

O potencial uso dos inibidores da proteína transportadora de dopamina no tratamento de transtornos neuropsiquiátricos

The potential use of dopamine transport inhibitors in the treatment of neuropsychiatric disorders

DOI:10.34119/bjhrv4n3-191

Recebimento dos originais: 05/05/2021

Aceitação para publicação: 01/06/2021

Luiz Henrique Dias de Oliveira

Farmacêutico, Mestrando em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Estadual do Oeste do Paraná (UNIOESTE)
Endereço: Rua Universitária, 2069, Jardim Universitário. CEP: 85819-110 – Cascavel, PR, Brasil.
E-mail: luizlhdo@gmail.com

Eduardo Borges de Melo

Farmacêutico, Doutor em Química, Professor e Pesquisador do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNIOESTE (PCF-UNIOESTE).
Endereço: Rua Universitária, 2069, sala 88, Jardim Universitário. CEP: 85819-110 – Cascavel, PR, Brasil.
E-mail: eduardo.b.de.melo@gmail.com

Aline Thaís Bruni

Química, Doutora em Química, Professora e Pesquisadora da Pós-Graduação em Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (FFCLRP) da Universidade de São Paulo (USP)
Endereço: Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre. CEP: 14040-901
Ribeirão Preto, SP, Brasil.
E-mail: aline.bruni@usp.br

RESUMO

O transportador de dopamina (DAT) é uma proteína presente na membrana celular dos neurônios e é um importante alvo para a pesquisa de novos agentes farmacológicos, uma vez que está diretamente envolvido na etiologia de vários transtornos neuropsiquiátricos, como a Doença de Parkinson (DP), transtorno do déficit de atenção com hiperatividade (TDAH), esquizofrenia e transtorno por uso de substâncias (TUS). A principal função do DAT é regular os níveis de dopamina por meio da recaptação extracelular deste neurotransmissor para o interior do neurônio pré-sináptico. A falta de afinidade e seletividade de alguns compostos pelo DAT é um fator limitante para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas. Neste trabalho será apresentada uma contextualização sobre este alvo biológico e sua relação com os principais transtornos neuropsiquiátricos. Também são abordadas algumas intervenções farmacológicas atualmente empregadas no tratamento destes transtornos, enfatizando pesquisas recentes sobre alguns inibidores atípicos, conhecidos por não gerarem efeitos comportamentais eufóricos e viciantes observados em outros psicoestimulantes, e que podem contribuir para o planejamento e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos mais seguros e eficazes.

Palavras-chave: Transportador de dopamina; transtornos neuropsiquiátricos; inibidores do transportador de dopamina.

ABSTRACT

The dopamine transporter (DAT) is a protein present in the cell membrane of neurons and is an important target for the research of new pharmacological agents, since it is directly involved in the etiology of several neuropsychiatric disorders, such as Parkinson's disease (PD), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), schizophrenia, and substance use disorder (SUD). The main function of DAT is to regulate dopamine levels through the extracellular reuptake of the neurotransmitter into the presynaptic neuron. The lack of affinity and selectivity of some compounds for DAT is a limiting factor for the development of new therapeutic options. This work will present a contextualization about this biological target and its relationship with the main neuropsychiatric disorders. Some pharmacological interventions currently used in the treatment of these disorders are also addressed, emphasizing recent research on some atypical inhibitors, known to not generate euphoric and addictive behavioral effects observed in other psychostimulants, and which can contribute to the planning and development of new safer and effective therapeutic agents.

Keywords: Dopamine transporter; neuropsychiatric disorders; dopamine transporter inhibitors.

1 INTRODUÇÃO

Nas últimas três décadas, o número de mortes e incapacidades provocadas pelo acometimento de transtornos neurológicos aumentou consideravelmente, devido principalmente ao envelhecimento populacional e a prevalência de doenças neurodegenerativas. Isto leva a uma maior necessidade do estabelecimento de medidas de prevenção e desenvolvimento de tratamentos farmacológicos adequados (NEIFERT; MCNEILL; ROTHROCK, 2020). De acordo com o *Global Burden of Disease Study* (2019), somente em 2016 os distúrbios neurológicos compreenderam cerca de 276 milhões dos casos estimados pelo cálculo referente aos anos de vida ajustados por incapacidade (do inglês *Disability Adjusted Life Years - DALYs*), o que corresponde a 11,6% de todos os distúrbios globais que ocasionaram incapacidade. Além disso, tais transtornos foram responsáveis por cerca de 9 milhões de mortes, representando 16,5% do total de mortes por outras doenças (GBD, 2019).

Envolvido diretamente na etiologia de distúrbios neuropsiquiátricos, o transportador de dopamina (DAT: *dopamine transporter*) é uma proteína de membrana e tem sido considerado um alvo importante para a pesquisa de novos tratamentos farmacológicos de diversos transtornos neuropsiquiátricos, incluindo principalmente a Doença de Parkinson (DP), esquizofrenia, transtorno do déficit de atenção com

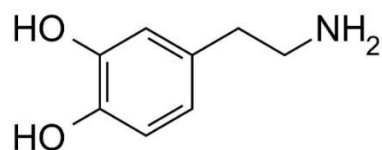
hiperatividade (TDAH) e a transtorno por uso de substâncias (TUS) (JEAN et al., 2017; GARCIA-OLIVARAS et al., 2013; HOWES et al., 2017; KLEIN et al., 2019). Apesar de já se saber que disfunções na neurotransmissão dopaminérgica estão envolvidas no acometimento de enfermidades neurodegenerativas e outras doenças do sistema nervoso central (SNC), a obtenção de compostos com afinidade de ligação e seletividade pelo DAT como formas de tratamento ainda é desafiadora. No entanto, uma categoria de medicamentos identificados como inibidores atípicos do DAT tem sido considerada de fundamental relevância para o tratamento desta classe de distúrbios (REITH et al., 2015). Isso se deve ao fato de que tais compostos demonstram possuir uma preferência conformacional pelo sítio de ligação do DAT, diferente de outros psicoestimulantes, não gerando os mesmos efeitos comportamentais observados em outras drogas, incluindo a cocaína, extremamente conhecida por seu potencial de abuso (WASKO et al., 2018).

Nesse sentido, o foco deste trabalho é apresentar informações básicas sobre o DAT e seu papel na etiologia dos principais transtornos neuropsiquiátricos associados a disfunções dopaminérgicas. Adicionalmente, serão abordadas algumas estratégias farmacoterapêuticas empregadas atualmente no tratamento dos transtornos, bem como os avanços na pesquisa de novos inibidores atípicos deste alvo biológico.

2 A DOPAMINA E SEUS ALVOS BIOLÓGICOS

A dopamina (DA) pertence ao grupo das catecolaminas, que também inclui a adrenalina (A) e norepinefrina (NE). Este neurotransmissor é produzido no SNC e no sistema nervoso periférico (SNP). Sua estrutura química apresenta um anel aromático contendo duas hidroxilas ligado a uma amina terminal por meio de uma cadeia etílica (Figura 1). A DA é sintetizada a partir do aminoácido tirosina, o qual sofre uma conversão catalisada pela enzima tirosina hidroxilase (TH), obtendo um composto denominado L-DOPA, que então é convertido em DA pela ação da enzima descarboxilase (SHOYKHET; CLARK, 2011).

Figura 1. Estrutura da dopamina (DA)



As principais vias do sistema dopaminérgico do mesencéfalo correspondem à via nigroestriatal e via mesolímbica, as quais estão conectadas ao corpo estriado dorsal e ventral, respectivamente (HABER, 2014). Na via nigroestriatal, os corpos celulares dos neurônios encontram-se na substância negra, enquanto os axônios se estendem ao estriado dorsal, apresentando importância significativa na função motora. Os neurônios dopaminérgicos da via mesolímbica iniciam-se na área tegmental ventral (VTA), e estendem-se ao estriado ventral, conhecido como núcleo *accumbens* (NAc), diretamente envolvido no sistema de recompensa cerebral (LIU; KAESER, 2019).

