sináptica, características comuns na depressão. Os receptores D2 também são afetados pela disfunção dos NETs. A diminuição da sinalização dopaminérgica D2 pode contribuir para a anedonia, a apatia e a dificuldade em experimentar prazer (Koob, G. F., et al., 2016). Além disso, a disfunção dos receptores D2 pode estar envolvida na regulação do humor e na resposta ao estresse.

A interação entre os NETs e os receptores dopaminérgicos é complexa e envolve outros sistemas neurotransmissores, como o serotoninérgico e o noradrenérgico (Blier, P., et al., 2008). A inibição dos NETs, como ocorre com os antidepressivos tricíclicos e os inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina (ISRSNs), aumenta a disponibilidade de dopamina na fenda sináptica e pode aliviar os sintomas depressivos.

5.6.5. TDAH

O Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) é um transtorno neurobiológico que afeta cerca de 5% a 8% da população mundial, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). O TDAH é caracterizado por sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade, que podem causar dificuldades significativas na vida pessoal, acadêmica e profissional dos indivíduos afetados. Os sintomas geralmente aparecem na infância e podem persistir na vida adulta, afetando tanto homens quanto mulheres, embora seja mais frequentemente diagnosticado em meninos. As causas do TDAH são multifatoriais, envolvendo fatores genéticos, neurobiológicos e ambientais. O tratamento do TDAH inclui uma combinação de medicamentos, como psicoestimulantes (metilfenidato e lisdexanfetamina), e terapias comportamentais, como a TCC, que ajudam a melhorar a atenção e reduzir a impulsividade e a hiperatividade. Além disso, intervenções educacionais e suporte psicossocial são fundamentais para o manejo eficaz do transtorno (World Health Organization, 2019).

No TDAH, a disfunção dos NETs contribui para déficits de atenção, hiperatividade e impulsividade. O aumento da disponibilidade de NA, através da inibição dos NETs, melhora o controle impulsivo e a atenção (Arnsten, A. F., et al., 2005). A disfunção dos NETs no TDAH pode ser causada por uma recaptação excessiva resultando em níveis reduzidos do neurotransmissor na fenda e que pode estar relacionada a alterações na maturação dos circuitos frontais, que são importantes para a atenção, a inibição comportamental e a função executiva. A disfunção dos NETs pode afetar a dopamina, outro neurotransmissor importante

para o TDAH, através de interações complexas entre os sistemas noradrenérgico e dopaminérgico (Arnsten, A. F., et al., 2005).

Alterações na neurotransmissão dopaminérgica, particularmente na função dos receptores D1 e D2, desempenham um papel central na patogênese do TDAH. A diminuição da ativação dos receptores D1, devido à redução da disponibilidade de dopamina causada pela hiperatividade dos NETs, compromete a capacidade do córtex pré-frontal de sustentar a atenção, a memória de trabalho e o controle inibitório, características frequentemente deficitárias no TDAH (Arnsten, A. F., et al., 2005). A disfunção dos receptores D2, causada pela diminuição da sinalização dopaminérgica, contribui para a hiperatividade e a impulsividade características do TDAH. Além disso, a desregulação dos receptores D2 no sistema de recompensa pode contribuir para a busca constante por estímulos e a dificuldade em experimentar prazer, características comuns em indivíduos com TDAH (Arnsten, A. F., et al., 2005; Beaulieu, J. M., et al., 2011).

Alterações genéticas em genes que codificam os NETs, os receptores dopaminérgicos e outras proteínas envolvidas na neurotransmissão podem aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento do TDAH (Biederman, J., et al., 2005).

Medicamentos como a metilfenidato e a atomoxetina, que inibem os NETs e aumentam a disponibilidade de dopamina e noradrenalina na fenda sináptica, são eficazes no tratamento dos sintomas do TDAH (Barkley, R. A., 2012). A modulação da atividade dos NETs tem sido apresentada e explorada como uma alternativa terapêutica para o tratamento de TDAH.

5.6.6. Esquizofrenia

A esquizofrenia é um transtorno mental grave que afeta aproximadamente 24 milhões de pessoas em todo o mundo, o que equivale a cerca de 1 em cada 300 pessoas, segundo a OMS. A doença geralmente se manifesta no final da adolescência ou início da vida adulta, sendo ligeiramente mais comum em homens do que em mulheres. Os principais sintomas incluem delírios, alucinações, pensamento desorganizado, comportamento extremamente desorganizado ou anormal, e sintomas negativos como a diminuição da capacidade de funcionar normalmente no dia a dia. A esquizofrenia pode causar um impacto significativo na vida dos indivíduos, afetando suas relações sociais, capacidade de trabalho e qualidade de vida. O tratamento da esquizofrenia geralmente envolve uma combinação de medicamentos antipsicóticos, que ajudam a controlar os sintomas, e intervenções psicossociais, como terapia cognitivo-comportamental e programas de reabilitação psicossocial. Embora não haja cura

para a esquizofrenia, o tratamento adequado pode ajudar muitos pacientes a levar uma vida produtiva e satisfatória (World Health Organization, 2022).

