REVISTA ELETRÔNICA
Acervo MÉDICO
ISSN 2764-0485

# Neuroplasticidade e depressão: adaptações estruturais e funcionais do cérebro em resposta ao tratamento

Neuroplasticity and depression: structural and functional brain adaptations in response to treatment

Neuroplasticidad y depresión: adaptaciones estructurales y funcionales del cerebro en respuesta al tratamiento

Ândria Vitória Balbinot[1], Ana Luiza Koch[1], Gabrieli Baldo[1], Isabeli Zanella Guadagnini[1], Luiza Portella dos Santos[1], Maria Fernanda Poletto Baldissera[1], Rafaela Cabeda[1], Valentina Bueno Gonzatto[1], Bianka Guizzo Luzzatto[2].

**RESUMO**

**Objetivo:** Analisar os principais mecanismos envolvidos na neuroplasticidade associados à fisiopatologia do Transtorno Depressivo Maior (TDM) e suas implicações terapêuticas. **Revisão bibliográfica**: A neuroplasticidade exerce papel central na fisiopatologia do TDM, envolvendo alterações estruturais, funcionais e sinápticas, além da participação de mecanismos relacionados à neuroinflamação, ao estresse crônico e à sinalização neurotrófica. A redução da atividade das vias BDNF-TrkB e mTORC1, a perda de espinhas dendríticas, a diminuição da conectividade neuronal e alterações na atividade de redes cerebrais contribuem para a manutenção das manifestações clínicas do transtorno. Em contrapartida, diferentes intervenções terapêuticas, incluindo antidepressivos convencionais, cetamina e estratégias não farmacológicas, podem favorecer a reorganização dos circuitos neurais, a sinaptogênese e a recuperação da plasticidade cerebral. **Considerações finais:** A compreensão da neuroplasticidade no Transtorno Depressivo Maior evidencia novos alvos terapêuticos, favorecendo estratégias capazes de restaurar a conectividade neural e promover maior eficácia no tratamento da depressão.

**Palavras-chave:** Transtorno depressivo maior, Neuroplasticidade, Neuroinflamação.

**ABSTRACT**

**Objective:** To analyze the main mechanisms involved in neuroplasticity associated with the pathophysiology of Major Depressive Disorder (MDD) and their therapeutic implications. **Literature review:** Neuroplasticity plays a central role in the pathophysiology of MDD, involving structural, functional, and synaptic alterations, as well as mechanisms related to neuroinflammation, chronic stress, and neurotrophic signaling. Reduced activity of the BDNF-TrkB and mTORC1 pathways, loss of dendritic spines, decreased neuronal connectivity, and alterations in brain network activity contribute to the persistence of clinical manifestations of the disorder. Conversely, different therapeutic interventions, including conventional antidepressants, ketamine, and non-pharmacological strategies, may promote the reorganization of neural circuits, synaptogenesis, and the recovery of brain plasticity. **Final considerations:** Understanding neuroplasticity in Major Depressive Disorder

[1] Universidade Atitus, Passo Fundo – RS.
[2] Pesquisadora independente, Passo Fundo – RS.

**SUBMETIDO EM: 8/2026** | **ACEITO EM: 9/2026** | **PUBLICADO EM: 10/2026**

highlights new therapeutic targets, supporting strategies capable of restoring neural connectivity and improving the effectiveness of depression treatment.

**Keywords:** Major depressive disorder, Neuroplasticity, Neuroinflammation.

**RESUMEN**

**Objetivo:** Analizar los principales mecanismos involucrados en la neuroplasticidad asociados con la fisiopatología del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y sus implicaciones terapéuticas. **Revisión bibliográfica:** La neuroplasticidad desempeña un papel central en la fisiopatología del TDM, involucrando alteraciones estructurales, funcionales y sinápticas, además de mecanismos relacionados con la neuroinflamación, el estrés crónico y la señalización neurotrófica. La reducción de la actividad de las vías BDNF-TrkB y mTORC1, la pérdida de espinas dendríticas, la disminución de la conectividad neuronal y las alteraciones en la actividad de las redes cerebrales contribuyen al mantenimiento de las manifestaciones clínicas del trastorno. Por otro lado, diferentes intervenciones terapéuticas, incluidos los antidepresivos convencionales, la ketamina y las estrategias no farmacológicas, pueden favorecer la reorganización de los circuitos neuronales, la sinaptogénesis y la recuperación de la plasticidad cerebral. **Consideraciones finales:** La comprensión de la neuroplasticidad en el Trastorno Depresivo Mayor evidencia nuevos objetivos terapéuticos, favoreciendo estrategias capaces de restaurar la conectividad neuronal y mejorar la eficacia del tratamiento de la depresión.