Os receptores de DA, expressos amplamente por diversas regiões do organismo, encontram-se acoplados à proteína G. Quando eles são ativados, desencadeiam funções relativas ao sistema motor e de recompensa, além de atuarem sobre o controle hormonal e fluxo sanguíneo (BEAULIEU; GAINETDINOV, 2011). Os receptores dopaminérgicos são divididos entre receptores do tipo D1, que incluem o receptor D1 (D₁R) e receptor D5 (D₅R), e receptores do tipo D2, entre eles os receptores D2, D3 e D4 (D₂R, D₃R e D₄R), apresentando diferentes propriedades biológicas (CHEN; FERRIS; WANG, 2020).

O receptor D₁R, ao ser ativado, executa diferentes funções sobre o controle do comportamento, estado de humor e sistema motor (FELSING; JAIN; ALLEN, 2019). Já o receptor D₂R é amplamente expresso no corpo estriado e está vinculado a transtornos como a esquizofrenia e comportamentos aditivos, além de ser um potencial alvo para fármacos antipsicóticos para o tratamento da DP e dependência de drogas (WANG et al., 2018; WEI et al., 2019; IINO et al., 2020). O D₃R, juntamente com o D₁R, está associado ao vício ocasionado pelo consumo de drogas de abuso, e é objeto de estudos voltados ao desenvolvimento de fármacos para o tratamento da dependência química. Além disso, o D₃R também é um alvo importante para a esquizofrenia e DP (GALAJ; EWING; RANALDI, 2018; CARLI et al., 2018). Localizado no córtex pré-frontal, o D₄R apresenta um relevante papel nas funções de cognição cerebral e sentimento de emoção (ZHOU et al., 2019). Ainda, compostos agonistas do D₄R demonstram possuir consideráveis propriedades farmacológicas no tratamento da dependência por drogas de abuso (KIM et al., 2020). Com relação ao D₅R, estudos recentes sugerem o uso potencial de agonistas D₅R para o tratamento farmacológico de tumores e cânceres humanos, além de auxiliar na inibição de dores neuropáticas (LENG et al., 2017; MEGAT et al., 2018).

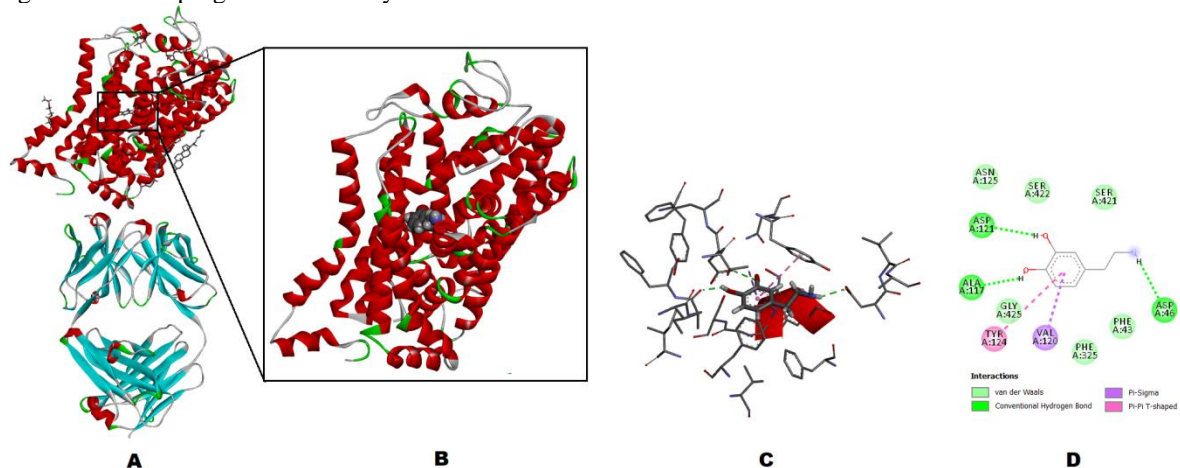
Levando em consideração as respostas bioquímicas e fisiológicas obtidas pela ligação da DA aos seus receptores, estudos indicam que disfunções na neurotransmissão dopaminérgica resultam no acometimento de enfermidades neurodegenerativas e outras

doenças do SNC, incluindo principalmente a DP, esquizofrenia, TDAH e a toxicod dependência ocasionada pelo consumo abusivo de drogas psicoestimulantes (GARCIA-OLIVARAS et al., 2013; HOWES et al., 2017; KLEIN et al., 2019).

3 PROTEÍNA TRANSPORTADORA DE DOPAMINA (DAT)

Outra proteína de membrana muito importante para a ação biológica da DA, e que por isso também se encontra envolvida diretamente na etiologia de distúrbios neuropsiquiátricos, é a DAT. Esta macromolécula é, atualmente, um alvo importante para a pesquisa de novos tratamentos farmacológicos de transtornos neuropsiquiátricos, especialmente para aquelas relacionadas à DP e TUS (VAUGHAN; FOSTER, 2013; JEAN et al., 2017). Pertencente à família transportadora de soluto 6 (neurotransmissores simpatizantes de sódio (NSS)), membro 3 (gene SLC6A3), o DAT é constituído por 12 domínios transmembranares (TM), sendo que as hélices TM1 e TM6 compõem o sítio de ligação do substrato, além de possuir terminações N (amino-terminal) e C (carboxi-terminal) intracelulares (Figura 2) (SCHIMITT et al., 2013; VAUGHAN; FOSTER, 2013; MOREAU et al., 2015; LAI et al., 2018).

Figura 2. A. Estrutura de cristal de raios-X do DAT de *Drosophila melanogaster*, descrito por Wang *et al.* (2015) e depositado no Protein Data Bank (PDB) sob o código de identificação PDB 4XP1; B. Destaque para a dopamina complexada (centro, formato CPK) no domínio formado pelas 12 hélices TM; C. Representação tridimensional da dopamina (formato bastões) com os resíduos de aminoácidos do sítio de ligação; D. Esquema 2D com os resíduos de aminoácidos que formam o sítio de ligação, destacando a identificação de cada resíduo e os tipos de ligações que são formados entre estes e o neurotransmissor. Figura criada no programa Discovery Studio Visualizer 12.7.



A principal função vinculada ao DAT se caracteriza pela recaptação de DA extracelular para o interior do neurônio pré-sináptico, o qual é armazenada em vesículas sinápticas por meio do transportador vesicular da monoamina 2 (VMAT2) para futuros processos de neurotransmissão ou catabolismo (VAUGHAN; FOSTER, 2013;

SCHIMITT et al., 2013; OLGUÍN et al., 2016; STAHL, 2018). Os ligantes do DAT se configuram como inibidores e substratos, sendo que os inibidores se ligam ao DAT impedindo a translocação do substrato (DA) para o interior da célula, enquanto os substratos constituem-se como substâncias que atravessam a membrana plasmática, atingindo o citoplasma neuronal, e, por mecanismo de reversão do ciclo de translocação, promovem o efluxo de DA intracelular para o meio extracelular (SCHIMITT et al., 2013).

Estudos recentes têm aplicado esforços na identificação da influência conformacional do DAT na ação farmacológica de ligantes. Um equilíbrio dinâmico na conformação DAT voltada para o interior e o exterior celular é observado quando não há substratos interagindo com o sítio de ligação (WASKO et al., 2018). Por ser considerada uma proteína simportadora de soluto, íons de Na^+ e Cl^- se ligam ao domínio S1 do DAT, uma espécie de “bolsão” de ligação, fornecendo uma conformação totalmente voltada para o meio extracelular, facilitando a ligação da DA, com consequente oclusão da porta extracelular e liberação do substrato e íons para a matriz citoplasmática (JEAN et al., 2017; REITH et al., 2015).

4 PRINCIPAIS DISTÚRBIOS ASSOCIADOS A DISFUNÇÃO DOPAMINÉRGICA

DOENÇA DE PARKINSON (DP)

Dentre os principais distúrbios ocasionados por disfunção dopaminérgica, a DP se destaca como uma das doenças neurodegenerativas mais prevalentes em todo o mundo. Estudos epidemiológicos demonstram que sua incidência está intimamente relacionada ao envelhecimento da população, afetando majoritariamente indivíduos na faixa etária de 60 a 80 anos, ou mais (PRINGSHEIM et al., 2014; MARRAS et al., 2018; ROSSI et al., 2018). Buscando também obter informações sobre as variações do gênero na DP, Hirsch *et al.* (2016), por meio de uma revisão sistemática e meta-análise, identificou que homens possuem maior incidência na DP do que mulheres, principalmente entre os grupos de 60 a 79 anos (HIRSCH et al., 2016).