Alterações nos NETs contribuem para sintomas negativos, como apatia e anedonia, que é a incapacidade de sentir prazer, e podem estar envolvidas na fisiopatologia da cognição deficiente (Howes, O. D., et al., 2009). Essas alterações normalmente consistem em um desregulamento dos transportadores, fazendo com que ocorra uma recaptação excessiva de noradrenalina da fenda, causando as alterações do humor, atenção e afetando o córtex pré-frontal e o sistema límbico. Além disso, essa disfunção pode modular a resposta ao estresse e aumentar a vulnerabilidade ao desenvolvimento de sintomas psicóticos (Howes, O. D., et al., 2009).

A hipótese dopaminérgica, que postula um excesso de dopamina em determinadas regiões do cérebro, tem sido amplamente aceita para explicar os sintomas positivos da esquizofrenia. A disfunção causada pelos NETs tem sido um fator analisado nessa disfunção da neurotransmissão dopaminérgica (Howes, O. D., et al., 2009).

A hipofunção dos receptores D1 no córtex pré-frontal está associada aos sintomas negativos e cognitivos da esquizofrenia, enquanto a hiperatividade dos receptores D2 na via mesolímbica está relacionada aos sintomas positivos (Missale, C., et al., 1998). A hiperatividade dos NETs pode reduzir a disponibilidade de dopamina no córtex pré-frontal, diminuindo a ativação dos receptores D1 e contribuindo para os déficits cognitivos e os sintomas negativos da esquizofrenia (Arnsten, A. F., et al., 2005). Por outro lado, a hiperatividade dos NETs na via mesolímbica pode exacerbar a hiperatividade dopaminérgica e os sintomas positivos. A disfunção dos NETs pode afetar a interação entre os sistemas dopaminérgico e glutamatérgico, que também está envolvida na patogênese da esquizofrenia (Lisman, J., et al., 2002). Essa interação complexa pode contribuir para a heterogeneidade dos sintomas observados na esquizofrenia.

5.6.7. TEPT

O Transtorno de Estresse Pós-Traumático (TEPT) é uma condição mental que pode se desenvolver após a exposição a eventos traumáticos, como violência, desastres naturais ou acidentes graves. De acordo com a OMS, cerca de 3,6% da população mundial é afetada pelo TEPT em algum momento da vida. A epidemiologia da doença mostra que mulheres são mais propensas a desenvolver TEPT do que homens, e a prevalência é maior em populações expostas a conflitos e desastres. Os principais sintomas incluem revivência do trauma através de flashbacks e pesadelos, evitação de situações que lembram o evento traumático,

hipervigilância e sintomas de ansiedade e depressão. O tratamento do TEPT geralmente envolve uma combinação de psicoterapia, como a TCC e a terapia de dessensibilização e reprocessamento por movimentos oculares (EMDR), além de medicamentos como antidepressivos e ansiolíticos. Essas intervenções visam reduzir os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes (World Health Organization, 2024).

No TEPT, a hiperatividade do sistema noradrenérgico, mediada por disfunções nos NETs, contribui para sintomas como hipervigilância, pesadelos e flashbacks (Shin, L. M., et al., 2006). A disfunção dos NETs no TEPT leva a uma recaptação excessiva de noradrenalina na fenda sináptica, resultando em níveis de NA reduzidos para neurotransmissão. Isso acaba por desencadear resposta de “luta ou fuga” pelo SNS, essa ativação acaba aumentando a produção de catecolaminas que estão associadas a uma hiper-reatividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), levando a níveis elevados de cortisol e exacerbando os sintomas de ansiedade e hipervigilância. Além disso, a disfunção dos NETs pode contribuir para a consolidação de memórias traumáticas e para a dificuldade em extinguir essas memórias (Shin, L. M., et al., 2006).

Alterações na neurotransmissão, incluindo a dopaminérgica, desempenham um papel relevante na patogênese do TEPT (Brewin, C. R., et al., 2003). diminuição da ativação dos receptores D1, devido à redução da disponibilidade de dopamina causada pela hiperatividade dos NETs, pode comprometer a extinção do medo e a consolidação de memórias não traumáticas, contribuindo para a persistência dos sintomas do TEPT (Abdallah, C. G., et al., 2019). A disfunção dos receptores D2, causada pela diminuição da sinalização dopaminérgica, pode contribuir para a hipervigilância, a ansiedade e a reatividade ao estresse, características comuns no TEPT (Beaulieu, J. M., et al., 2011)

Além disso, a interação entre os NETs e os receptores dopaminérgicos é influenciada por outros sistemas neurotransmissores, como o noradrenérgico e o serotoninérgico (Charney, D. S., et al., 2004). Alterações nesses sistemas podem contribuir para a desregulação do eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), que está frequentemente envolvido no TEPT.

6. DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

Com base na revisão da literatura, ficou claro que os transportadores de noradrenalina (NETs) são proteínas neuroativas com um grande potencial de estudo. A literatura fornece informações substanciais sobre seu papel em patologias cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, mas revela uma escassez de pesquisas focadas na função do sistema nervoso central (SNC), com estudos recentes começando a explorar essa área. Este estudo confirma que os NETs desempenham um papel significativo na neurotransmissão noradrenérgica em condições normais e patológicas. Também foi possível mapear sua distribuição específica no SNC e entender melhor os mecanismos pelos quais os NETs influenciam a recaptação e a distribuição da noradrenalina. Portanto, futuras pesquisas devem se concentrar no desenvolvimento de novas drogas que possam modular a interação dos NETs com a noradrenalina ou ajustar sua atividade de transporte. Essas descobertas podem ser essenciais no tratamento de desordens neurológicas, oferecendo novas abordagens terapêuticas baseadas nas funções e regulações dos NETs.

