

NEUROMODULAÇÃO MONOAMINÉRGICA SOBRE O COMPORTAMENTO MOTIVADO

MONOAMINERGIC NEUROMODULATION ON MOTIVATED BEHAVIOR

MARIA LÍVIA FERNANDES NETO¹, JOÃO PEDRO DONADON FERNANDES ALMEIDA¹, MARIANA CARRASCO NETO², ANA PAULA CARRASCO NETO³, ANA LAURA CARRASCO NETO⁴, GIOVANA NETO BAUER⁵, MARA AMÉLIA NETO BAUER⁶, ANTÔNIO MARCOS DOS ANJOS NETO⁷, MARIO DOS ANJOS NETO FILHO⁸

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de graduação em Medicina da Universidade Anhembi Morumbi; 2. Acadêmica do curso de graduação do curso de graduação em Medicina do Centro Universitário Ingá – UNINGÁ; 3. Médica, graduada pelo Centro Universitário Ingá – UNINGÁ; 4. Médica, Residente do PRM em Medicina da Família e Comunidade da Universidade Estadual de Maringá - UEM; 5. Médica graduada pela Universidade Nove de Julho - Bauru, Residente do PRM em Medicina da Família e Comunidade da Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA; 6. Psicóloga, graduada pelo Centro Universitário UNIFADAP; 7. Médico, graduado pela Faculdade de Medicina de Marília – FAMEMA, Urologista, membro da Sociedade Brasileira de Urologia; 8. Farmacêutico-Bioquímico, graduado pela Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – FCFRP-USP; Mestre e Doutor em Farmacologia pelo Programa de Pós-Graduação do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – FMRP-USP.

* Rua Padre Anchieta, 153, zona 1, Cianorte, Paraná, Brasil. CEP: 87200-073. drmarionetof@gmail.com

Recebido em 06/01/2026. Aceito para publicação em 26/02/2026

RESUMO

A motivação constitui um processo complexo que envolve ativação, direção e persistência do comportamento orientado a metas, não podendo ser reduzida a um único mecanismo neuroquímico. O presente estudo teve como objetivo evidenciar o papel das monoaminas dopamina, noradrenalina e serotonina na neuromodulação do comportamento motivado, por meio de revisão integrativa da literatura. Evidências indicam que a dopamina participa da aprendizagem por reforço e da atribuição de valor de incentivo às metas, especialmente por meio do sinal de erro de previsão de recompensa, influenciando decisões baseadas em custo-benefício. A noradrenalina está relacionada à mobilização de recursos físicos e cognitivos necessários para a execução de ações, modulando o esforço e o desempenho diante de desafios. A serotonina, por sua vez, associa-se à regulação do humor, do controle inibitório e da sensibilidade aos custos da ação e do atraso, podendo reduzir o custo subjetivo do esforço. A integração funcional desses sistemas monoaminérgicos contribui para compreender, do ponto de vista neuroquímico, tanto alterações motivacionais observadas em transtornos psiquiátricos quanto variações adaptativas do comportamento em contextos cotidianos e profissionais, contribuindo para elaboração de estratégias terapêuticas que possam modular a liberação das monoaminas no Sistema Nervoso Central.

PALAVRAS-CHAVE: motivação; dopamina; noradrenalina; serotonina; neuromodulação.

ABSTRACT

Motivation constitutes a complex process involving activation, direction, and persistence of goal-directed behavior and cannot be reduced to a single neurochemical mechanism. The present study aimed to highlight the role of the monoamines dopamine, noradrenaline, and serotonin in the neuromodulation of motivated behavior through an integrative literature

review. Evidence indicates that dopamine is involved in reinforcement learning and in assigning incentive value to goals, particularly through reward prediction error signaling, thereby influencing cost-benefit-based decisions. Noradrenaline is associated with the mobilization of physical and cognitive resources required for action execution, modulating effort and performance in the face of challenges. Serotonin, in turn, is linked to the regulation of mood, inhibitory control, and sensitivity to action and delay costs, potentially reducing the subjective cost of effort. The functional integration of these monoaminergic systems contributes to understanding, through neurochemistry, both motivational changes observed in psychiatric disorders and adaptive variations in behavior in everyday and professional contexts, contributing to the development of therapeutic strategies that can modulate the release of monoamines in the Central Nervous System.

KEYWORDS: motivation; dopamine; noradrenaline; serotonin; neuromodulation.

1. INTRODUÇÃO

O que é motivação?

Para compreensão da ação dos neurotransmissores monoaminérgica - Dopamina (DA), Noradrenalina (NA) e Serotonina (SE) – relacionada à neuromodulação do comportamento motivado sem reduzir a complexidade do comportamento do indivíduo às moléculas e interações químicas e bioquímicas, será necessário explorar, ainda que de forma tangencial, o que seria a motivação, sua relação com o ambiente e com as características de cada indivíduo.

Podemos dizer em linhas gerais que o

comportamento motivado se relaciona com um objetivo definido pelo indivíduo, cujo esforço ou estratégia para o seu atingimento trará a sensação de bem-estar e recompensa com seu êxito, energizando o seu comportamento em busca de novas conquistas que retroalimentam o comportamento motivado¹.

Por certo, esta definição não leva em consideração toda complexidade relacionada à constituição do indivíduo e o comportamento expresso, que perpassa por sua constituição genética, sexo, idade, condição de saúde, sono ou sua privação, interações sociais, percepção do indivíduo sobre o seu meio social, e quão favorável ou desfavorável esse ambiente é para que o comportamento motivado seja observado, entre outros fatores^{2,3,4}. É importante destacar também que uma definição simplificada para expressar o comportamento motivado também não considera transtornos relacionados à motivação, sejam eles causados pelo déficit patológicos observados na esquizofrenia e nos transtornos afetivos, ou ainda pelos excessos que podem se relacionar com vícios^{5,6}.

O que motiva uma pessoa, não necessariamente é o que motiva a outra! Por isso, seria muito difícil estabelecer uma escala de valores para expressar a relação dos custos e benefícios relacionados ao comportamento motivado, pois os valores de todos os custos e benefícios precisam considerar o estado fisiológico atual do indivíduo, bem como as condições atuais do ambiente circundante; e, como sabemos, estas variáveis são muito específicas quando se analisa o comportamento motivado de alguém num dado ambiente¹.

Usualmente podemos supor que o “indutor da motivação” está temporalmente distante do momento em que são alcançados. Porém, a sensação de motivação ou sua interrupção ocorre em múltiplos níveis de controle relacionados à essência de cada indivíduo e do meio social em que está inserido, como visto acima.

Para além de toda a complexidade relacionada à constituição do indivíduo acima exposta, destacamos a neuromodulação exercida pelos neurotransmissores monoaminérgicos, relacionados à percepção dos estímulos e suas respectivas respostas que modulam o comportamento.