**Palabras clave:** Trastorno depresivo mayor, Neuroplasticidad, Neuroinflamación.

## INTRODUÇÃO

A depressão é um transtorno mental multifatorial, caracterizado por humor deprimido persistente ou perda de interesse e prazer, podendo estar acompanhada de sintomas cognitivos, comportamentais e neurovegetativos. Sua etiologia pode ser compreendida por meio do modelo diátese-estresse, o qual propõe que o transtorno resulta da interação entre vulnerabilidades individuais e eventos estressores ao longo da vida, envolvendo fatores biológicos, psicológicos, ambientais e relacionados ao estilo de vida (WILKINSON S, et al., 2019).

A depressão representa um dos principais problemas de saúde pública da atualidade devido à sua elevada frequência, ao impacto significativo sobre a qualidade de vida e à importante contribuição para a incapacidade funcional em diferentes faixas etárias. Estima-se que aproximadamente 280 milhões de pessoas vivem com essa doença no mundo, correspondendo a cerca de 3,8% da população global. Além dos prejuízos emocionais, o transtorno compromete o desempenho ocupacional, as relações interpessoais e a participação social, repercutindo diretamente na sobrecarga dos sistemas de saúde. Nesse contexto, compreender os fatores envolvidos em sua fisiopatologia torna-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e direcionadas (WILKINSON S, et al., 2019).

Diversos mecanismos têm sido amplamente investigados por sua participação na fisiopatologia da depressão, entre eles a neuroinflamação, a disfunção do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), as alterações dos sistemas glutamatérgico e GABAérgico, o estresse oxidativo e as modificações na conectividade cerebral. Esses processos atuam de forma integrada e promovem alterações estruturais e funcionais em regiões encefálicas responsáveis pela regulação das emoções, da cognição e do comportamento, contribuindo para o desenvolvimento e a manutenção do transtorno (FOGAÇA MV; DUMAN RS, 2019; LIU Y, et al., 2018; WU A; ZHANG J, 2023).

Embora diferentes mecanismos estejam envolvidos na fisiopatologia da depressão, evidências recentes indicam que muitos desses processos convergem para alterações da plasticidade neural. Dessa forma, a neuroplasticidade tem sido considerada um dos principais mecanismos relacionados tanto ao desenvolvimento quanto à manutenção da doença, uma vez que influencia diretamente a capacidade do cérebro de reorganizar seus circuitos neurais em resposta a estímulos internos e externos (LIU W, et al., 2017; DUMAN RS, et al., 2016; YUKSEL D, et al., 2018; PAGE CE, et al., 2024).

Nas últimas décadas, o avanço das pesquisas tem demonstrado que intervenções farmacológicas e não farmacológicas, como antidepressivos, psicoterapia e técnicas de neuromodulação, promovem alterações estruturais e funcionais no cérebro, favorecendo a recuperação dos circuitos neurais relacionados à regulação do humor. Apesar desses avanços, os mecanismos pelos quais a neuroplasticidade participa da resposta terapêutica ainda não estão completamente esclarecidos, o que reforça a necessidade de novas investigações e evidencia a relevância científica do tema (DUMAN RS, et al., 2016; UMEMORI J, et al., 2018; LIAO C, et al., 2025; VAISHNAVI S, et al., 2025).

Diante do exposto, o presente artigo teve como objetivo analisar a relação entre a neuroplasticidade e a depressão, enfatizando as adaptações estruturais e funcionais do cérebro em resposta aos diferentes tratamentos disponíveis, bem como discutir as evidências científicas atuais que fundamentam a neuroplasticidade como um importante mecanismo fisiopatológico e alvo terapêutico na depressão.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Neurobiologia da depressão

O transtorno depressivo maior (TDM) constitui uma das principais causas de incapacidade no mundo e caracteriza-se por alterações persistentes do humor, perda de interesse ou prazer, comprometimento cognitivo e alterações do sono, apetite e psicomotricidade. Embora historicamente explicado pela hipótese monoaminérgica, esse modelo é insuficiente para compreender a complexidade da doença. Nesse contexto, a neuroplasticidade tornou-se fundamental para explicar tanto a fisiopatologia da depressão quanto os mecanismos de ação dos antidepressivos (PRICE RB; DUMAN R, 2020).

A neuroplasticidade corresponde à capacidade do sistema nervoso de modificar sua organização estrutural e funcional em resposta a estímulos, experiências e estresse. Na depressão, ocorrem alterações na conectividade sináptica, remodelamento dendrítico, redução da neurogênese e comprometimento de circuitos envolvidos na regulação emocional, cognição e recompensa. Essas alterações estão relacionadas à redução da sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e de seu receptor TrkB, envolvidos na sobrevivência neuronal, formação de sinapses e reorganização dos circuitos cerebrais. A ativação do TrkB desencadeia vias como PI3K/Akt, MAPK/ERK e PLCγ, relacionadas à sobrevivência celular e à plasticidade sináptica. Antidepressivos podem restaurar essas vias e favorecer a reorganização estrutural e funcional do cérebro (PRICE RB; DUMAN R, 2020; ZARZA-REBOLLO JA, et al., 2024).