Os NETs são proteínas de membrana com um elevado potencial de investigação, devido à limitada quantidade de estudos focados exclusivamente neles e ao seu relevante potencial terapêutico. Diversas publicações relacionam a função e os efeitos desses transportadores a desordens cardiovasculares, como a insuficiência cardíaca, destacando a necessidade de pesquisas mais aprofundadas sobre o papel dos NETs nas vias cerebrais, tanto em condições normais quanto patológicas. Evidências indicam que os NETs desempenham um papel coadjuvante na neurotransmissão excitatória, especialmente na interação com a via dopaminérgica. Além disso, os NETs apresentam um considerável potencial como alvos terapêuticos em doenças neurológicas.

7. REFERÊNCIAS

1. Abel T, Lattal KM. Molecular mechanisms of memory acquisition, consolidation and retrieval. Curr Opin Neurobiol. 2001 Apr;11(2):180-7. doi: 10.1016/s0959-4388(00)00194-x. PMID: 11301237.

2. Abdallah CG, Averill LA, Akiki TJ, Raza M, Averill CL, Gomaa H, Adikey A, Krystal JH. The Neurobiology and Pharmacotherapy of Posttraumatic Stress Disorder. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2019 Jan 6;59:171-189. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010818-021701. Epub 2018 Sep 14. PMID: 30216745; PMCID: PMC6326888.

3. AHLQUIST RP. A study of the adrenotropic receptors. Am J Physiol. 1948 Jun;153(3):586-600. doi: 10.1152/ajplegacy.1948.153.3.586. PMID: 18882199.

4. ALACHKAR, Amal. Noradrenergic Mechanisms in Parkinson'S Disease and L-Dopa-induced Dyskinesia: Hypothesis and Evidences From Behavioural and Biochemical Studies. IntechOpen, 2012.

5. Alquati, T., Piva, J. P., & Garcia, P. C. R. (2008). Norepinephrine in shock treatment: Current recommendations and new perspectives [Abstract in English]. Scientia Medica, 18(3), 141–145. Retrieved from https://revistaseletronicas.pucrs.br/scientiamedica/article/view/2918

6. Amara SG, Kuhar MJ. Neurotransmitter transporters: recent progress. Annu Rev Neurosci. 1993;16:73-93. doi: 10.1146/annurev.ne.16.030193.000445. PMID: 8096377.

7. Amara, S.G., Kuhar, M.J., 1993. Neurotransmitter transporters: recent progress. Annu. Rev. Neurosci. 16 (1), 73–93.

8. Amy F.T. Arnsten, Bao-Ming Li, Andersen J, Kristensen AS, Bang-Andersen B, Strømgaard K. Recent advances in the understanding of the interaction of antidepressant drugs with serotonin and norepinephrine transporters. Chem Commun (Camb). 2009 Jul 7;(25):3677-92. doi: 10.1039/b903035m. Epub 2009 May 7. PMID: 19557250.

9. Andersen J, Stuhr-Hansen N, Zachariassen L, Toubro S, Hansen SM, Eildal JN, Bond AD, Bøgesø KP, Bang-Andersen B, Kristensen AS, Strømgaard K. Molecular determinants for selective recognition of antidepressants in the human serotonin and norepinephrine transporters. Proc Natl Acad Sci U S A. 2011 Jul 19;108(29):12137-42. doi: 10.1073/pnas.1103060108. Epub 2011 Jul 5. PMID: 21730142; PMCID: PMC3141962.

10. Anne Kemp, Denise Manahan-Vaughan, Hippocampal long-term depression: master or minion in declarative memory processes?, Trends in Neurosciences, Volume 30, Issue 3, 2007, Pages 111-118, ISSN 0166-2236, https://doi.org/10.1016/j.tins.2007.01.002. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166223607000033)

11. Arnsten AF. Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. Nat Rev Neurosci. 2009 Jun;10(6):410-22. doi: 10.1038/nrn2648. PMID: 19455173; PMCID: PMC2907136.

12. Barkley, R. A. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder: A clinical perspective. Guilford Press.

13. Barlow, D. H. (2002). Anxiety and its disorders: The nature and treatment of anxiety and panic (2nd ed.). The Guilford Press.

14. Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. Pharmacol Rev. 2011 Mar;63(1):182-217. doi: 10.1124/pr.110.002642. Epub 2011 Feb 8. PMID: 21303898.

15. Bermingham DP, Blakely RD. Kinase-dependent Regulation of Monoamine Neurotransmitter Transporters. Pharmacol Rev. 2016 Oct;68(4):888-953. doi: 10.1124/pr.115.012260. PMID: 27591044; PMCID: PMC5050440.