A despeito dos inúmeros fatores internos, do indivíduo, e dos externos, relacionados ao contexto social, podemos afirmar que a neurotransmissão dopaminérgica, noradrenérgica e serotoninérgica desempenham importante regulação no cérebro de um indivíduo motivado ou nos quadros clínicos e comportamentos observados nos transtornos que podem modular a motivação.

Assim, o presente estudo objetiva evidenciar a neuromodulação exercida pelas monoaminas Dopamina, Noradrenalina e Serotonina sobre o comportamento motivado de um indivíduo.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Para o desenvolvimento desta revisão integrativa as

seguintes etapas foram seguidas: 1) identificação da questão norteadora, seguida pela busca dos descritores ou palavras-chaves; 2) determinação dos critérios de inclusão ou exclusão da pesquisa em bases de dados online; 3) categorização dos estudos, resumizando e organizando as informações relevantes; 4) avaliação dos estudos pela análise crítica dos dados extraídos; 5) discussão e interpretação dos resultados examinados.

No presente estudo a questão norteadora da revisão integrativa foi: *qual o papel da Dopamina, Noradrenalina e Serotonina, enquanto neuromoduladores monoaminérgicos, no comportamento motivado?*

Foram consultadas as bases do PubMed (*National Center for Biotechnology Information - NCBI, U.S. National Library of Medicine*), incluindo-se os estudos que abordaram a temática, publicados desde 1943 até 2024 independentemente do idioma de publicação. Foram utilizados os seguintes descritores controlados para a busca e utilizados como palavras-chave: motivação; dopamina; noradrenalina; serotonina; neuromodulação.

O critério de inclusão foi relacionado à aderência do conteúdo das obras avaliadas em relação à proposta de revisão do presente estudo. Foram excluídos os estudos que, embora relacionados com os descritores não contribuíam para o entendimento do papel neuromodulador das monomanias estudadas.

3. DESENVOLVIMENTO

Um princípio geral da neurociência comportamental moderna é que nenhum sistema de neurotransmissores isolado medeia um processo comportamental⁷.

Apesar dessa premissa, a compreensão preliminar do papel de cada neurotransmissor precisa ser inicialmente visualizada de forma isolada, para que a limitação das respostas esperadas possam nos dar conta de que os neurotransmissores possuem uma refinada e complexa ação em conjunto, de modo que o entendimento do efeito deles em conjunto passa pelo entendimento de cada um deles isoladamente, isto é: para que um dia seja possível o entendimento do que venha a ser uma completa integração funcional desses sistemas monoaminérgicos, precisamos compreender suas multifaces modulatórias ainda individualmente.

Neuromoduladores monoaminérgicos e o comportamento motivado

Dopamina (DA): muito se aprendeu sobre o papel da dopamina na aprendizagem por reforço e seu impacto no comportamento motivado a partir de manipulações experimentais do sistema dopaminérgico em roedores¹, bem como na aprendizagem do que é bom e ruim no mundo e na escolha de ações para obter aquilo que se acredita ser “bom” e evitar o “ruim”⁸. Contudo, a liberação de DA não é necessária para todas as formas de aprendizagem por recompensa e pode nem sempre ser “agradável” no sentido de causar prazer; mas é fundamental para fazer com que os objetivos se tornem “desejáveis” no sentido de motivar

ações para alcançá-los^{9,10}.

Os neurônios dopaminérgicos do mesencéfalo ventral, localizados na substância negra pars compacta (SNc) e na área tegmental ventral (ATV) parecer ser as principais fontes de DA no córtex cerebral e na maioria das áreas subcorticais⁸.

Esses neurônios transmitem a DA de dois modos: "tônico" e "fásico"^{11,12}.

- **Tônico (sustentado):** os neurônios dopaminérgicos mantêm um nível basal constante de DA nas estruturas neurais subsequentes, o que é vital para o funcionamento normal dos circuitos neurais¹³.

- **Fásico (transitório):** os neurônios DA aumentam ou diminuem drasticamente suas taxas de disparo por 100 a 500 milissegundos, causando grandes mudanças nas concentrações de DA em estruturas a jusante que duram vários segundos^{13,14}. Essas modificações são causadas por diversos tipos de recompensas e estímulos sensoriais relacionados à recompensa¹⁴, modulando o controle motivacional, incluindo suas funções como sinal de ensino que fundamenta a aprendizagem por reforço^{15,16}, como sinal de incentivo que promove a busca imediata por recompensa⁹ e em última análise para estabelecer memórias de associações entre estímulos e recompensas¹⁷.

No aprendizado por reforço, acredita-se que a DA ajusta a força das conexões sinápticas entre os neurônios, exercendo uma forte influência na plasticidade sináptica em diversas regiões cerebrais^{18,19,20,21,22}.

Assim, acredita-se que se a célula A ativa a célula B, e a célula B provoca uma ação comportamental que resulta em uma recompensa, então a DA seria liberada e a conexão A→B seria reforçada^{14,23}, permitindo que o organismo aprendesse a escolha ideal de ações para obter recompensas, dada a experiência suficiente por meio de tentativas e erros.

Contudo, além de seus efeitos na plasticidade sináptica de longo prazo, a DA também pode exercer controle imediato sobre os circuitos neurais, modulando a atividade de disparo neuronal e as conexões sinápticas entre os neurônios^{24,25}, em alguns casos de forma a promover ações imediatas de busca por recompensa²⁶.

Aprofundando um pouco mais no estudo das respostas dos neurônios DA, a análise de estudos pioneiros, como o de Wolfram Schultz mostraram que essas respostas dos neurônios DA não são desencadeadas pelo consumo da recompensa *em si*, mas assemelham-se a um "erro de previsão de recompensa", relatando a diferença entre a recompensa recebida e a recompensa que foi prevista¹⁵:

- Recompensa maior do que a prevista leva os neurônios DA à forte excitação (erro de previsão positivo);

- Recompensa menor do que a prevista ou não ocorrer no momento previsto leva os neurônios DA à inibição fásica (erro de previsão negativo);

- Recompensa sinalizada com antecedência, de modo que seu valor seja totalmente previsível levam os

neurônios DA apresentam pouca ou nenhuma resposta (erro de previsão zero).

Tais observações permitiram a realização de uma grande variedade de experimentos para demonstrar que os sinais de DA representam previsões de recompensa de uma maneira que corresponde de perto às preferências comportamentais:

- Preferência por grandes recompensas em relação a pequenas²⁷;

- Recompensas prováveis em relação a improváveis^{28,29,30};

- Recompensas imediatas em relação a recompensas tardias^{31,32,33};

A alta ativação de receptores de DA promove a potencialização de sinapses córtico-estriatais na via direta³⁴ e o aprendizado a partir de resultados positivos^{35,36}, enquanto o bloqueio de receptores dopaminérgicos D1 estriatais prejudica seletivamente os movimentos em direção a alvos recompensados³⁷.