A DP é considerada uma doença neurodegenerativa incapacitante e de progressão lenta, e se caracteriza pela perda de neurônios dopaminérgicos e nervos terminais da via nigroestriatal, que contém predominantemente neurônios que secretam DA e que se estendem da porção compacta da substância negra até o corpo estriado dorsal, composto pelo putâmen e núcleo caudado, afetando diretamente o comportamento motor e motivacional (THOMAS; BEAL, 2003; CUNHA-OLIVEIRA et al., 2008; IKEDA et al.,

2019). A DP apresenta manifestações clínicas que envolvem na maioria dos casos tremor, rigidez e bradicinesia em decorrência do acometimento do sistema motor, podendo provocar ainda sintomas não motores atrelados muitas vezes ao sistema gastrointestinal e geniturinário (FAHN, 2003; THOMAS; BEAL, 2007; ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Embora sua etiologia não esteja completamente estabelecida, sugere-se que fatores ambientais e genéticos estejam associados à patogênese da doença, incluindo a ação de drogas e pesticidas, além de pequenos traumas cerebrais e defeitos genéticos (CACABELOS, 2017). A ação de tais fatores resulta em comprometimento da função neuronal dopaminérgica, implicando em disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e fosforilação de proteínas, além de contribuir para mudanças conformacionais e depósito anormal de proteínas em virtude da desregulação do sistema ubiquitina-proteassoma (THOMAS; BEAL, 2007; CACABELOS, 2017).

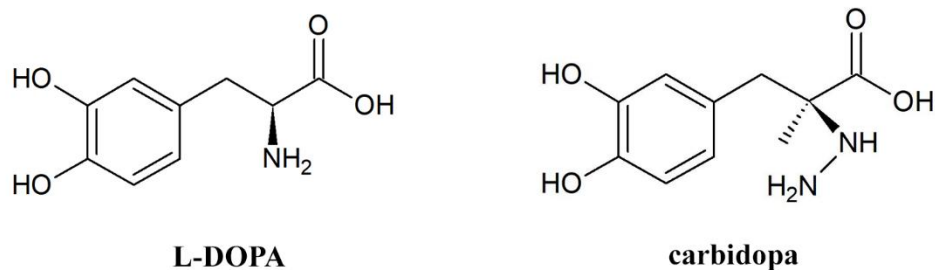
O avanço em estudos genômicos contribuiu consideravelmente para a elucidação da relação entre os genes ligados à doença e sua conseqüente progressão. Cacabelos (2017) descreve que mutações envolvendo alguns genes como a α -sinucluína (SNCA), parkina (PARK2), fosfatase e tensina (PTEN) quinase 1 putativa homóloga-induzida (PINK1), proteína DJ-1 (PARK7), proteína quinase 2 rica em repetições de leucina (LRRK2), antígeno de célula estromal da medula óssea 1 (BST1) e microtúbulo associado à proteína tau (MAPT), podem estar relacionados ao desenvolvimento da DP em um grau familiar (CACABELOS, 2017).

O diagnóstico da DP é realizado por meio da avaliação do histórico do paciente, além de contemplar exames físicos relacionadas às manifestações clínicas motoras. Em alguns casos, é necessário exames complementares mais robustos, como por exemplo a tomografia computadorizada de emissão de fóton único do transportador de dopamina (ARMSTRONG; OKUN, 2020). As terapias neuroprotetoras atualmente disponíveis são direcionadas ao alívio de sintomas como tremores, rigidez, dificuldade de marcha e bradicinesia, não existindo tratamentos farmacológicos capazes de reverter a doença e impedir a morte demasiada de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais (THOMAS; BEAL, 2007; ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Os medicamentos de primeira escolha utilizados para o tratamento farmacológico da DP concentram-se especificamente na administração de L-DOPA, um precursor da DA, podendo estar em associação à carbidopa, um inibidor da enzima dopa-decarboxilase utilizado para prolongar o efeito terapêutico da L-DOPA (Figura 3) (MAITI; MANNA; DUNBAR, 2017). Outros tratamentos envolvem a utilização de

agonistas da DA, como por exemplo a amatadina, bromocriptina, pramipexol e rotigotina, além de inibidores da enzima monoamina oxidase (MAO) e inibidores da catecol-O-metiltransferase (COMT) (CACABELOS, 2017; ARMSTRONG; OKUN, 2020).

Figura 3. Estruturas da L-DOPA e carbidopa.



Apesar da terapia precoce com L-DOPA apresentar respostas clínicas mais eficazes no comportamento motor, sua utilização frequente requer cuidados, uma vez que doses diárias elevadas e a administração crônica podem desencadear severos efeitos colaterais, interferindo negativamente na qualidade de vida do paciente, além de provocar movimentos involuntários e descontrolados (discinesia), bem como flutuações na eficácia da medicação (CACABELOS, 2017; MAITI; MANNA; DUNBAR, 2017; VOON et al., 2017, WU et al., 2019). Perez-Lloret *et al.* (2017), em um estudo realizado com um total de 683 pacientes com DP cadastrados no banco de dados COPARK, utilizando Questionário de Doença de Parkinson de 39 itens (PDQ-39) (desfecho primário) e a Pesquisa Curta de 36 itens (SF-36) para avaliar a Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS), além da escala de avaliação da Doença de Parkinson unificada (UPDRS) IV para determinar a duração diária e gravidade das discinesias induzidas por L-DOPA (DILs), buscou avaliar a correlação entre DILs e flutuações motoras com a QVRS. Do total de pacientes incluídos na pesquisa, 42% apresentaram complicações motoras, 35% experimentaram flutuações motoras e 27% tiveram DILs, em decorrência da administração de altas doses diárias de L-DOPA e agonistas de DA com uma duração maior no tratamento, resultando em uma QVRS prejudicada (PEREZ-LLORET et al., 2017).

O aparecimento de manifestações clínicas adversas, além da utilização crônica de drogas antiparkinsonianas tradicionais, considerando principalmente a L-DOPA (fármaco de primeira escolha), podem ter relação ainda com neurobiologia da DP e suscetibilidade individual subjacente do paciente (VOON et al., 2017). Tais fatores reforçam a necessidade imediata pela busca de compostos farmacoterapêuticos mais

seletivos, com menos efeitos colaterais e que propiciem uma neuroproteção dopaminérgica mais eficaz.

TRANSTORNO DO DÉFICIT DE ATENÇÃO COM HIPERATIVIDADE (TDAH)

O TDAH é um transtorno neurobiológico comportamental, caracterizado por uma desregulação no sistema de neurotransmissores catecolaminérgicos, especialmente a DA e NE, associado a sintomas de desatenção, hiperatividade e impulsividade. Por ser um transtorno relacionado ao neurodesenvolvimento, o TDAH possui maior prevalência entre crianças e jovens (5%) em comparação aos adultos (2,5%), embora estudos sugiram que as manifestações clínicas na vida adulta apresentam algumas diferenças daquelas observadas na infância (FARAONE et al., 2015; DEMONTIS et al., 2019).

No processo de elucidação da etiologia do TDAH baseado nas estruturas neurológicas e mecanismos bioquímicos, riscos multifatoriais abrangendo aspectos ambientais e genéticos, já foram reportados como fatores contribuintes para a suscetibilidade do transtorno (FARAONE et al., 2015). Dentre estes fatores, genes dopaminérgicos, além dos genes serotoninérgicos e noradrenérgicos, podem apresentar certa relação com o desenvolvimento do TDAH (THAPAR; COOPER, 2016). Demontis *et al.* (2019) buscou identificar, por meio de uma meta-análise de todo o genoma de 55.374 indivíduos, incluindo aqueles que possuíam diagnóstico para TDAH e indivíduos controle, os primeiros *loci* significativos do genoma para TDAH. Como resultado, foram identificados 12 *loci* significativos, sendo que o *locus* do cromossomo 12, localizado em DUSP6 (fosfatase 6 de dupla especificidade), pode estar envolvido na regulação dos níveis de DA sináptica, por apresentar relação com o sistema dopaminérgico (DEMONTIS et al., 2019).