16. Berridge CW, Schmeichel BE, España RA. Noradrenergic modulation of wakefulness/arousal. Sleep Med Rev. 2012 Apr;16(2):187-97. doi: 10.1016/j.smrv.2011.12.003. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22296742; PMCID: PMC3278579.

17. Berridge, K. W., & Waterhouse, B. D. (2003). The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioural state, arousal, and cognition. Brain research reviews, 42(1), 33-84.

18. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. Nature. 2002 Jan 10;415(6868):198-205. doi: 10.1038/415198a. PMID: 11805843.

19. Biagioni F, Celli R, Puglisi-Allegra S, Nicoletti F, Giorgi FS, Fornai F. Noradrenaline and Seizures: A Perspective on the Role of Adrenergic Receptors in Limbic Seizures. Curr Neuropharmacol. 2023;21(11):2233-2236. doi: 10.2174/1570159X20666220327213615. PMID: 35339181; PMCID: PMC10556380.

20. Biederman J, Faraone SV. Attention-deficit hyperactivity disorder. Lancet. 2005 Jul 16-22;366(9481):237-48. doi: 10.1016/S0140-6736(05)66915-2. Erratum in: Lancet. 2006 Jan 21;367(9506):210. PMID: 16023516.

21. Blakely, R. D., & Bauman, A. L. (2008). Molecular properties of norepinephrine transporters. Nature Reviews Neuroscience, 9(5), 308-319.

22. Blakely, R. D., Berson, H. E., & Fremeau, R. T. (1991). The norepinephrine transporter: an exciting target for antidepressant drug discovery. Trends in pharmacological sciences, 12(10), 414-421.

23. Blakely, R. D., Giros, B., & Amara, S. G. (1995). The serotonin transporter: a molecular target for antidepressant and antiobsessional drugs. Science, 269(5224), 865-870.

24. Blaschko, H., J. Physiol., 96, 13 (1939).

25. Blier, P., & Montminy, M. (2008). Signaling pathways involved in long-term antidepressant efficacy. Nature reviews neuroscience, 9(11), 933-945.

26. Borderies N, Bornert P, Gilardeau S, Bouret S (2020) Pharmacological evidence for the implication of noradrenaline in effort. PLOS Biology 18(10): e3000793. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000793

27. Brewin CR, Holmes EA. Psychological theories of posttraumatic stress disorder. Clin Psychol Rev. 2003 May;23(3):339-76. doi: 10.1016/s0272-7358(03)00033-3. PMID: 12729677.

28. Bruno Lemes Marques, Onésia Cristina Oliveira-Lima, Gustavo Almeida Carvalho, Raphaela de Almeida Chiarelli, Raul Izidoro Ribeiro, Ricardo Cambraia Parreira, Elis Marra da Madeira Freitas, Rodrigo Ribeiro Resende, Friederike Klempin, Henning Ulrich, Renato Santiago Gomez, Mauro Cunha Xavier Pinto, Neurobiology of glycine transporters: From molecules to behavior, Neuroscience & Biobehavioral Reviews, Volume 118, 2020, Pages 97-110, ISSN 0149-7634, ttps://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.025. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420304826)

29. Bruno P. Guiard, Mostafa El Mansari and Pierre BlierCross-Talk between Dopaminergic and Noradrenergic Systems in the Rat Ventral Tegmental Area, Locus Ceruleus, and Dorsal Hippocampus. Molecular Pharmacology November 1, 2008, 74 (5) 1463-1475; DOI: https://doi.org/10.1124/mol.108.048033

30. Buchman AS, Nag S, Shulman JM, Lim AS, VanderHorst VG, Leurgans SE, Schneider JA, Bennett DA. Locus coeruleus neuron density and parkinsonism in older

adults without Parkinson's disease. Mov Disord. 2012 Nov;27(13):1625-31. doi: 10.1002/mds.25142. Epub 2012 Oct 4. PMID: 23038629; PMCID: PMC3628555.

31. BURN JH, HUTCHEON DE. The action of noradrenaline. Br J Pharmacol Chemother. 1949 Dec;4(4):373-80. doi: 10.1111/j.1476-5381.1949.tb00564.x. PMID: 15398550; PMCID: PMC1509931.

32. Bylund DB. Pharmacological characteristics of alpha-2 adrenergic receptor subtypes. Ann N Y Acad Sci. 1995 Jul 12;763:1-7. doi: 10.1111/j.1749-6632.1995.tb32386.x. PMID: 7677317.

33. Charney, D. S., & Manji, H. K. (2004). Mechanisms of action of antidepressant drugs: molecular, cellular, and integrative levels. Science, 304(5675), 1329-1337.

34. CHURCHILL-DAVIDSON HC. L-Noradrenaline as a vasoconstrictor. Br Med J. 1951 Dec 29;2(4747):1551-5. doi: 10.1136/bmj.2.4747.1551. PMID: 14879148; PMCID: PMC2070488.

35. Craig W Berridge, Barry D Waterhouse, Delbono O, Wang ZM, Messi ML. Brainstem noradrenergic neurons: Identifying a hub at the intersection of cognition, motility, and skeletal muscle regulation. Acta Physiol (Oxf). 2022 Nov;236(3):e13887. doi: 10.1111/apha.13887. Epub 2022 Sep 15. PMID: 36073023; PMCID: PMC9588743.