De maneira análoga, a baixa ativação dos receptores de DA promove a potencialização das sinapses córtico-estriatais na via indireta³⁴ e a aprendizagem a partir de resultados negativos^{35,36}, enquanto o bloqueio dos receptores dopaminérgicos D2 estriatais suprime seletivamente os movimentos em direção a alvos não recompensados³⁷.

Essa divisão das funções dos receptores D1 e D2 no controle motivacional explica muitos dos efeitos dos genes relacionados à DA no comportamento humano^{38,39} e pode se estender além do estriado dorsal, visto que há evidências de uma divisão de trabalho semelhante no estriado ventral^{12,40}.

Além disso, é importante lembrar que a DA influencia o comportamento relacionado à recompensa atuando em diversas regiões cerebrais, incluindo o córtex pré-frontal⁴¹, o córtex rinal⁴², o hipocampo^{43,44} e a amígdala⁴⁵.

Porém, ainda hoje, infelizmente, pouco se sabe sobre quais eventos são considerados "importantes" para os diferentes organismos de modo que se ative a resposta DA. Por outro lado, devemos lembrar que as diferenças entre os organismos por suas preferências é o que mantém a estrutura da sociedade com cada indivíduo realizando diferentes papéis⁴⁶.

Noradrenalina (NA): se conceituarmos o esforço como uma variável computacional que captura a quantidade de recursos necessários para a ação, tanto ao fazer uma escolha (e usá-la como variável de decisão) quanto ao executar a ação (e usá-la como força motriz do comportamento), normalmente, no momento da decisão, tende-se a minimizar essa variável e a escolher a opção que exige menos esforço. No momento da ação, entretanto, o desempenho aumenta com a quantidade de recursos mobilizados⁴⁷.

Diversos estudos recentes sugeriram que o esforço (conforme acima conceituado) poderia depender da catecolamina denominada Noradrenalina (NA)^{48,49,50}.

Os neurônios noradrenérgicos do locus coeruleus (LC) são ativados sistematicamente pouco antes do início de uma ação custosa^{51,52}, e a magnitude dessa

ativação está relacionada ao nível de dificuldade da ação. De fato, nesse momento, a atividade dos neurônios do LC aumenta positivamente com os custos e negativamente com os níveis de recompensa, sugerindo que a ativação do LC está relacionada à mobilização de recursos necessários para superar essa dificuldade^{53,54,55}.

Em consonância com uma interpretação em termos de esforço físico, demonstrou-se recentemente um forte efeito da manipulação noradrenérgica na quantidade de força exercida em uma tarefa na qual a força não era instrumental⁵⁶. O que permanece incerto, no entanto, é até que ponto as manipulações noradrenérgicas afetariam o esforço, definido como uma única variável computacional que afeta tanto as escolhas quanto a produção de força.

Jahn *et al.* (2018)⁵⁶ demonstraram que a manipulação noradrenérgica não afetou as escolhas quando as opções eram caracterizadas por uma relação de troca entre o tamanho da recompensa e a duração do esquema de recompensa. Isso poderia ser interpretado como evidência contra o papel da NA no esforço (assumindo que a duração do esquema envolve esforço), mas como a duração do esquema tem um forte componente de atraso, ela pode afetar a decisão por meio de um processo de desconto por atraso puro e, portanto, deixar a relação entre NA e esforço em aberto.

Deve-se considerar ainda que as manipulações farmacológicas do sistema noradrenérgico afetam fortemente o desempenho em tarefas que exigem um alto nível de controle executivo^{57,58,59,60} ou mudança de foco atencional^{61,62,63}. Esses dados estão diretamente alinhados com a ação fundamental da NA nas funções executivas e seu substrato neural no córtex pré-frontal^{64,65,66}. Intuitivamente, esses dados poderiam ser interpretados em termos de “esforço mental”, com a intuição de que, nesse caso, o esforço afetaria a relação entre dificuldade e desempenho no domínio cognitivo, e não no físico.

Por fim, deve ser registrado que a atividade do LC está intimamente associada à excitação autonômica e à dilatação da pupila^{53,67,68}, que por sua vez está correlacionada tanto com o esforço físico quanto com o mental^{69,70,71}. Em quarto lugar, essa relação entre LC/NA e esforço também está em consonância com uma vasta literatura que demonstra o papel da NA na vigilância e na excitação, que constituem uma forma básica de mobilização de recursos e parecem estar relacionadas ao esforço^{72,73}.

Várias linhas de evidência convergem para apoiar a hipótese de que a NA desempenha um papel fundamental no esforço, mas não há evidências diretas.

Os estudos de Borderies *et al.* (2020)⁷⁴ apoiam fortemente o papel da NA no esforço, conceituado como um processo computacional que ajusta a quantidade de recursos mobilizados para a ação. Nesse contexto, a variável dependente da NA, isto é, o “esforço” afeta não apenas as escolhas, já que tende a evitar o gasto de recursos, mas também a produção da

ação, pois esse aumento de recursos no momento da ação impulsiona o desempenho.

Serotonina (SE): a SE é um neurotransmissor que modula funções ainda mais complexas: a SE é liberada na maioria das regiões cerebrais e afeta o comportamento de diversas maneiras, estando envolvida na regulação do humor, da ansiedade, da impulsividade e da aprendizagem.

Embora a maioria dos medicamentos classificados como Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) sejam os mais prescritos para o controle farmacológico dos episódios depressivos maiores⁷⁵, tendo como objetivo o aumento da concentração de SE; embora a falta de motivação, interesse ou prazer em atividades diárias sejam sintomas chave da depressão⁷⁶, ainda não está claro exatamente como a SE afeta a motivação. E, por incrível que pareça, mesmo considerada a larga aplicação clínica dos ISRS, o seu impacto no déficit de motivação (apatia) permanece bastante controverso^{77,78}.

Meyniel *et al.* (2016)⁷⁹ mostraram que em voluntários saudáveis o ISRS Escitalopram melhora o desempenho global e, consequentemente, o retorno em uma tarefa que envolve a compensação entre custo de esforço e benefício monetário. Tirando proveito da manipulação independente de custo e benefício, os autores avaliaram o modelo computacional que caracterizou o efeito do Escitalopram como uma diminuição específica do custo do esforço. Em suma, mais SE poderia aumentar a motivação reduzindo o custo percebido pelo paciente para se esforçar mais ou fazendo com que as pessoas valorizassem mais a recompensa. O modelo matemático dos resultados mostrou que o aumento da motivação no grupo que tomou antidepressivos (produzindo aumento da concentração de SE) foi mais consistente com a SE reduzindo o custo do esforço do que aumentando o valor atribuído à recompensa.

Outros estudos também relataram que os tratamentos com ISRS aumentam a motivação ou pelo menos a sensibilidade à recompensa^{80,81,82}.