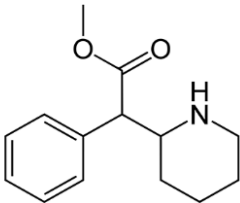
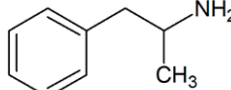
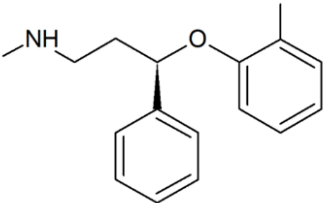
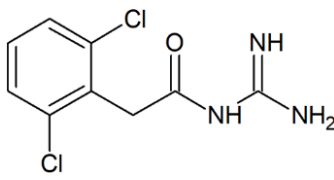
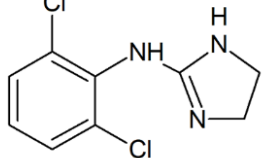
Outras comorbidades psiquiátricas podem estar associadas ao TDAH, afetando principalmente as áreas educacional, ocupacional e social, além de possibilitar o aumento na incidência de acidentes, crimes e vícios. Eventos não naturais, tais como acidentes, são associados ao aumento nos índices de mortalidade, principalmente entre indivíduos adultos com diagnóstico tardio para a doença. Nos casos de indivíduos que apresentam certas comorbidades, como o transtorno desafiador de oposição (TDO), transtorno de conduta e TUS, os números são ainda maiores (DALSGAARD et al., 2015).

O diagnóstico baseia-se principalmente na coleta de informações sobre os sintomas clínicos do paciente por meio de relatos, podendo ser utilizadas escalas de avaliação que possibilitam tomadas de decisão pelos profissionais de saúde. Após o

diagnóstico, as intervenções comportamentais envolvendo o contexto psicossocial do paciente se configuram como abordagem primária não farmacológica no manejo deste transtorno (FARAONE et al., 2015).

A partir da introdução da farmacoterapia, os medicamentos de primeira linha aprovados pelo FDA consistem nos estimulantes metilfenidato e anfetamina, e não estimulantes, como a atomoxetina, que atua na inibição da recaptação de NE, e agonistas do receptor α_2 -adrenérgicos de liberação prolongada, incluindo a guanfacina e a clonidina, sendo estes utilizados como tratamento de segunda escolha (Figura 4) (CHAN; FOGLER; HAMMERNESSE, 2016).

Figura 4. Fórmula estrutural do metilfenidato e anfetamina considerados medicamentos de primeira escolha para o tratamento do TDAH, e as drogas não estimulantes de segunda escolha atomoxetina, guanfacina e clonidina.

<p>Medicamentos estimulantes de primeira escolha</p>	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="text-align: center;">  <p>metilfenidato</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>anfetamina</p> </div> </div>
<p>Medicamentos não estimulantes de segunda escolha</p>	<div style="display: flex; flex-direction: column; align-items: center;"> <div style="text-align: center; margin-bottom: 20px;">  <p>atomoxetina</p> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; width: 100%;"> <div style="text-align: center;">  <p>guanfacina</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>clonidina</p> </div> </div> </div>

Os medicamentos destinados ao tratamento atuam na atividade cerebral por meio da elevação dos níveis de catecolaminas, e são voltados para o alívio dos principais sintomas vinculados ao transtorno (THAPAR; COOPER, 2016). Dentre os estimulantes empregados, o metilfenidato age como um inibidor do DAT, impedindo a recaptação da dopamina extraneuronal, ao passo que a anfetamina atua no efluxo de DA intracelular por meio do transporte reverso (FARAONE et al., 2015).

O tratamento com tais classes de medicamentos costumam ser de longa duração, o que pode desencadear efeitos adversos graves como ansiedade, depressão e psicose, podendo ainda acarretar abuso por uso de substâncias, efeitos neuroinflamatórios e risco de comprometimento da função cardiovascular em decorrência da estimulação periférica da atividade de NE (STOREBØ et al., 2018; FARAONE et al., 2018). Em razão do TDAH provocar alterações estruturais e funcionais em regiões cerebrais e sistemas neurotransmissores associados a outros transtornos psiquiátricos, algumas comorbidades paralelas devem ser levadas em consideração, pois podem influenciar diretamente na escolha da farmacoterapia e condução do tratamento (FARAONE et al., 2018).

ESQUIZOFRENIA

A esquizofrenia é um transtorno neuropsiquiátrico crônico multifatorial, associada a uma gama de sinais e sintomas positivos, negativos e cognitivos. A manifestação de transtornos psicóticos, tais como alucinações, delírios e distorções da realidade e do pensamento, caracterizam-se como sintomas positivos e iniciam majoritariamente na adolescência, podendo se estender até a vida adulta. No curso da doença, os pacientes expressam estados de falta de vontade e motivação, ausência de ideias e pensamentos, apatia e perda do sentimento de prazer e interesse, atributos relacionados aos sintomas negativos que abrangem prejuízos ligados à aspectos afetivos (TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2019), a esquizofrenia afeta em torno de 20 milhões de pessoas ao redor do mundo e têm se tornado um importante problema de saúde pública nos últimos anos (WHO, 2019). A presença de fatores de risco como obesidade, doenças cardiovasculares e abuso de substâncias químicas podem contribuir para a prevalência no desenvolvimento do transtorno psicótico (TANDON; NASRALLAH; KESHAVAN, 2009). Embora a etiopatogenia da esquizofrenia não esteja completamente elucidada, algumas hipóteses sugerem que alterações dopaminérgicas nas vias mesolímbica e mesocortical contribuem para o desencadeamento de sintomas positivos e negativos, atrelados a estados hiperdopaminérgicos e hipodopaminérgicos, respectivamente (HOWES; KAPUR; 2009; SEKIGUCHI; PAVEY; DEAN, 2019).

Purves-Tyson *et al.* (2017) relataram que a desregulação na neurotransmissão monoaminérgica e o fomento da hiperdopaminergia, o qual se configura por um excesso de atividade na via dopaminérgica, podem estar associados à redução dos níveis de enzimas envolvidas no processo de catabolismo da DA, tais como a monoamina oxidase

A (MAOA), B (MAOB) e COMT, bem como a diminuição do DAT (PURVES-TYSON et al., 2017). Um estudo de meta-análise realizado por Brugger *et al.* (2020) buscou investigar a variabilidade interindividual da função dopaminérgica estriatal em relação a capacidade de síntese e liberação de DA, disponibilidade dos receptores D₂R e D₃R ou transportador DAT, e níveis de DA sináptica em pacientes com esquizofrenia em comparação com indivíduos controle saudáveis. A partir dos achados, foi possível evidenciar alterações na capacidade de síntese e liberação de DA em pacientes esquizofrênicos (BRUGGER et al., 2020).

Alguns estudos apontam que alterações no transporte de DA pelo DAT ou VMAT2 podem ser considerados fatores coadjuvantes na progressão clínica da esquizofrenia (PURVES-TYSON et al., 2017; SEKIGUCHI; PAVEY; DEAN, 2019). No entanto, a maioria dos antipsicóticos utilizados no tratamento sintomático da doença agem no bloqueio dos D₂R de dopamina, além de agirem como antagonistas do receptor de serotonina, especialmente o 5-HT_{2A}R. Além disso, alguns antipsicóticos também agem como agonistas parciais dos D₂R e D₃R e 5-HT_{1A}R de serotonina (LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Em decorrência da dubiedade em torno da etiologia e dos mecanismos envolvidos na patogênese da esquizofrenia, a utilização de antipsicóticos conflui apenas para a redução dos sintomas associados ao transtorno, especialmente os sintomas positivos, enquanto que, para os sintomas negativos e cognitivos, o tratamento permanece escasso (STEPNICKI; KONDEJ; KACZOR, 2018). A falta de medicamentos voltados ao tratamento de sintomas negativos da esquizofrenia impacta negativamente em aspectos sociais do paciente (LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

Os fármacos neurolépticos comumente empregados como estratégia terapêutica da esquizofrenia abrangem os antipsicóticos de primeira geração, entre eles o grupo das fenotiazinas alifáticas (clorpromazina, levomepromazina), peperidínicas (mepazina, tioridazina) e piperazínicas (trifluoperazina, flufenazina), e o grupo das butirofenonas (haloperidol), ambos atuando no bloqueio do D₂R. Os antipsicóticos de segunda geração se caracterizam por agir com maior capacidade no bloqueio dos receptores 5-HT_{2A}R, e que compreendem drogas como a clozapina (que também se liga a receptores de DA e é conhecida por reduzir sintomas negativos e efeitos extrapiramidais), olanzapina, quetiapina e risperidona. Além disso, existe a classe de medicamentos antipsicóticos de terceira geração, que apresentam mecanismo de ação nos receptores de DA, e englobam

drogas como o aripiprazol, brexpiprazol e cariprazina (STEPNICKI; KONDEJ; KACZOR, 2018).