36. Craig W Berridge, Barry D Waterhouse, The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes, Brain Research Reviews, Volume 42, Issue 1, 2003, Pages 33-84, ISSN 0165-0173, https://doi.org/10.1016/S0165-0173(03)00143-7. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017303001437)

37. Delbin, M. A., Silva, A. S., Antunes, E., & Zanesco, A.. (2012). Interação entre as vias de sinalização de receptores serotoninérgicos e B-adrenérgicos em artéria femoral de ratos. Arquivos Brasileiros De Cardiologia, 98(1), 29–34. https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000121.

38. Dell'Osso B, Palazzo MC, Oldani L, Altamura AC. The noradrenergic action in antidepressant treatments: pharmacological and clinical aspects. CNS Neurosci Ther. 2011 Dec;17(6):723-32. doi: 10.1111/j.1755-5949.2010.00217.x. Epub 2010 Dec 14. PMID: 21155988; PMCID: PMC6493872.

39. Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A neurobiology of depression: toward new treatments. Nature neuroscience, 9(5), 597-606.

40. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J. Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic

Review. Psychother Psychosom. 2018;87(4):195-203. doi: 10.1159/000491524. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30016772.

41. Fava GA, Benasi G, Lucente M, Offidani E, Cosci F, Guidi J. Withdrawal Symptoms after Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor Discontinuation: Systematic Review. Psychother Psychosom. 2018;87(4):195-203. doi: 10.1159/000491524. Epub 2018 Jul 17. PMID: 30016772.

42. Feighner JP. Mechanism of action of antidepressant medications. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 4:4-11; discussion 12-3. PMID: 10086478.

43. Ferguson, S. M., & von Zastrow, M. (2003). A molecular perspective on GPCR trafficking. Annual review of pharmacology and toxicology, 43, 1-37.

44. Fung MM, Viveros OH, O'Connor DT. Diseases of the adrenal medulla. Acta Physiol (Oxf). 2008 Feb;192(2):325-35. doi: 10.1111/j.1748-1716.2007.01809.x. Epub 2007 Nov 16. PMID: 18021328; PMCID: PMC2576282.

45. Gannon M, Che P, Chen Y, Jiao K, Roberson ED, Wang Q. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. Front Neurosci. 2015 Jun 17;9:220. doi: 10.3389/fnins.2015.00220. PMID: 26136654; PMCID: PMC4469831.

46. GANNON, Mary; CHE, Pulin; CHEN, Yunjia; JIAO, Kai; ROBERSON, Erik D.; WANG, Qin. Noradrenergic dysfunction in Alzheimer's disease. Frontiers in Neuroscience, v. 9, 2015. Disponível em: https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2015.00220. DOI: 10.3389/fnins.2015.00220. ISSN: 1662-453X.

47. Gok-Yurtseven D, Kafa IM, Minbay Z, Eyigor O. Glutamatergic activation of A1 and A2 noradrenergic neurons in the rat brain stem. Croat Med J. 2019 Aug 31;60(4):352-360. doi: 10.3325/cmj.2019.60.352. PMID: 31483121; PMCID: PMC6734578.

48. GOODALL M, KIRSHNER N, ROSEN L. Metabolism of noradrenaline in the human. J Clin Invest. 1959 Apr;38(4):707-14. doi: 10.1172/JCI103850. PMID: 13641423; PMCID: PMC293211.

49. GOODALL M, KIRSHNER N. Biosynthesis of adrenaline and noradrenaline in vitro. J Biol Chem. 1957 May;226(1):213-21. PMID: 13428754.

50. Góral I, Łątka K, Bajda M. Structure Modeling of the Norepinephrine Transporter. Biomolecules. 2020 Jan 7;10(1):102. doi: 10.3390/biom10010102. PMID: 31936154; PMCID: PMC7022499.

51. Gulia KK, Kumar VM, Mallick HN. Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behavior in rats. Pharmacol Biochem Behav. 2002 Jul;72(4):817-23. doi: 10.1016/s0091-3057(02)00771-2. PMID: 12062571.

52. Habecker BA, Klein MG, Cox BC, Packard BA. Norepinephrine transporter expression in cholinergic sympathetic neurons: differential regulation of membrane and vesicular transporters. Dev Biol. 2000 Apr 1;220(1):85-96. doi: 10.1006/dbio.2000.9631. PMID: 10720433.

53. Holland N, Robbins TW, Rowe JB. The role of noradrenaline in cognition and cognitive disorders. Brain. 2021 Sep 4;144(8):2243-2256. doi: 10.1093/brain/awab111. PMID: 33725122; PMCID: PMC8418349.

54. Howes OD, Kapur S. The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III--the final common pathway. Schizophr Bull. 2009 May;35(3):549-62. doi: 10.1093/schbul/sbp006. Epub 2009 Mar 26. PMID: 19325164; PMCID: PMC2669582.

55. Howes, O. D., & Kapur, S. (2009). The dopamine hypothesis of schizophrenia: version III - the final common pathway. Schizophrenia bulletin, 35(3), 549-562.1

56. Huot P, Fox SH, Brotchie JM. Monoamine reuptake inhibitors in Parkinson's disease. Parkinsons Dis. 2015;2015:609428. doi: 10.1155/2015/609428. Epub 2015 Feb 25. PMID: 25810948; PMCID: PMC4355567.