O estresse crônico exerce papel central nesse processo, promovendo alterações neuroendócrinas e estruturais. A ativação persistente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), associada à desregulação dos receptores glicocorticoides e ao aumento do cortisol, pode comprometer a plasticidade cerebral. Em condições fisiológicas, o estresse promove a liberação de CRH pelo hipotálamo, ACTH pela hipófise e cortisol pelas adrenais, seguido de feedback negativo mediado principalmente pelo hipocampo. Na depressão, esse mecanismo pode apresentar hiperatividade ou desregulação, contribuindo para a manutenção do estresse e dos sintomas depressivos (WU A; ZHANG J, 2023).

O hipocampo apresenta particular vulnerabilidade ao estresse crônico e ao excesso de glicocorticoides. Estudos de neuroimagem demonstram redução de seu volume em indivíduos com TDM, associada à retração dendrítica, perda de espinhas sinápticas e diminuição da neurogênese. Além de participar da memória e aprendizagem, o hipocampo exerce importante controle sobre o eixo HPA; portanto, sua disfunção pode reduzir o feedback negativo sobre o cortisol e estabelecer um ciclo entre estresse, alterações neuroendócrinas e perda de plasticidade (PRICE RB; DUMAN R, 2020).

A neuroinflamação também contribui para esse processo. A ativação persistente da micróglia e o aumento de citocinas pró-inflamatórias podem comprometer a neurogênese hipocampal, a plasticidade sináptica e a sobrevivência neuronal. Dessa forma, alterações neuroendócrinas, inflamatórias e estruturais interagem na fisiopatologia do TDM, reforçando a importância da neuroplasticidade como alvo biológico da recuperação (WU A; ZHANG J, 2023; ZARZA-REBOLLO JA, et al., 2024).

As alterações da neuroplasticidade também envolvem circuitos cerebrais específicos. O córtex pré-frontal, relacionado à regulação emocional e às funções executivas, apresenta redução de atividade e conectividade com estruturas límbicas. A amígdala, por outro lado, frequentemente apresenta hiperatividade, favorecendo respostas aumentadas a estímulos negativos, ameaça e estresse. O córtex cingulado anterior participa da integração entre cognição e emoção e também apresenta alterações funcionais na depressão. O desequilíbrio entre essas regiões favorece a predominância de respostas emocionais negativas e a redução da capacidade adaptativa (LIU W, et al., 2017; PRICE RB; DUMAN R, 2020; VAISHNAVI S, et al., 2025; YUKSEL D, et al., 2018; PAREKH PK, et al., 2022).

A hipótese monoaminérgica permanece relevante, uma vez que serotonina, noradrenalina e dopamina participam da regulação do humor e da motivação. Entretanto, o aumento da disponibilidade desses neurotransmissores ocorre rapidamente após o início dos antidepressivos, enquanto a resposta clínica geralmente demanda semanas, indicando a participação de mecanismos celulares e circuitais adicionais (LIU Y, et al., 2018). Nesse sentido, a hipótese da neuroplasticidade propõe que a depressão envolve redução progressiva da capacidade adaptativa cerebral, com alterações na organização e no funcionamento dos circuitos neurais (PRICE RB; DUMAN R, 2020).

O glutamato também desempenha papel importante nesse processo. Como principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central, atua por meio de receptores como o NMDA na plasticidade sináptica. A cetamina, antagonista dos receptores NMDA, produz efeitos antidepressivos rápidos e pode reverter alterações sinápticas relacionadas ao estresse crônico. Seus efeitos envolvem modulação de vias glutamatérgicas e de mecanismos associados à neuroplasticidade, além de alterações em circuitos fronto-estriatais e límbicos relacionados à recompensa e à anedonia (VOSE LR; STANTON PK, 2017; DUMAN RS, et al., 2016; HUANG YJ, et al., 2017; PISANU C, et al., 2025; FAISAL H, et al., 2026).

O sistema GABAérgico também participa da fisiopatologia do TDM. Estudos em pacientes e modelos animais demonstram redução da transmissão inibitória mediada pelo GABA, alterações na expressão de GAD67 e de marcadores de interneurônios GABAérgicos e modificações nos receptores GABA-A e GABA-B. Esses achados sugerem um desequilíbrio entre excitação e inibição no córtex pré-frontal e em outras regiões envolvidas na regulação emocional (FOGAÇA MV; DUMAN RS, 2019; MA K, et al., 2019).