Considerando a falta de seletividade dos antipsicóticos disponíveis, a administração de tais drogas pode resultar em efeitos colaterais neurológicos e metabólicos graves e a possibilidade de causar efeitos extrapiramidais e acometimento do sistema cardiovascular. Além disso, ligações a variados alvos moleculares e sistemas neurotransmissores impedem que drogas de alvo único consigam reverter completamente o quadro clínico da doença (LI; SNYDER; VANOVER, 2016).

TRANSTORNO POR USO DE SUBSTÂNCIAS (TUS)

O TUS é um comportamento compulsivo por busca e ingestão de drogas, resultando em perda no controle da ingestão limitada, gerando um estado emocional negativo com sintomas relacionados à disforia, ansiedade e irritabilidade, podendo levar a um quadro de abstinência quando o uso da droga é interrompido (KOOB; VOLKOW, 2010). Em geral, o TUS se caracteriza pelo abuso de substâncias químicas lícitas ou ilícitas, de forma descontrolada e sem moderação, e que em geral provoca efeitos psicoestimulantes intensos, alterando as habilidades de pensamento e julgamento, com o objetivo de fornecer sensação de prazer e bem-estar (NATIONAL CANCER INSTITUTE, 2020). No entanto, o abuso na utilização de medicamentos estimulantes, opiáceos, álcool, cannabis, morfina, cocaína, metanfetamina, entre outras drogas, geram extrema toxicidade ao organismo, causando dependência física e/ou psicológica, podendo resultar em riscos severos a saúde do usuário (DEA, 2020).

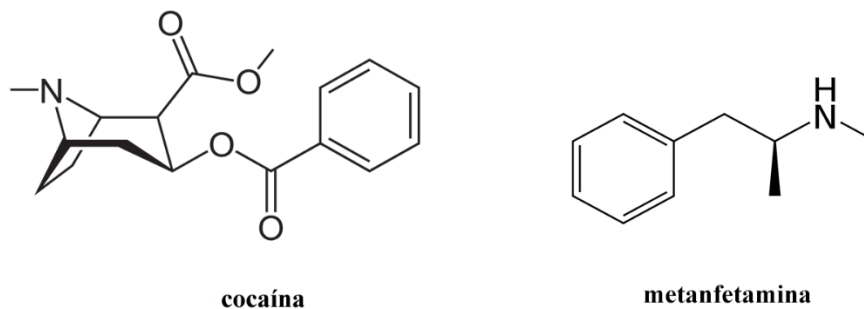
Em decorrência do consumo excessivo e descontrolado de drogas, o TUS tem se tornado um dos maiores problemas da saúde pública mundial, o qual exige maior atenção em termos de cuidado social e terapêutico. Um estudo recente realizado pelo *United Nations Office on Drugs and Crime* (2020) mostrou que mais de 35 milhões de pessoas sofrem com transtornos decorrentes da utilização abusiva de substâncias psicoestimulantes em todo o mundo, o que tem resultado na morte de mais de 500 mil pessoas que efetuaram o uso de drogas nos últimos anos (UNODC, 2020a).

Países que enfrentam crises políticas e dispõem de baixas e limitadas condições econômicas tendem a ser os mais afetados por crises provocadas pelo abuso de drogas (GHERTNER; GROVES, 2018). A pobreza e o alto nível de desemprego favorecem a procura e a movimentação do mercado ilegal de substâncias entorpecentes e psicoestimulantes, o que muitas vezes resulta no elevado índice de dependência

provocada por drogas e alarmantes números de mortes decorrentes de overdose (UNODC, 2020b).

A cocaína e a metanfetamina (Figura 5), duas das drogas psicoestimulantes com maior potencial de abuso e dependência, aumentam os níveis de DA extraneuronal, acentuando a estimulação de receptores pós-sinápticos de forma prolongada e desregulada, promovendo mudanças na plasticidade do sistema dopaminérgico, o que resulta na estimulação do comportamento locomotor e de recompensa, favorecendo o abuso e dependência por substâncias (KOOB; VOLKOW, 2010; REITH et al., 2015). Em geral, a cocaína exibe um mecanismo de ação caracterizado por um processo de inibição competitiva do DAT, enquanto que a metanfetamina promove a estimulação do transporte reverso de DA intracelular para o meio extracelular (VAUGHAN; FOSTER, 2013).

Figura 5. Fórmula estrutural da cocaína e metanfetamina.



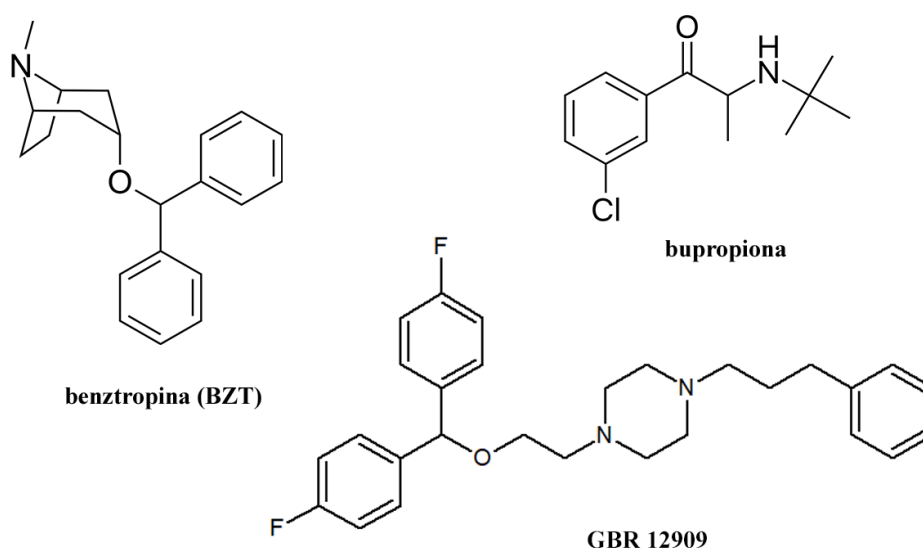
Não existem medicamentos aprovados para o tratamento de TUS por psicoestimulantes, principalmente para a toxicodependência e abstinência (REITH et al., 2015). Embora haja maiores conhecimentos sobre a neurobiologia envolvida no TUS, esforços tem sido direcionados na busca por opções farmacológicas mais eficazes para o tratamento do transtorno, principalmente fármacos que atuam na inibição do DAT, por ser considerada uma proteína alvo para a ação de psicoestimulantes (ROTHMAN et al., 2008; MEREU et al., 2013).

5 AVANÇOS NA PESQUISA DE NOVOS INIBIDORES ATÍPICOS DO DAT

A obtenção de compostos com afinidade de ligação e seletividade ao DAT para o tratamento dos principais distúrbios neuropsiquiátricos que afetam o sistema dopaminérgico, continua sendo desafiadora. No entanto, pesquisas recentes envolvendo a busca de melhores opções farmacoterapêuticas direcionadas aos transtornos neurológicos têm dado preferência a uma categoria de compostos classificados como

inibidores atípicos do DAT, os quais apresentam potencial de inibição da recaptação de DA, mas não geram efeitos comportamentais eufóricos e viciantes como os observados na utilização de outros psicoestimulantes. Inibidores atípicos do DAT, como a bengtropina (BZT), 1-[2-[bis-(4-fluorofenil)metoxi]etil]-4-(3-fenilpropil)piperazina diidrocloreto (GBR 12909) e bupropiona (Figura 6) aumentam o nível de DA extracelular, gerando atividade psicoestimulante mais branda do que os efeitos tóxicos produzidos pelo uso de cocaína e metanfetamina (SCHIMITT et al., 2013; REITH et al., 2015).