Os diferentes achados em estudos mostrando o efeito positivo, neutro ou ainda negativo dos ISRS pode estar relacionada à dificuldade de conceituação do que seja a apatia, dada a sua complexidade, posto que a apatia é tipicamente definida como uma perda de ativação comportamental^{83,84}, que pode surgir de diferentes causas no nível cognitivo: ou pela sensibilidade diminuída à atratividade da recompensa ou, alternativamente, uma sensibilidade exacerbada ao custo da ação.

Outros pesquisadores sugeriram que a SE está implicada nos aspectos motores da produção da ação e nos processos de valoração que a motivam. Notavelmente, descobriu-se que a SE condiciona o controle de impulsos e a capacidade de inibição comportamental^{85,86} e promove a paciência para recompensas tardias^{87,88,89}. A SE também influencia os determinantes das ações, por exemplo, como os resultados positivos e negativos orientam a

aprendizagem em humanos^{90,91}, macacos⁹² e roedores⁹³. Diversas tentativas já foram feitas para capturar a função da SE em uma teoria computacional coerente. As ideias principais são que a SE:

- Regula o impacto dos custos da ação, como punições^{94,95} ou atraso^{88,94}; e
- Ajusta a propensão a ativar *versus* inibir a ação^{96,97}.

Os resultados de Meyniel *et al.* (2016)⁹⁸ apoiam a hipótese de que o custo pode ser um domínio funcional geral para a SE⁹⁶. Por exemplo, intervenções direcionadas à transmissão serotoninérgica durante paradigmas de aprendizagem probabilística e de reversão em roedores, macacos e humanos sugeriram que a serotonina impacta a sensibilidade ao *feedback* negativo, e não ao positivo^{57,86,92,93,99}.

Além disso, a SE pode controlar o custo do atraso na entrega de recompensas em roedores, de modo que uma maior taxa de disparo de neurônios serotoninérgicos se correlaciona com uma maior capacidade de esperar por recompensas maiores⁸⁸, sem afetar a sensibilidade à própria recompensa¹⁰⁰. Por outro lado, baixos níveis de SE, por exemplo, após depleção aguda de triptofano, podem exacerbar a sensibilidade ao custo da espera, o que poderia resultar em transtornos de controle de impulsos^{86,97,101}.

É possível ainda que a SE e a DA tenham papéis complementares na promoção da produção de ações (e no alívio da apatia): a primeira reduzindo o custo do esforço e a segunda aumentando o valor de incentivo das recompensas potenciais.

4. DISCUSSÃO

A motivação não deve ser compreendida como um fenômeno unitário ou reduzido a um único sistema neuroquímico, embora tenhamos evidenciado nesse estudo algumas das neuromodulações conhecidas das monoaminas aqui analisadas. Desde as formulações clássicas de Hull (1943)², Hebb (1955)³ e Duffy (1957)⁴, reconhece-se que o comportamento motivado envolve ativação, direção e persistência da ação.

A neurociência contemporânea amplia esse entendimento ao demonstrar que os sistemas monoaminérgicos — Dopamina (DA), Noradrenalina (NA) e Serotonina (SE) — participam de dimensões complementares da motivação, especialmente no que se refere à tomada de decisão baseada em esforço, à aprendizagem por reforço e à mobilização de recursos comportamentais.

No que concerne à ação da DA, evidências robustas indicam que sua função vai além da noção simplificada de “neurotransmissor do prazer”. Os estudos pioneiros de Schultz *et al.* (1997¹⁵, 1998¹⁴, 2007¹³) já demonstraram que a atividade dopaminérgica codifica o erro de previsão de recompensa, ou seja, a discrepância entre o resultado esperado e o obtido. Esse sinal exerce papel central na aprendizagem por reforço^{15,16}, modulando plasticidade sináptica em circuitos córtico-estriais^{18,19,34}.

A distinção proposta por Berridge & Robinson

(1998)⁹ entre “gostar” (hedonia) e “querer” (incentivo motivacional) reforça que a DA está mais associada ao valor de incentivo que energiza a ação do que ao prazer subjetivo propriamente dito. Tal concepção é consistente com evidências de que a DA influencia a escolha entre recompensas de diferentes magnitudes, probabilidades e atrasos^{27,28,31,33}.

Além disso, estudos indicam que a DA está envolvida tanto em contextos apetitivos quanto aversivos⁴⁶, afastando a visão dicotômica de que seu papel estaria restrito à recompensa positiva. A DA mesocorticolímbica, especialmente na via que conecta a área tegmental ventral (ATV) ao núcleo accumbens, participa da ativação comportamental e do esforço físico em tarefas instrumentais⁷. Alterações nesse sistema estão associadas a sintomas motivacionais em transtornos como esquizofrenia e depressão, nos quais se observa redução na disposição para investir esforço em recompensas de maior valor^{5,6}.

A NA, por sua vez, parece exercer papel crucial na variável “esforço” entendida como processo computacional que ajusta a quantidade de recursos mobilizados para a ação. Walton & Bouret (2019)⁴⁷ destacam que, no momento da decisão, há tendência à minimização do esforço, enquanto, na execução, o desempenho depende da mobilização efetiva de recursos. A atividade dos neurônios do locus coeruleus aumenta antes da execução de ações custosas e correlaciona-se com a dificuldade da tarefa^{51,74}, sugerindo que a NA regula a prontidão para enfrentar desafios.

Evidências adicionais mostram que manipulações noradrenérgicas afetam significativamente funções executivas e controle atencional²⁵, bem como estados de vigilância e excitação autonômica^{53,67,68,69}. Esses achados sustentam a hipótese de que a NA contribui tanto para o esforço físico quanto para o chamado “esforço mental”, especialmente em tarefas que exigem controle cognitivo elevado. Assim, a NA não apenas influencia a escolha de investir recursos, mas também a intensidade com que esses recursos são aplicados.

A SE apresenta funções ainda mais complexas e multifacetadas. Como visto, embora os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) sejam amplamente utilizados no tratamento da depressão^{75,76}, seu impacto específico sobre a motivação permanece controverso^{77,78}.

Estudos experimentais sugerem que a SE pode modular o custo percebido do esforço. Meyniel *et al.* (2016)⁹⁹ demonstraram que o Escitalopram melhorou o desempenho em tarefas que envolviam compensação entre custo de esforço e benefício monetário, sendo esse efeito mais compatível com a redução do custo subjetivo do esforço do que com aumento do valor atribuído à recompensa. Outras evidências indicam que a SE regula a sensibilidade ao *feedback* negativo^{86,90,92,93} e influencia o desconto por atraso, promovendo maior tolerância à espera por recompensas futuras⁸⁶.

Esses achados sugerem que a SE ajusta a propensão

a ativar ou inibir ações^{96,97}, participando do equilíbrio entre impulsividade e persistência. Em termos integrativos, pode-se propor que a DA aumenta o valor de incentivo das recompensas potenciais, enquanto a SE reduz o custo subjetivo associado ao esforço ou ao atraso, e a NA mobiliza os recursos necessários para a execução efetiva da ação.