57. Hussain LS, Reddy V, Maani CV. Physiology, Noradrenergic Synapse. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540977/

58. Hussain R, Nedergaard M. Managing noradrenaline after traumatic brain injury. Clin Transl Med. 2024 Jan;14(1):e1562. doi: 10.1002/ctm2.1562. PMID: 38279839; PMCID: PMC10819077.

59. International Transporter Consortium; Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KL, Chu X, Dahlin A, Evers R, Fischer V, Hillgren KM, Hoffmaster KA, Ishikawa T, Keppler D, Kim RB, Lee CA, Niemi M, Polli JW, Sugiyama Y, Swaan PW, Ware JA, Wright SH, Yee SW, Zamek-Gliszczynski MJ, Zhang L. Membrane transporters in drug development. Nat Rev Drug Discov. 2010 Mar;9(3):215-36. doi: 10.1038/nrd3028. PMID: 20190787; PMCID: PMC3326076.

60. Isingrini E, Perret L, Rainer Q, Sagueby S, Moquin L, Gratton A, Giros B. Selective genetic disruption of dopaminergic, serotonergic and noradrenergic neurotransmission: insights into motor, emotional and addictive behaviour. J Psychiatry Neurosci. 2016

Apr;41(3):169-81. doi: 10.1503/jpn.150028. PMID: 26505143; PMCID: PMC4853208.

61. Ismayilov, A. S., & Celikel, G.. (2023). Effects of tricyclic antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, and selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors on the ocular surface. Arquivos Brasileiros De Oftalmologia, 86(5), e20230068. https://doi.org/10.5935/0004-2749.20230068

62. Jahn CI, Varazzani C, Sallet J, Walton ME, Bouret S. Noradrenergic But Not Dopaminergic Neurons Signal Task State Changes and Predict Reengagement After a Failure. Cereb Cortex. 2020 Jul 30;30(9):4979-4994. doi: 10.1093/cercor/bhaa089. PMID: 32390051; PMCID: PMC7391414.

63. Kahler, K. G., & Blakely, R. D. (2009). The dynamic trafficking of the norepinephrine transporter. Pharmacology & therapeutics, 121(2), 117-138.

64. Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease. Lancet. 2015 Aug 29;386(9996):896-912. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61393-3. Epub 2015 Apr 19. PMID: 25904081.

65. Kalia, L. V., & Lang, A. E. (2015). Non-motor features of Parkinson's disease. Lancet Neurology, 14(7), 735-746.

66. Kamalesh Kumari Gulia, Velayudhan Mohan Kumar, Hruda Nanda Mallick, Role of the lateral septal noradrenergic system in the elaboration of male sexual behavior in rats, Pharmacology Biochemistry and Behavior, Volume 72, Issue 4, 2002, Pages 817-823, ISSN 0091-3057, https://doi.org/10.1016/S0091-3057(02)00771-2. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091305702007712)

67. KIRSHNER N. Pathway of noradrenaline formation from DOPA. J Biol Chem. 1957 Jun;226(2):821-5. PMID: 13438868.

68. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Lancet Psychiatry. 2016 Aug;3(8):760-773. doi: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8. PMID: 27475769; PMCID: PMC6135092.

69. Korte N, James G, You H, et al. Noradrenaline released from locus coeruleus axons contracts cerebral capillary pericytes via α2 adrenergic receptors. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. 2023;43(7):1142-1152. doi:10.1177/0271678X231152549

70. L.W. Swanson, 3 - A History of Neuroanatomical Mapping, Editor(s): Arthur W. Toga, John C. Mazziotta, Brain Mapping: The Systems, Academic Press, 2000, Pages 77-109, ISBN 9780126925456, https://doi.org/10.1016/B978-012692545-6/50005-2. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780126925456500052)

71. LEDOUX, J. The Emotional Brain, Fear, and the Amygdala. Cellular and Molecular Neurobiology, v. 23, n. 4/5, p. 727–738, 2003.

72. Leonard BE. Stress, norepinephrine and depression. J Psychiatry Neurosci. 2001;26 Suppl(Suppl):S11-6. PMID: 11590964; PMCID: PMC2553257.

73. LI, Sanlan et al. Conversion of Astrocytes and Fibroblasts into Functional Noradrenergic Neurons. Cell Reports, v. 28, n. 3, p. 682-697.e7, 16 jul. 2019. DOI: 10.1016/j.celrep.2019.06.042. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.06.042.

74. Lin L, Yee SW, Kim RB, Giacomini KM. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2015 Aug;14(8):543-60. doi: 10.1038/nrd4626. Epub 2015 Jun 26. PMID: 26111766; PMCID: PMC4698371.

75. Lisman J, Schulman H, Cline H. The molecular basis of CaMKII function in synaptic and behavioural memory. Nat Rev Neurosci. 2002 Mar;3(3):175-90. doi: 10.1038/nrn753. PMID: 11994750.

76. Lüscher C, Malenka RC. NMDA receptor-dependent long-term potentiation and long-term depression (LTP/LTD). Cold Spring Harb Perspect Biol. 2012 Jun 1;4(6):a005710. doi: 10.1101/cshperspect.a005710. PMID: 22510460; PMCID: PMC3367554.