Figura 6. Inibidores DAT atípicos BZT, GBR 12909 e bupropiona.

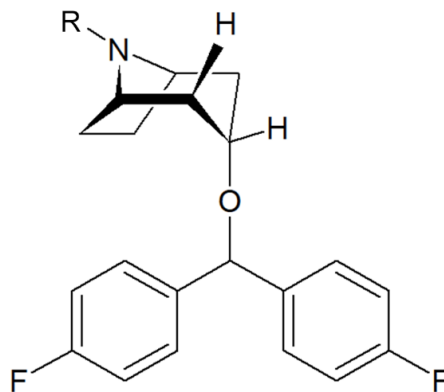


A cocaína, uma droga altamente viciante e que gera efeitos toxicodependentes no organismo, se liga ao DAT inibindo a recaptação da DA na célula pré-sináptica, apresentando uma preferência conformacional voltada para fora. Essa predileção à conformação voltada para fora tem sido vinculada a efeitos potencialmente nocivos, uma vez que os inibidores atípicos se ligam à proteína por meio de uma conformação voltada para dentro, o que supostamente está associado a efeitos viciantes mais amenos, inclinando-se para uma ação semelhante à DA (ROTHMAN et al., 2008; SCHIMITT et al., 2013; REITH et al., 2015; JEAN et al., 2017).

Um estudo de dinâmica molecular buscou avaliar a preferência conformacional do DAT na presença de análogos de BZT, droga já conhecida por seu potencial de inibição do DAT, em comparação com a cocaína. Como resultado, foi possível observar que a própria BZT e seus análogos GA2-50, GA1-69 e JHW013 (Figura 7) exibiram uma preferência pela conformação voltada para dentro, enquanto a cocaína demonstrou se

ligar a uma conformação voltada para fora, sugerindo que a preferência conformacional de ligação à proteína transportadora pode estar envolvida nos efeitos tóxicos e abusivos de determinados psicoestimulantes (WASKO et al., 2018).

Figura 7. Análogos de BZT, GA2-50, GA1-69 e JHW013.

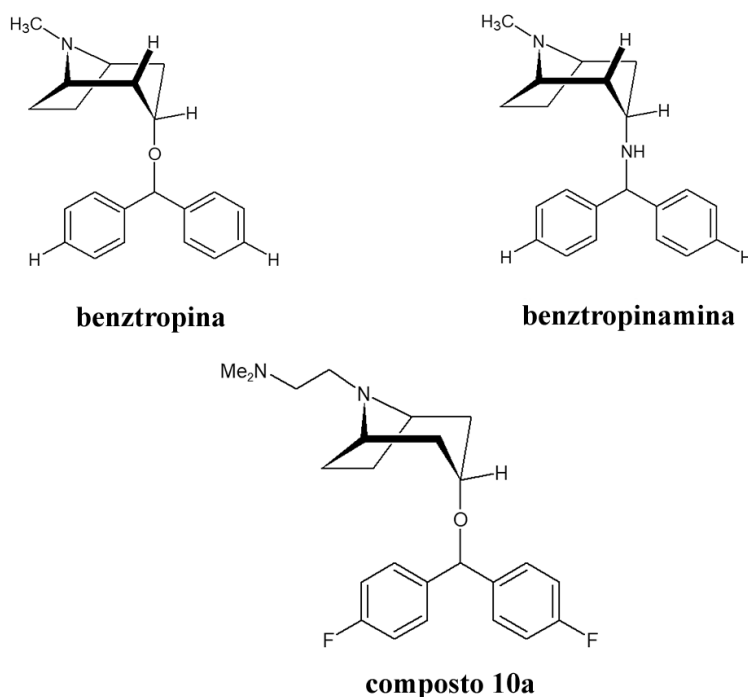


GA2-50, R=R-(2-amino-3-metil)butil
GA1-69, R=3-etilindol
JHW013, R=metilciclopropil

Fonte: Wasko *et al.*, 2018.

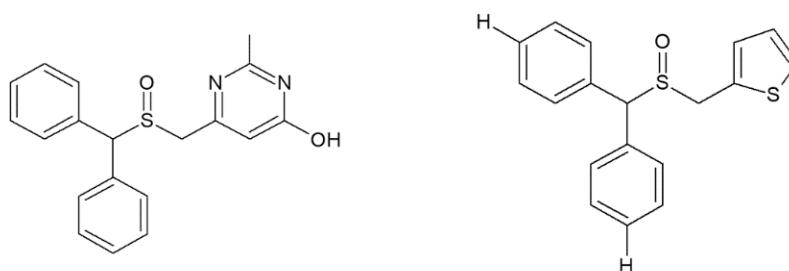
Zou *et al.* (2017) reforçam a ideia de que os inibidores atípicos se ligam a uma conformação voltada para dentro. Essa confirmação foi realizada a partir da síntese de análogos de benzotropinamina e benzotropina N-substituídas ou 2β-substituídas, derivadas do tropano, onde foi avaliada a capacidade de ligação dos compostos aos transportadores DAT, SERT (de serotonina) e NET (de norepinefrina). A partir dos resultados obtidos, verificou-se que todos os compostos testados apresentaram maior afinidade de ligação ao DAT em comparação aos demais transportadores de monoaminas. Além disso, um dos análogos sintetizados, identificado no artigo original como **10a** (Figura 8), apresentou estabilidade para o metabolismo dependente do citocromo P450 e não gerou alterações na atividade locomotora de camundongos após sua administração, sugerindo que o composto possui um mecanismo diferente de ligação ao DAT, não gerando os mesmos efeitos colaterais intensos observados após o uso de cocaína (ZOU et al., 2017).

Figura 8. Inibidores atípicos do DAT benztropina e benzotropinamina N-sustituídas ou 2 β -sustituídas e o composto denominado 10a. Baseado em Wasko *et al.* (2017).



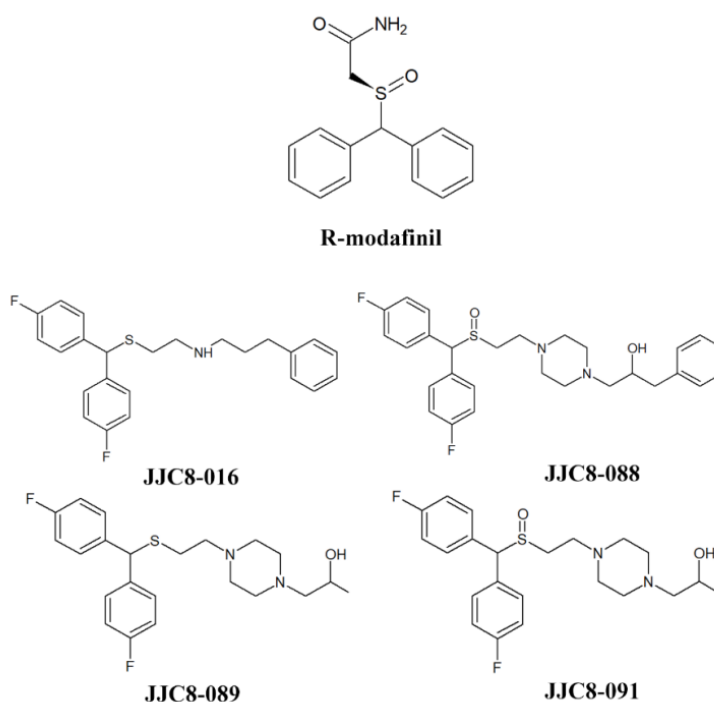
Além da benztropina, o fármaco modafinil, aprovado pelo FDA para o tratamento de narcolepsia e distúrbios do sono, tem sido amplamente explorado como inibidor atípico do DAT. Kalaba *et al.* (2017) sintetizaram uma série de análogos, partindo de modificações heterocíclicas na estrutura deste fármaco, com o objetivo de investigar o potencial de inibição da recaptação de DA e a afinidade e seletividade de ligação as proteínas DAT, SERT e NET. No teste de avaliação da inibição de recaptação de monoaminas, observou-se que um dos análogos testados (Figura 9), que teve a substituição da amida por 2-metilpirimidina-4-ol, apresentou maior potencial de inibição do DAT. Já o análogo com substituição pelo 2-tiofenil apresentou maior atividade *in vitro* e maior seletividade ao DAT em comparação ao modafinil. Nos ensaios de liberação de DA, estes derivados não promoveram o efluxo, caracterizando-os como inibidores da recaptação de DA em células do tipo HEK-DAT. Em um estudo de ancoramento molecular os análogos apresentaram afinidade ao mesmo sítio de ligação da cocaína. No entanto, foram verificadas diferenças na ligação dos compostos com os aminoácidos envolvidos na ligação, o que pode estar relacionado ao mecanismo de ação dos inibidores atípicos do DAT com o baixo potencial de abuso (KALABA *et al.*, 2017).