A partir dessa integração, torna-se possível extrapolar, ainda que tangencialmente, para a compreensão de contextos de alta performance profissional. A literatura demonstra que decisões baseadas em esforço são centrais para a adaptação do organismo a ambientes complexos⁷. Assim, as atividades em ambientes organizacionais, que lidam com metas de longo prazo, desafios graduais e sistemas de *feedback* podem ser compreendidos à luz desses mecanismos neurobiológicos, seja para compreender o papel dessas monoaminas em indivíduos com desempenho aderentes à expectativa organizacional e social, seja para o possível direcionamento do olhar clínico para estratégias terapêuticas que possam buscar a modulação dessas monoaminas.

Entretanto, é fundamental evitar interpretações reducionistas ou deterministas. A motivação não decorre exclusivamente da atividade monoaminérgica, mas emerge da interação entre constituição genética, estado fisiológico, experiências prévias, contexto social e significado atribuído às metas¹, conforme anteriormente apresentado. A própria heterogeneidade observada em transtornos motivacionais^{5,6} demonstra que alterações em diferentes componentes do circuito podem produzir fenótipos comportamentais distintos.

Assim, a contribuição da neurociência para a compreensão da alta performance ou do comportamento social não reside na simplificação da motivação a “níveis de neurotransmissores”, mas na elucidação de princípios funcionais:

- Valorização ou não de metas;
- Avaliação de custos para uma ação;
- Mobilização de recursos para realizar uma ação;
- Regulação do impulso para realização de uma ação.

As pessoas têm múltiplos caminhos que levam a reforçadores que variam em quantidade e preferência, e enfrentam múltiplos desafios ou obstáculos para obter acesso a esses resultados positivos. Assim, as escolhas de custo/benefício são uma característica fundamental da sobrevivência associado às tomadas de decisões sobre como alocar seus recursos comportamentais limitados.

Compreender esses princípios permite interpretar o comportamento humano com maior precisão científica, evitando tanto o biologicismo simplista quanto explicações puramente subjetivas.

Em síntese, a motivação pode ser entendida como um processo dinâmico de integração entre valor, custo e energia comportamental, mediado por sistemas monoaminérgicos interdependentes.

Essa perspectiva amplia o entendimento do comportamento motivado, tanto em contextos clínicos

quanto profissionais e sociais, ao reconhecer que desempenho sustentável resulta do equilíbrio entre incentivo, esforço e regulação emocional.

5. CONCLUSÃO

A motivação deve ser compreendida como um processo dinâmico resultante da integração entre valor atribuído às metas, avaliação de custos e mobilização de recursos comportamentais. A literatura analisada demonstra que a DA, a NA e a SE exercem funções complementares nesse processo.

Alterações nesses sistemas estão associadas a transtornos caracterizados por prejuízo motivacional, como depressão e esquizofrenia, ou graus variáveis de interação social e desempenho profissional, evidenciando a relevância clínica da compreensão desses mecanismos.

A elucidação da atividade desses sistemas de neuroquímicos amplia a compreensão do comportamento motivado e oferece bases conceituais sólidas para futuras investigações, tanto no campo clínico quanto na análise do desempenho humano em ambientes sociais e profissionais.

6. REFERÊNCIAS

- [1]. Simpson EH, Balsam PD. The Behavioral Neuroscience of Motivation: An Overview of Concepts, Measures, and Translational Applications. *Curr Top Behav Neurosci.* 2016; 27:1-12. doi: 10.1007/7854_2015_402. PMID: 26602246; PMCID: PMC4864984.
- [2]. Hull, CL. Principles of behavior: an introduction to behavior theory. D. Appleton-century company; Oxford: 1943.
- [3]. Hebb DO. Drives and the C.N.S. (conceptual nervous system). *Psychol Rev.* 1955; 62:243–254. [PubMed: 14395368]
- [4]. Duffy E. The psychological significance of the concept of arousal or activation. *Psychol Rev.* 1957; 64:265–275. [PubMed: 13494613]
- [5]. Barch DM, Treadway MT, Schoen N. Effort, anhedonia, and function in schizophrenia: reduced effort allocation predicts a motivation and functional impairment. *J Abnorm Psychol.* 2014; 123:387–397. [PubMed: 24886012]
- [6]. Strauss GP, Horan WP, Kirkpatrick B, Fischer BA, Keller WR, Miski P, Buchanan RW, Green MF, Carpenter WT Jr. Deconstructing negative symptoms of schizophrenia: avolition-apathy and diminished expression clusters predict clinical presentation and functional outcome. *J Psychiatr Res.* 2013; 47:783–790. [PubMed: 23453820]
- [7]. Salamone J, Correa M. The Neurobiology of Motivational Aspects of Motivation: Exertion of Effort, Effort-Based Decision Making, and the Role of Dopamine. *Annu. Rev. Psychol.* 2024. 75:1–32
- [8]. Bjorklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. *Trends Neurosci.* 2007; 30:194–202. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.006.
- [9]. Berridge KC, Robinson TE. What is the role of dopamine in reward: hedonic impact, reward learning, or incentive salience? *Brain research.* 1998; 28:309–369. doi: 10.1016/s0165-0173(98)00019-8.