77. Malandro MS, Kilberg MS., 1996. Molecular biology of mammalian amino acid transporters. Annu Rev Biochem. 1996;65:305-36. doi: 10.1146/annurev.bi.65.070196.001513. PMID: 8811182.

78. Mandela, P. and Ordway, G.A. (2006), The norepinephrine transporter and its regulation. Journal of Neurochemistry, 97: 310-333. https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.03717.x

79. Matchett, B.J., Grinberg, L.T., Theofilas, P. et al. The mechanistic link between selective vulnerability of the locus coeruleus and neurodegeneration in Alzheimer's disease. Acta Neuropathol 141, 631–650 (2021). https://doi.org/10.1007/s00401-020-02248-1

80. McCall JG, Al-Hasani R, Siuda ER, Hong DY, Norris AJ, Ford CP, Bruchas MR. CRH Engagement of the Locus Coeruleus Noradrenergic System Mediates Stress-Induced Anxiety. Neuron. 2015 Aug 5;87(3):605-20. doi: 10.1016/j.neuron.2015.07.002. Epub 2015 Jul 23. PMID: 26212712; PMCID: PMC4529361.

81. Milner, T. A., & McMahon, H. T. (2005). Regulation of synaptic function by membrane trafficking. Nature reviews neuroscience, 6(1), 873-884.

82. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Alzheimer. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/alzheimer>.

83. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 1998 Jan;78(1):189-225. doi: 10.1152/physrev.1998.78.1.189. PMID: 9457173.

84. Mogi, M., Honda, K., Kondo, T., Ogata, N., Riederer, P., & Nagatsu, T. (2003). Neurotrophic factors and the pathogenesis of Alzheimer's disease. Progress in neurobiology, 69(4), 321-340.

85. Montoya A, Bruins R, Katzman MA, Blier P. The noradrenergic paradox: implications in the management of depression and anxiety. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016 Mar 1;12:541-57. doi: 10.2147/NDT.S91311. PMID: 27042068; PMCID: PMC4780187.

86. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. Neuron. 2002 Mar 28;34(1):13-25. doi: 10.1016/s0896-6273(02)00653-0. PMID: 11931738.

87. Neurobiology of Executive Functions: Catecholamine Influences on Prefrontal Cortical Functions, Biological Psychiatry, Volume 57, Issue 11, 2005, Pages 1377-1384, ISSN 0006-3223, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.08.019. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322304009333)

88. O'Sullivan JB, Ryan KM, Curtin NM, Harkin A, Connor TJ. Noradrenaline reuptake inhibitors limit neuroinflammation in rat cortex following a systemic inflammatory challenge: implications for depression and neurodegeneration. Int J Neuropsychopharmacol. 2009 Jun;12(5):687-99. doi: 10.1017/S146114570800967X. Epub 2008 Dec 2. PMID: 19046481.

89. Pramod AB, Foster J, Carvelli L, Henry LK. SLC6 transporters: structure, function, regulation, disease association and therapeutics. Mol Aspects Med. 2013 Apr-Jun;34(2-3):197-219. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.002. PMID: 23506866; PMCID: PMC3602807.

90. Pinto, M. C. X., 2014. Efeito Neuroprotetor da Inibição do Transportador de Glicina do Tipo 1. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS: [s.n.].

91. Pinto, W. J., Guida-Cardoso, S. M., & Areas, M. A. (2005). Fisiologia dos adrenoceptores cardíacos. Revista De Ciências Médicas, 14(1). Recuperado de https://puccampinas.emnuvens.com.br/cienciasmedicas/article/view/1196

92. Ressler KJ, Nemeroff CB. Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. Biol Psychiatry. 1999 Nov 1;46(9):1219-33. doi: 10.1016/s0006-3223(99)00127-4. PMID: 10560027.

93. Rho H-J, Kim J-H and Lee S-H. (2018) Function of Selective. Neuromodulatory Projections in the Mammalian Cerebral Cortex: Comparison Between Cholinergic and Noradrenergic Systems. Front. Neural Circuits 12:47. doi: 10.3389/fncir.2018.00047

94. Ribeiro, Raul Izidoro EFEITO NEUROPROTETOR DA INIBIÇÃO DO TRANSPORTADOR DE GLICINA DO TIPO 1 EM MODELOS ANIMAIS DE DANO ESTRIATAL [manuscrito] / Raul Izidoro Ribeiro. - 2022. LXXI, 71 f.: il.

95. Sara, S. J. (2000). The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. Nature reviews neuroscience, 1(1), 45-55.

96. SARA, S. J. Retrieval and Reconsolidation: Toward a Neurobiology of Remembering. Learning & Memory, v. 7, n. 2, p. 73–84, 1 mar. 2000.

97. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. Nat Rev Neurosci. 2017 Jul;18(7):435-450. doi: 10.1038/nrn.2017.62. Epub 2017 Jun 8. Erratum in: Nat Rev Neurosci. 2017 Aug;18(8):509. doi: 10.1038/nrn.2017.91. PMID: 28592904.