Figura 9. Análogos de modafinil avaliados quanto a inibição da recaptação de DA pela afinidade e seletividade ao transportador DAT. Baseado em Kalaba *et al.* (2017).



O potencial terapêutico dos inibidores atípicos do DAT tem sido considerado de extrema relevância para o tratamento da dependência por drogas de abuso, principalmente no que diz respeito à redução da autoadministração de psicoestimulantes. Nesse sentido, um estudo abordando o enantiômero (R)-(-)-modafinil (R-MOD) e os análogos JJC8-016, JJC8-088, JJC8-089 e JJC8-091, buscou avaliar a dependência por metanfetamina em ratos. Os animais foram submetidos a exposições curtas de 1 hora e longas de 6 horas à metanfetamina, o que conseqüentemente, exibiu um aumento na ingestão da droga pelo grupo exposto por maior tempo. Na avaliação da autoadministração de metanfetamina, o tratamento com os compostos citados (Figura 10) demonstrou ser eficaz neste parâmetro em todos os grupos testados (TUNSTALL *et al.*, 2018).

Figura 10. Fórmula estrutural do R-modafinil e análogos. Baseado em Tunstall *et al.* (2018).



A partir dos achados obtidos em pesquisas relevantes sobre os mecanismos envolvendo a afinidade e seletividade de ligação de compostos ao DAT, e seu potencial de inibição na recaptção da DA, a classe de inibidores atípicos do DAT desperta a atenção como base potencial para o desenvolvimento de terapias mais eficazes para o tratamento de distúrbios neuropsiquiátricos, por apresentar menor risco de abuso e não gerar efeitos comportamentais intensos como os observados em psicoestimulantes típicos (CAO et al., 2016; AVELAR et al., 2017).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora se tenha mais conhecimentos sobre os mecanismos biológicos envolvidos na patogênese dos transtornos neuropsiquiátricos acometidos por disfunção no sistema dopaminérgico, a farmacoterapia atualmente disponível se concentra basicamente no alívio dos sintomas, não existindo opções farmacológicas capazes de reverter as doenças. Diante disso, reforçamos a necessidade de que mais pesquisas voltadas à obtenção de novos compostos com comportamento atípico na inibição do DAT devem ser realizadas, com o objetivo de reduzir efeitos adversos e contribuir para a qualidade de vida de pacientes portadores de transtornos neuropsiquiátricos.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UNIOESTE (PCF-UNIOESTE) e a Fundação Araucária (www.fappr.pr.gov.br). O autor E. B. M. também agradece ao Conselho Nacional de Pesquisa Científica (CNPq) pela Bolsa de Produtividade Nível 2 (processo 311048/2018-8).

REFERÊNCIAS

- Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*. 2020;323(6):548-560.
- Avelar AJ, Cao J, Newman AH, Beckstead MJ. Atypical dopamine transporter inhibitors R-modafinil and JHW 007 differentially affect D2 autoreceptor neurotransmission and the firing rate of midbrain dopamine neurons. *Neuropharmacology*. 2017;123:410-419.
- Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The Physiology, Signaling, and Pharmacology of Dopamine Receptors. *Pharmacological Reviews*. 2011;63(1):182-217.
- Brugger SP, Angelescu I, Abi-Dargham A, Mizrahi R, Shahrezaei V, Howes OD. Heterogeneity of Striatal Dopamine Function in Schizophrenia: Meta-analysis of Variance. *Biological Psychiatry*. 2020;87:215-224.
- Cacabelos R. Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics. *Int. J. Mol. Sci*. 2017;18(551):1-28.
- Cao J, Slack RD, Bakare OM, Burzynski C, Rais R, Slusher BS, *et al*. Novel and High Affinity 2-[(Diphenylmethyl)sulfinyl]acetamide (Modafinil) Analogues as Atypical Dopamine Transporter Inhibitors. *J. Med. Chem*. 2016;59:10676-10691.
- Carli M, Kolachalam S, Aringhieri S, Rossi M, Giovannini L, Maggio R, *et al*. Dopamine D2 Receptors Dimers: How can we Pharmacologically Target Them?. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(2):222-230.
- Chan E, Fogler JM, Hammerness PG. Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Adolescents: A Systematic Review. *JAMA*. 2016;315(18):1997-2008.
- Chen R, Ferris MJ, Wang S. Dopamine D2 autoreceptor interactome: Targeting the receptor complex as a strategy for treatment of substance use disorder. *Pharmacology & Therapeutics*. 2020;213(107583):1-18.
- Cunha-Oliveira T, Rego AC, Oliveira CR. Cellular and molecular mechanisms involved in the neurotoxicity of opioid and psychostimulant drugs. *Brain Research Reviews*. 2008;58:192-208.
- Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF, Mortensen PB, Pedersen MG. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *Lancet*. 2015;385:2190-2196.
- Demontis D, Walters RK, Martin J, Mattheisen M, Als TD, Agerbo E, *et al*. Discovery of the first genome-wide significant risk loci for attention deficit/hyperactivity disorder. *Nature Genetics*. 2019;51:63-75.
- Fahn, S. Description of Parkinson's Disease as a Clinical Syndrome. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 2003;991:1-14.
- Faraone SV. The pharmacology of amphetamine and methylphenidate: Relevance to the neurobiology of attention-deficit/hyperactivity disorder and other psychiatric comorbidities. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2018;87:255-270.

Faraone SV; Asherson P, Banaschewski T, Biederman J, Buitelaar JK, Ramos-Quiroga A, *et al.* Attention-deficit/hyperactivity disorder. *Nature Reviews Disease Primers.* 2015;1(15020):1-23.

Felsing DE, Jain MK, Allen JA. Advances in dopamine D1 receptor ligands for neurotherapeutics. *Curr Top Med Chem.* 2019;19(16):1365-1380.

Galaj E, Ewing S, Ranaldi R. Dopamine D1 and D3 receptor polypharmacology as a potential treatment approach for substance use disorder. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;89:13-28.

GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019;18:459-480.

GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020;396:1204-1222.

Haber SN. The place of dopamine in the cortico-basal ganglia circuit. *Neuroscience.* 2014;12:248-257.

Hirsch L, Jette N, Frolkis A, Steeves T, Pringsheim T, *et al.* The Incidence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology.* 2016;46:292-300.

Drug abuse definition. [citad 2020 Dez 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/drug-abuse>.

Drug Enforcement Administration. Drugs of Abuse: A DEA Resource Guide. Washington: U.S. Dept. of Justice; 2020. 112 p.

Ghertner R, Grooves L. The Opioid Crisis and Economic Opportunity: Geographic and Economic Trends. *ASPE Research Brief.* 2018.

Howes OD, Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III—The Final Common Pathway. *Schizophrenia Bulletin.* 2009;35(3):549-562.

Howes OD, McCutcheon R, Owen MJ, Murray R. The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 2017;81(1):9–20.

Iino Y, Sawada T, Yamaguchi K, Tajiri M, Ishii S, Kasai H, *et al.* Dopamine D2 receptors in discrimination learning and spine enlargement. *Nature.* 2020;79:555–560.

Ikeda K, Ebina J, Kawabe K, Iwasaki Y. Dopamine Transporter Imaging in Parkinson Disease: Progressive changes and therapeutic modification after anti-parkinsonian medications. *Inter Med.* 2019;58:1665-1672.

Jean B, Surratt CK, Madura JD. Molecular dynamics of conformation-specific dopamine transporter-inhibitor complexes. *J Mol Graph Model.* 2017;76:143-151.