- [10]. Palmiter RD. Dopamine signaling in the dorsal striatum is essential for motivated behaviors: lessons from dopamine-deficient mice. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008; 1129:35–46. doi: 10.1196/annals.1417.003.
- [11]. Grace AA. Phasic versus tonic dopamine release and the modulation of dopamine system responsivity: a hypothesis for the etiology of schizophrenia. *Neuroscience*. 1991; 41:1–24. doi: 10.1016/0306-4522(91)90196-u.
- [12]. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. *Trends in neurosciences*. 2007; 30:220–227. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.003.
- [13]. Schultz W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual review of neuroscience*. 2007; 30:259–288. doi: 10.1146/annurev.neuro.28.061604.135722.
- [14]. Schultz W. Predictive reward signal of dopamine neurons. *J Neurophysiol*. 1998; 80:1–27. doi: 10.1152/jn.1998.80.1.1.
- [15]. Schultz W, Dayan P, Montague PR. A neural substrate of prediction and reward. *Science*. 1997; 275:1593–1599. doi: 10.1126/science.275.5306.1593.
- [16]. Wise RA. Forebrain substrates of reward and motivation. *The Journal of comparative neurology*. 2005; 493:115–121. doi: 10.1002/cne.20689.
- [17]. Dalley JW, Laane K, Theobald DE, Armstrong HC, Corlett PR, Chudasama Y, Robbins TW. Time-limited modulation of appetitive Pavlovian memory by D1 and NMDA receptors in the nucleus accumbens. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2005; 102:6189–6194. doi: 10.1073/pnas.0502080102.
- [18]. Surmeier DJ, Shen W, Day M, Gertler T, Chan S, Tian X, Plotkin JL. The role of dopamine in modulating the structure and function of striatal circuits. *Progress in brain research*. 2010; 183C:148–167. doi: 10.1016/S0079-6123(10)83008-0.
- [19]. Goto Y, Yang CR, Otani S. Functional and dysfunctional synaptic plasticity in prefrontal cortex: roles in psychiatric disorders. *Biological psychiatry*. 2010; 67:199–207. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.026.
- [20]. Molina-Luna K, Pekanovic A, Rohrich S, Hertler B, Schubring-Giese M, Rioult-Pedotti MS, Luft AR. Dopamine in motor cortex is necessary for skill learning and synaptic plasticity. *PLoS ONE*. 2009; 4:e7082. doi: 10.1371/journal.pone.0007082.
- [21]. Marowsky A, Yanagawa Y, Obata K, Vogt KE. A specialized subclass of interneurons mediates dopaminergic facilitation of amygdala function. *Neuron*. 2005; 48:1025–1037. doi: 10.1016/j.neuron.2005.10.029.
- [22]. Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron*. 2005; 46:703–713. doi: 10.1016/j.neuron.2005.05.002.
- [23]. Montague PR, Dayan P, Sejnowski TJ. A framework for mesencephalic dopamine systems based on predictive Hebbian learning. *J Neurosci*. 1996; 16:1936–1947. doi: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01936.1996.
- [24]. Surmeier DJ, Ding J, Day M, Wang Z, Shen W. D1 and D2 dopamine-receptor modulation of striatal glutamatergic signaling in striatal medium spiny neurons. *Trends in neurosciences*. 2007; 30:228–235. doi: 10.1016/j.tins.2007.03.008.
- [25]. Robbins TW, Arnsten AF. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annual review of neuroscience*. 2009; 32:267–287. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135535.
- [26]. Frank MJ. Dynamic dopamine modulation in the basal ganglia: a neurocomputational account of cognitive deficits in medicated and nonmedicated Parkinsonism. *Journal of cognitive neuroscience*. 2005; 17:51–72. doi: 10.1162/0898929052880093.
- [27]. Tobler PN, Fiorillo CD, Schultz W. Adaptive coding of reward value by dopamine neurons. *Science*. 2005; 307:1642–1645. doi: 10.1126/science.1105370.
- [28]. Fiorillo CD, Tobler PN, Schultz W. Discrete coding of reward probability and uncertainty by dopamine neurons. *Science*. 2003; 299:1898–1902. doi: 10.1126/science.1077349.
- [29]. Satoh T, Nakai S, Sato T, Kimura M. Correlated coding of motivation and outcome of decision by dopamine neurons. *J Neurosci*. 2003; 23:9913–9923. doi: 10.1523/JNEUROSCI.23-30-09913.2003.
- [30]. Morris G, Arkadir D, Nevet A, Vaadia E, Bergman H. Coincident but distinct messages of midbrain dopamine and striatal tonically active neurons. *Neuron*. 2004; 43:133–143. doi: 10.1016/j.neuron.2004.06.012.
- [31]. Roesch MR, Calu DJ, Schoenbaum G. Dopamine neurons encode the better option in rats deciding between differently delayed or sized rewards. *Nat Neurosci*. 2007; 10:1615–1624. doi: 10.1038/nn2013.
- [32]. Fiorillo CD, Newsome WT, Schultz W. The temporal precision of reward prediction in dopamine neurons. *Nat Neurosci*. 2008; 11:966–973. doi: 10.1038/nn.2159.
- [33]. Kobayashi S, Schultz W. Influence of reward delays on responses of dopamine neurons. *J Neurosci*. 2008; 28:7837–7846. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1600-08.2008.
- [34]. Shen W, Flajolet M, Greengard P, Surmeier DJ. Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science*. 2008; 321:848–851. doi: 10.1126/science.1160575.
- [35]. Frank MJ, Seeberger LC, O'Reilly RC. By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science*. 2004; 306:1940–1943. doi: 10.1126/science.1102941.
- [36]. Voon V, Pessiglione M, Brezing C, Gallea C, Fernandez HH, Dolan RJ, Hallett M. Mechanisms underlying dopamine-mediated reward bias in compulsive behaviors. *Neuron*. 2010; 65:135–142. doi: 10.1016/j.neuron.2009.12.027.
- [37]. Nakamura K, Hikosaka O. Role of dopamine in the primate caudate nucleus in reward modulation of saccades. *J Neurosci*. 2006; 26:5360–5369. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4853-05.2006.
- [38]. Ullsperger M. Genetic association studies of performance monitoring and learning from feedback: The role of dopamine and serotonin. *Neuroscience and biobehavioral reviews*. 2010; 34:649–659. doi: 10.1016/j.neubiorev.2009.06.009.
- [39]. Frank MJ, Fossella JA. Neurogenetics and pharmacology of learning, motivation, and cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2010. doi: 10.1038/npp.2010.96.
- [40]. Lobo MK, Covington HE, 3rd, Chaudhury D, Friedman AK, Sun H, Damez-Werno D, Dietz DM, Zaman S, Koo JW, Kennedy PJ, et al. Cell Type Specific Loss of BDNF Signaling Mimics Optogenetic Control of