98. Selkoe, D. J. (2002). Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. Physiological reviews, 82(4), 749-784.

99. Shimada, S., Kitayama, S., Lin, C. L., Uhl, G. R., & Ramachandran, J. (1991). Cloning and expression of a cocaine-sensitive dopamine transporter. Science, 254(5029), 576-578.

100. Shin, L. M., Liberzon, I., & Rasmussen, D. A. (2006). Regional brain abnormalities in posttraumatic stress disorder. Biological psychiatry, 60(6), 594-601.

101. Sonneborn A, Greene RW. Norepinephrine transporter antagonism prevents dopamine-dependent synaptic plasticity in the mouse dorsal hippocampus. Neurosci Lett. 2021 Jan 1;740:135450. doi: 10.1016/j.neulet.2020.135450. Epub 2020 Oct 27. PMID: 33127445; PMCID: PMC7725138.

102. Souza GMPR, Stornetta DS, Vitali AJ, Wildner H, Zeilhofer HU, Campbell JN, Abbott SBG. Chemogenetic activation of noradrenergic A5 neurons increases blood pressure and visceral sympathetic activity in adult rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2022 Oct 1;323(4):R512-R531. doi: 10.1152/ajpregu.00119.2022. Epub 2022 Aug 22. PMID: 35993562; PMCID: PMC9602699.

103. Strobel C, Hunt S, Sullivan R, Sun J, Sah P. Emotional regulation of pain: the role of noradrenaline in the amygdala. Sci China Life Sci. 2014 Apr;57(4):384-90. doi: 10.1007/s11427-014-4638-x. Epub 2014 Mar 18. PMID: 24643418.

104. Suárez-Pereira I, Llorca-Torralba M, Bravo L, Camarena-Delgado C, Soriano-Mas C, Berrocoso E. The Role of the Locus Coeruleus in Pain and Associated Stress-Related Disorders. Biol Psychiatry. 2022 May 1;91(9):786-797. doi: 10.1016/j.biopsych.2021.11.023. Epub 2021 Dec 16. PMID: 35164940.

105. Sung U, Binda F, Savchenko V, Owens WA, Daws LC. Ca2+ dependent surface trafficking of norepinephrine transporters depends on threonine 30 and Ca2+ calmodulin kinases. J Chem Neuroanat. 2017 Oct;83-84:19-35. doi: 10.1016/j.jchemneu.2016.12.003. Epub 2016 Dec 23. PMID: 28017803; PMCID: PMC5481502.

106. Szot P, Knight L, Franklin A, Sikkema C, Foster S, Wilkinson CW, White SS, Raskind MA. Lesioning noradrenergic neurons of the locus coeruleus in C57Bl/6 mice with unilateral 6-hydroxydopamine injection, to assess molecular, electrophysiological and biochemical changes in noradrenergic signaling. Neuroscience. 2012 Aug 2;216:143-57. doi: 10.1016/j.neuroscience.2012.04.046. Epub 2012 Apr 25. PMID: 22542679; PMCID: PMC3383824.

107. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes, Brain Research Reviews, Volume 42, Issue 1, 2003, Pages 33-84,

108. Thibaut F. Anxiety disorders: a review of current literature. Dialogues Clin Neurosci. 2017 Jun;19(2):87-88. doi: 10.31887/DCNS.2017.19.2/fthibaut. PMID: 28867933; PMCID: PMC5573565.

109. Troadec JD, Marien M, Darios F, Hartmann A, Ruberg M, Colpaert F, Michel PP. Noradrenaline provides long-term protection to dopaminergic neurons by reducing oxidative stress. J Neurochem. 2001 Oct;79(1):200-10. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00556.x. PMID: 11595772.

110. Volkow, N. D., Fowler, J. S., Wang, G. J., Logan, J., Alexoff, B., Zhu, W., & Swanson, J. M. (2007). Imaging dopamine transporters in the human brain with positron emission tomography. Nature, 447(7149), 803-807.

111. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, Lichnerova K, Cerny J, Krusek J, Dittert I, Horak M, Vyklicky L. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. Physiol Res. 2014;63(Suppl 1):S191-203. doi: 10.33549/physiolres.932678. PMID: 24564659.

112. Wang X, Yu W, Zhang C, Wang J, Hao F, Li J, Zhang J. Modeling and analyzing the action process of monoamine hormones in depression: a Petri nets-based intelligent approach. Front Big Data. 2023 Sep 25;6:1268503. doi: 10.3389/fdata.2023.1268503. PMID: 37817861; PMCID: PMC10561328.

113. Weinshenker, D., Schroeder, J. There and Back Again: A Tale of Norepinephrine and Drug Addiction. Neuropsychopharmacol 32, 1433–1451 (2007). https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301263

114. Welsch P, Üçeyler N, Klose P, Walitt B, Häuser W. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 2. Art. No.: CD010292. DOI: 10.1002/14651858.CD010292.pub2. Accessed 01 December 2024.

115. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anxiety disorders. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>.

116. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Depressive disorder (depression). Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

117. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Parkinson disease. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/parkinson-disease>.

118. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Post-traumatic Stress Disorder. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder>.

119. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. (2019). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean. https://iris.who.int/handle/10665/364129. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO

120. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Schizophrenia. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.