Kalaba P, Aher NY, Ilić M, Dragačević V, Wieder M, Miklosi AG, *et al.* Heterocyclic Analogues of Modafinil as Novel, Atypical Dopamine Transporter Inhibitors. *J. Med. Chem.* 2017;60:9330-9348.

Kim A, Ciano PD, Pushparaj A, Leca J, Foll BL. The effects of dopamine D4 receptor ligands on operant alcohol self-administration and cue- and stress-induced reinstatement in rats. *Eur J Pharmacol.* 2020;867.

Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, Signaling, and Association with Neurological Diseases. *Cellular and Molecular Neurobiology.* 2019;39(1):31–59.

Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology.* 2010;35(1):217-238.

Lai TKY, Su P, Zhang H, Liu F, *et al.* Development of a peptide targeting dopamine transporter to improve ADHD-like deficits. *Molecular Brain.* 2018;11(16):1-14.

Leng ZG, Lin SJ, Wu ZR, Guo YH, Cai L, Shang HB, *et al.* Activation of DRD5 (dopamine receptor D5) inhibits tumor growth by autophagic cell death. *Autophagy.* 2017;13(8):1404-1419.

Li P, Snyder GL, Vanover KE. Dopamine Targeting Drugs for the Treatment of Schizophrenia: Past, Present and Future. *Current Topics in Medicinal Chemistry.* 2016;16:3385-3403.

Liu C, Kaeser PS. Mechanisms and regulation of dopamine release. *Curr Opin Neurobiol.* 2019;57:46-53.

Maiti P, Manna J, Dunbar GL. Current understanding of the molecular mechanisms in Parkinson's disease: Targets for potential treatments. *Translational Neurodegeneration.* 2017;6(28):1-35.

Marras C, Beck JC, Bower JH, Roberts E, Ritz B, Ross GW, *et al.* Prevalence of Parkinson's disease across North America. *npjParkinson's Disease.* 2018;4(21):1-7.

Megat S, Shiers S, Moy J, Barragan-Iglesias P, Pradhan G, Seal RP, *et al.* A Critical Role for Dopamine D5 Receptors in Pain Chronicity in Male Mice. *J Neurosci.* 2018;38(2):379-397.

Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G. The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. *Psychopharmacology.* 2013;229:415-434.

Moreau C, Meguig S, Corvol JC, Labreuche J, Vasseur F, Duhamel A, *et al.* Polymorphism of the dopamine transporter type I gene modifies the treatment response in Parkinson's disease. *Brain.* 2015;138:1271-1283.

Neifert SN, McNeill IT, Rothrock RJ, Caridi JM, Mocco J, Oermann EK. Changing Causes of US Neurological Disease Mortality From 1999 to 2017. *JAMA Neurology.* 2020;77(9):1175-1177.

Olguín HJ, Guzmán DC, García EH, Mejía GB. The Role of Dopamine and Its Dysfunction as a Consequence of Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016;2016:1-13.

Perez-Lloret S, Negre-Pages L, Damier P, Delval A, Derkinderen P, Destée A, *et al.* L-DOPA-induced dyskinesias, motor fluctuations and health-related quality of life: the COPARK survey. *European Journal of Neurology*. 2017;24:1532-1538.

Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL, *et al.* The Prevalence of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *Movement Disorders*. 2014;29(13):1583-1590.

Purves-Tyson TD, Owens SJ, Rothmond DA, Halliday GM, Double KL, Stevens J, *et al.* Putative presynaptic dopamine dysregulation in schizophrenia is supported by molecular evidence from post-mortem human midbrain. *Translational Psychiatry*. 2017;7:e1003.

Reith MEA, Blough BE, Hong WC, Jones KT, Schmitt KC, Baumann MH, *et al.* Behavioral, biological, and chemical perspectives on atypical agents targeting the dopamine transporter. *Drug Alcohol Depend*. 2015;1:1-19.

Rossi A, Berger K, Chen H, Leslie D, Mailman RB, Huang X, *et al.* Projection of the prevalence of Parkinson's disease in coming decades: revisited. *Mov Disord*. 2018;33(1):156-159.

Schmitt KC, Rothman RB, Reith MEA. Nonclassical Pharmacology of the Dopamine Transporter: Atypical Inhibitors, Allosteric Modulators, and Partial Substrates. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013;346:2-10.

Sekiguchi H, Pavey G, Dean B. Altered levels of dopamine transporter in the frontal pole and dorsal striatum in schizophrenia. *npj Schizophr*. 2019;5(20):1-8.

Shoykhet M, Clark RSB. Structure, Function, and Development of the Nervous System. *Pediatric Critical Care*, 4^a ed., 2011.

Stahl SM. Mechanism of action of vesicular monoamine transporter 2 (VMAT2) inhibitors in tardive dyskinesia: reducing dopamine leads to less “go” and more “stop” from the motor striatum for robust therapeutic effects. *CNS Spectrums*. 2018;23:1-6.

Stepnicki P, Kondej M, Kaczor AA. Current Concepts and Treatments of Schizophrenia. *Molecules*. 2018;23(2087):1-29.

Storebø OJ, Pedersen N, Ramstad E, Kielsholm ML, Nielson SS, Krogh HB, *et al.* Methylphenidate for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents – assessment of adverse events in non-randomised studies. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018, 5.

Tandon R, Nasrallah HA, Keshavan MS. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophrenia Research*. 2009;110:1-23.

Thapar A, Cooper M. Attention deficit hyperactivity disorder. *Lancet*. 2016;387:1240-1250.

Thomas B, Beal MF. Parkinson's disease. *Human Molecular Genetics*. 2007;16(2):R183-R194.

Tunstall BJ, Ho CP, Cao J, Vendruscolo JCM, Schmeichel BE, Slack RD, *et al.* Atypical dopamine transporter inhibitors attenuate compulsive-like methamphetamine self-administration in rats. *Neuropharmacology*. 2018;131:96-103.

United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report: 2 – Drug use and health consequences. Vienna: United Nations publication; 2020. 49 p.

United Nations Office on Drugs and Crime. World Drug Report: 5 – Socioeconomic characteristics and drug use disorders. Vienna: United Nations publication; 2020. 33 p.

Vaughan RA, Foster JD. Mechanisms of dopamine transporter regulation in normal and disease states. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34(9):1-16.

Voon V, Napier TC, Frank MJ, Faure VS, Sgambato-Faure V, Grace AA, *et al.* Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update. *Lancet Neurol*. 2017;16:238-250.

Wang KH, Penmatsa A, Gouaux E. Neurotransmitter and psychostimulant recognition by the dopamine transporter. *Nature*. 2015;521(7552):322-327.

Wang S, Che T, Levit A, Shoichet BK, Wacker D, Roth BL, *et al.* Structure of the D2 dopamine receptor bound to the atypical antipsychotic drug risperidone. *Nature*. 2018;8:269-273.

Wasko MJ, Madura JD, Hong WC, Katz JL, Surratt CK. *In silico* Molecular Dynamics Analysis of Dopamine Transporter Conformational Preference as a Function of Occupancy with Inhibitors of Low Abuse Potential. *The FASEB Journal*. 2018; 31:1062,7-1062,7.

Wei X, Ma T, Cheng Y, Huang CCY, Wang X, Lu J, *et al.* Dopamine D1 or D2 receptor-expressing neurons in the central nervous system. *Addict Biol*. 2019;23(2):569-584.

WHO – World Health Organization. Schizophrenia. WHO; 2019.

Wu J, Lim E, Nadkarni N, Tan E, Kumar PM. The impact of levodopa therapy-induced complications on quality of life in Parkinson's disease patients in Singapore. *Scientific Reports*. 2019;9(9248):1-6.

Zhou Y, Cao C, He L, Wang X, Zhang XC. Crystal structure of dopamine receptor D4 bound to the subtype selective ligand, L745870. *eLife*. 2019;8:1-15.

Zou M, Cao J, Abramyan AM, Kopajtic T, Zanettini C, Guthrie DA, *et al.* Structure–Activity Relationship Studies on a Series of 3 α -[Bis(4-fluorophenyl)methoxy]tropanes and 3 α -[Bis(4-fluorophenyl)methylamino]tropanes As Novel Atypical Dopamine Transporter (DAT) Inhibitors for the Treatment of Cocaine Use Disorders. *J. Med. Chem*. 2017;60(24):10172-10187.