- Cocaine Reward. *Science*. 2010; 330:385–390. doi: 10.1126/science.1188472.
- [41]. Hitchcott PK, Quinn JJ, Taylor JR. Bidirectional modulation of goal-directed actions by prefrontal cortical dopamine. *Cereb Cortex*. 2007; 17:2820–2827. doi: 10.1093/cercor/bhm010.
- [42]. Liu Z, Richmond BJ, Murray EA, Saunders RC, Steenrod S, Stubblefield BK, Montague DM, Ginns EI. DNA targeting of rhinal cortex D2 receptor protein reversibly blocks learning of cues that predict reward. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004; 101:12336–12341. doi: 10.1073/pnas.0403639101.
- [43]. Packard MG, White NM. Dissociation of hippocampus and caudate nucleus memory systems by posttraining intracerebral injection of dopamine agonists. *Behavioral neuroscience*. 1991; 105:295–306. doi: 10.1037//0735-7044.105.2.295.
- [44]. Grecksch G, Matties H. The role of dopaminergic mechanisms in the rat hippocampus for the consolidation in a brightness discrimination. *Psychopharmacology (Berl)* 1981; 75:165–168. doi: 10.1007/BF00432180.
- [45]. Phillips GD, Salussolia E, Hitchcott PK. Role of the mesoamygdaloid dopamine projection in emotional learning. *Psychopharmacology*. 2010. doi: 10.1007/s00213-010-1813-z.
- [46]. Bromberg-Martin ES, Matsumoto M, Hikosaka O. Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. *Neuron*. 2010 Dec 9;68(5):815–34. doi: 10.1016/j.neuron.2010.11.022.
- [47]. Walton ME, Bouret S. Qual é a relação entre dopamina e esforço? *Trends Neurosci*. 2019. 1 de fevereiro;42(2):79–91. Doi: 10.1016/j.tins.2018.10.001.
- [48]. Ventura R, Latagliata EC, Morrone C, La Mela I, Puglisi-Allegra S. Prefrontal Norepinephrine Determines Attribution of “High” Motivational Salience. *PLoS ONE*. 2008. August 22;3(8).
- [49]. Bouret S, Ravel S, Richmond BJ. Complementary neural correlates of motivation in dopaminergic and noradrenergic neurons of monkeys. *Front Behav Neurosci*. 2012. July 17;6:40. Doi: 10.3389/fnbeh.2012.00040.
- [50]. Zénon A, Sidibé M, Olivier E. Pupil size variations correlate with physical effort perception. *Front Behav Neurosci*. 2014. August 25;8:286. Doi: 10.3389/fnbeh.2014.00286.
- [51]. Bouret S, Sara SJ. Expectation of reward, attentional orientation, and interaction between the locus coeruleus and the medial frontal cortex during learning. *Eur J Neurosci*. 2004;20(3):791–802. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2004.03526.x
- [52]. Rajkowski J, Majczynski H, Clayton E, Aston-Jones G. The activation of neurons in the locus coeruleus in monkeys varies with the difficulty and performance in a target detection task. *J Neurophysiol*. 2004;92(1):361–71. Doi: 10.1152/jn.00673.2003.
- [53]. Varazzani C, San-Galli A, Gilardeau S, Bouret S. Noradrenaline and dopamine neurons in the reward/effort trade-off: a direct electrophysiological comparison in behaving monkeys. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2015. May 20;35(20):7866–77.
- [54]. Bouret S, Richmond BJ. Relation of Locus Coeruleus Neurons in Monkeys to Pavlovian and Operant Behaviors. *J Neurophysiol*. 2009. Feb;101(2):898–911. Doi: 10.1152/jn.91048.2008.
- [55]. Bouret S, Richmond BJ. Sensitivity of Locus Ceruleus Neurons to Reward Value for Goal-Directed Actions. *J Neurosci*. 2015. March 4;35(9):4005–14. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.4553-14.2015.
- [56]. Jahn CI, Gilardeau S, Varazzani C, Blain B, Sallet J, Walton ME, et al. Dual contributions of noradrenaline to behavioural flexibility and motivation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018. July 11.
- [57]. Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science*. 2006. February 10;311(5762):861–3. doi: 10.1126/science.1121218.
- [58]. Eagle DM, Bari A, Robbins TW. The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. August 1;199(3):439–56.
- [59]. Chamberlain SR, Hampshire A, Müller U, Rubia K, Del Campo N, Craig K, et al. Atomoxetine modulates right inferior frontal activation during inhibitory control: a pharmacological functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2009. April 1;65(7):550–5. doi: 10.1016/j.biopsych.2008.10.014.
- [60]. Reynaud AJ, Froesel M, Guedj C, Ben Hadj Hassen S, Cléry J, Meunier M, et al. Atomoxetine improves attentional orienting in a predictive context. *Neuropharmacology*. 2019. May 15;150:59–69. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.03.012.
- [61]. Dalley JW, McGaughy J, O’Connell MT, Cardinal RN, Levita L, Robbins TW. Distinct changes in cortical acetylcholine and noradrenaline efflux during contingent and noncontingent performance of a visual attentional task. *J Neurosci*. 2001;21(13):4908–14. doi: 10.1523/JNEUROSCI.21-13-04908.2001.
- [62]. Tait DS, Brown VJ, Farovik A, Theobald DE, Dalley JW, Robbins TW. Lesions of the dorsal noradrenergic bundle impair attentional set-shifting in the rat. *Eur J Neurosci*. 2007. June;25(12):3719–24. Doi: 10.1111/j.1460-9568.2007.05612.x
- [63]. McGaughy J, Ross RS, Eichenbaum H. Noradrenergic, but not cholinergic, deafferentation of prefrontal cortex impairs attentional set-shifting. *Neuroscience*. 2008. April 22;153(1):63–71. Doi: 10.1016/j.neuroscience.2008.01.064
- [64]. Arnsten AF. Through the looking glass: differential noradrenergic modulation of prefrontal cortical function. *Neural Plast*. 2000;7(1–2):133–46. Doi: 10.1155/NP.2000.133
- [65]. Robbins TW, Arnsten AF. The neuropsychopharmacology of fronto-executive function: monoaminergic modulation. *Annu Rev Neurosci*. 2009; 32:267–87. Doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135535
- [66]. Spencer RC, Berridge CW. Receptor and circuit mechanisms underlying differential procognitive actions of psychostimulants. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2019. September;44(10):1820–1827.
- [67]. Abercrombie ED, Jacobs BL. Single-unit response of noradrenergic neurons in the locus coeruleus of freely moving cats. I. Acutely presented stressful and nonstressful stimuli. *J Neurosci*. 1987;7(9):2837–43. Doi: 10.1523/JNEUROSCI.07-09-02837.1987
- [68]. Joshi S, Li Y, Kalwani RM, Gold JI. Relationships between Pupil Diameter and Neuronal Activity in the

- Locus Coeruleus, Colliculi, and Cingulate Cortex. *Neuron*. 2016. January 6;89(1):221–34. Doi: 10.1016/j.neuron.2015.11.028
- [69]. Kahneman D, Beatty J. Pupil diameter and load on memory. *Science*. 1966;154(3756):1583–5. Doi: 10.1126/science.154.3756.1583
- [70]. Alnæs D, Markus Handal Sneve, Espeseth T, Endestad T, Pavert SHP van de, Laeng B. Pupil size signals mental effort deployed during multiple object tracking and predicts brain activity in the dorsal attention network and the locus coeruleus. *J Vis*. 2014. April 1;14(4):1–1. Doi: 10.1167/14.4.1
- [71]. Aston-Jones G, Rajkowski J, Kubiak P, Valentino RJ, Shipley MT. Role of the locus coeruleus in emotional activation In: *Progress in brain research*. Elsevier; 1996; p. 379–402.
- [72]. Berridge CW, Waterhouse BD. The locus coeruleus–noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Res Rev*. 2003. April 1;42(1):33–84. Doi: 10.1016/s0165-0173(03)00143-7
- [73]. Berridge CW, Arnsten AF. Psychostimulants and motivated behavior: arousal and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37(9):1976–84.
- [74]. Borderies N, Bornert P, Gilardeau S, Bouret S. Pharmacological evidence for the implication of noradrenaline in effort. *PLoS Biol*. 2020 Oct 12;18(10):e3000793. doi: 10.1371/journal.pbio.3000793.
- [75]. Bauer M, Monz BU, Montejo AL, Quail D, Dantchev N, Demyttenaere K, Garcia-Cebrian A, Grassi L, Perahia DG, Reed C, Tylee A. Prescribing patterns of antidepressants in Europe: results from the Factors Influencing Depression Endpoints Research (FINDER) study. *European Psychiatry*. 2008; 23:66–73. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.11.001.
- [76]. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* American Psychiatric Pub; 2013.
- [77]. Papakostas GI, Nutt DJ, Hallett LA, Tucker VL, Krishen A, Fava M. Resolution of sleepiness and fatigue in major depressive disorder: A comparison of bupropion and the selective serotonin reuptake inhibitors. *Biological Psychiatry*. 2006; 60:1350–1355. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.06.015.
- [78]. Weber M, Talmon S, Schulze I, Boeddinghaus C, Gross G, Schoemaker H, Wicke KM. Running wheel activity is sensitive to acute treatment with selective inhibitors for either serotonin or norepinephrine reuptake. *Psychopharmacology*. 2009; 203:753–762. doi: 10.1007/s00213-008-1420-4.
- [79]. Meyniel F, Goodwin GM, Deakin JW, Klinge C, MacFadyen C, Milligan H, Mullings E, Pessiglione M, Gaillard R. A specific role for serotonin in overcoming effort cost. *Elife*. 2016 Nov 8; 5:e17282. doi: 10.7554/eLife.17282.
- [80]. Tang TZ, DeRubeis RJ, Hollon SD, Amsterdam J, Shelton R, Schalet B. A placebo-controlled test of the effects of paroxetine and cognitive therapy on personality risk factors in depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2009; 66:1322–1330. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2009.166.
- [81]. Stoy M, Schlagenhaut F, Sterzer P, Bermpohl F, Hägele C, Suchotzki K, Schmack K, Wrase J, Ricken R, Knutson B, Adli M, Bauer M, Heinz A, Ströhle A. Hyporeactivity of ventral striatum towards incentive stimuli in unmedicated depressed patients normalizes after treatment with escitalopram. *Journal of Psychopharmacology*. 2012; 26:677–688. doi: 10.1177/0269881111416686.
- [82]. Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Klimstra SA, Hoptman MJ, Alexopoulos GS. Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *Journal of Affective Disorders*. 2014; 166:179–186. doi: 10.1016/j.jad.2014.05.008.
- [83]. Cléry-Melin ML, Schmidt L, Lafargue G, Baup N, Fossati P, Pessiglione M. Why don't you try harder? An investigation of effort production in major depression. *PLoS One*. 2011; 6:e17282. doi: 10.1371/journal.pone.0023178.
- [84]. Treadway MT, Bossaller NA, Shelton RC, Zald DH. Effort-based decision-making in major depressive disorder: a translational model of motivational anhedonia. *Journal of Abnormal Psychology*. 2012; 121:553–558. doi: 10.1037/a0028813.
- [85]. Warden MR, Selimbeyoglu A, Mirzabekov JJ, Lo M, Thompson KR, Kim SY, Adhikari A, Tye KM, Frank LM, Deisseroth K. A prefrontal cortex-brainstem neuronal projection that controls response to behavioural challenge. *Nature*. 2012; 492:428–432. doi: 10.1038/nature11617.
- [86]. Crockett MJ, Clark L, Robbins TW. Reconciling the role of serotonin in behavioral inhibition and aversion: acute tryptophan depletion abolishes punishment-induced inhibition in humans. *Journal of Neuroscience*. 2009; 29:11993–11999. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2513-09.2009.
- [87]. Schweighofer N, Bertin M, Shishida K, Okamoto Y, Tanaka SC, Yamawaki S, Doya K. Low-serotonin levels increase delayed reward discounting in humans. *Journal of Neuroscience*. 2008; 28:4528–4532. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4982-07.2008.
- [88]. Miyazaki KW, Miyazaki K, Tanaka KF, Yamanaka A, Takahashi A, Tabuchi S, Doya K. Optogenetic activation of dorsal raphe serotonin neurons enhances patience for future rewards. *Current Biology*. 2014; 24:2033–2040. doi: 10.1016/j.cub.2014.07.041.
- [89]. Worbe Y, Savulich G, Voon V, Fernandez-Egea E, Robbins TW. Serotonin depletion induces 'waiting impulsivity' on the human four-choice serial reaction time task: cross-species translational significance. *Neuropsychopharmacology*. 2014; 39:1519–1526. doi: 10.1038/npp.2013.351.
- [90]. Chamberlain SR, Müller U, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW, Sahakian BJ. Neurochemical modulation of response inhibition and probabilistic learning in humans. *Science*. 2006; 311:861–863. doi: 10.1126/science.1121218.
- [91]. Faulkner P, Deakin JF. The role of serotonin in reward, punishment and behavioural inhibition in humans: insights from studies with acute tryptophan depletion. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2014; 46:365–378. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.07.024.
- [92]. Clarke HF, Dalley JW, Crofts HS, Robbins TW, Roberts AC. Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science*. 2004; 304:878–880. doi: 10.1126/science.1094987.
- [93]. Bari A, Theobald DE, Caprioli D, Mar AC, Aidoo-Micah A, Dalley JW, Robbins TW. Serotonin modulates sensitivity to reward and negative feedback in a probabilistic reversal learning task in rats. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35:1290–1301. doi: 10.1038/npp.2009.233.

- [94]. Daw ND, Kakade S, Dayan P. Opponent interactions between serotonin and dopamine. *Neural Networks*. 2002; 15:603–616. doi: 10.1016/S0893-6080(02)00052-7.
- [95]. Niv Y, Daw ND, Joel D, Dayan P. Tonic dopamine: opportunity costs and the control of response vigor. *Psychopharmacology*. 2007; 191:507–520. doi: 10.1007/s00213-006-0502-4.
- [96]. Boureau YL, Dayan P. Opponency revisited: competition and cooperation between dopamine and serotonin. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36:74–97. doi: 10.1038/npp.2010.151.
- [97]. Cools R, Nakamura K, Daw ND. Serotonin and dopamine: unifying affective, activational, and decision functions. *Neuropsychopharmacology*. 2011; 36:98–113. doi: 10.1038/npp.2010.121.
- [98]. Meyniel F, Goodwin GM, Deakin JW, Klinge C, MacFadyen C, Milligan H, Mullings E, Pessiglione M, Gaillard R. A specific role for serotonin in overcoming effort cost. *Elife*. 2016 Nov 8;5:e17282. doi: 10.7554/eLife.17282.
- [99]. Cohen JY, Amoroso MW, Uchida N. Serotonergic neurons signal reward and punishment on multiple timescales. *eLife*. 2015; 4:e17282. doi: 10.7554/eLife.06346.
- [100]. Fonseca MS, Murakami M, Mainen ZF. Activation of dorsal raphe serotonergic neurons promotes waiting but is not reinforcing. *Current Biology*. 2015; 25:306–315. doi: 10.1016/j.cub.2014.12.002.
- [101]. Dayan P. Twenty-five lessons from computational neuromodulation. *Neuron*. 2012; 76:240–256. doi: 10.1016/j.neuron.2012.09.027.