Outro circuito relevante envolve as vias dopaminérgicas do sistema de recompensa, especialmente as conexões entre a área tegmental ventral, o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal. A redução da atividade desse sistema está associada à anedonia e à perda de motivação, enquanto intervenções antidepressivas podem modificar circuitos fronto-estriatais e límbicos envolvidos no processamento da recompensa (PRICE RB; DUMAN R, 2020; FAISAL H, et al., 2026).

Assim, a depressão deve ser compreendida como um transtorno que envolve a interação entre alterações neuroquímicas, neuroendócrinas, inflamatórias e estruturais. A recuperação clínica depende não apenas da normalização da neurotransmissão, mas também da restauração da plasticidade e da conectividade funcional entre regiões como córtex pré-frontal, amígdala, hipocampo e córtex cingulado anterior. Nesse contexto, os antidepressivos, especialmente aqueles de ação rápida, podem favorecer o remodelamento sináptico e a reorganização dos circuitos comprometidos, contribuindo para a recuperação da capacidade adaptativa cerebral (DUMAN RS, et al., 2016; LIAO C, et al., 2025; VAISHNAVI S, et al., 2025).

**Neuroplasticidade**

A mielinização adaptativa refere-se à capacidade do cérebro de modificar a bainha de mielina e a microarquitetura dos axônios em resposta a estímulos. No contexto do transtorno depressivo maior (TDM), evidências demonstram alterações na integridade da substância branca em tratos que conectam o córtex pré-frontal a regiões límbicas, além de alterações relacionadas à função dos oligodendrócitos, células responsáveis pela produção e manutenção da mielina. Essas alterações podem comprometer a conectividade entre regiões envolvidas na regulação emocional e contribuir para as alterações funcionais observadas na depressão (VAISHNAVI S, et al., 2025; SACCARO L, et al., 2024). Estudos de neuroimagem e análises moleculares também apontam alterações em metabólitos associados à integridade neuronal e à mielinização, incluindo o N-acetilaspartato (NAA), cujas concentrações podem estar alteradas em indivíduos com transtorno depressivo maior (SACCARO L, et al., 2024).

Além disso, estudos experimentais sugerem que os psicodélicos podem exercer efeitos sobre mecanismos relacionados à neuroplasticidade, incluindo processos de neurogênese, sinaptogênese, espinogênese e remodelamento dendrítico no córtex pré-frontal e no hipocampo. Esses mecanismos podem contribuir para a recuperação da plasticidade comprometida pelo estresse crônico e pela depressão, embora a relação específica entre psicodélicos e mielinização adaptativa ainda necessite de maior investigação experimental (MAGARAGGIA I, et al., 2021; VAISHNAVI S, et al., 2025).

A poda sináptica é um processo fisiológico no qual ocorre a eliminação de conexões sinápticas consideradas pouco utilizadas ou desnecessárias. O objetivo desse processo é tornar os circuitos neurais mais eficientes e funcionais, ocorrendo de forma particularmente intensa durante o desenvolvimento cerebral. Embora seja um mecanismo natural e altamente dinâmico durante as fases iniciais do desenvolvimento cortical, a poda é mediada por uma interação complexa na qual a micróglia, células imunes residentes do sistema nervoso central, participa da eliminação de sinapses de maneira dependente da atividade neural (WU A, ZHANG J, 2023; PRICE R, et al., 2020).

No contexto do transtorno depressivo maior (TDM), esse equilíbrio pode ser rompido. Evidências experimentais sugerem que o estresse crônico pode desencadear poda sináptica excessiva mediada pela micróglia, resultando na perda de sinapses e na redução da conectividade funcional no córtex pré-frontal. Esse processo está associado a alterações comportamentais relacionadas ao estresse e à depressão (DUMAN R, et al., 2016; WU A, ZHANG J, 2023; PAGE C, et al., 2024; PRICE R, et al., 2020).

O tratamento antidepressivo busca contrabalançar parte desses efeitos ao favorecer a formação, a maturação e a estabilização de novas conexões sinápticas, permitindo a recuperação da flexibilidade estrutural e funcional dos circuitos envolvidos na regulação emocional (DUMAN R, et al., 2016; PAGE C, et al., 2024; PRICE R, et al., 2020).

Os principais mediadores moleculares da neuroplasticidade na depressão envolvem um vasto conjunto de fatores neurotróficos e vias de sinalização intracelular que regulam o funcionamento e a conectividade neuronal. O fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e seu receptor de alta afinidade, TrkB, são considerados mediadores fundamentais desse processo, sendo essenciais para a formação e manutenção de sinapses, ramificação dendrítica e neurogênese no hipocampo. Em pacientes com depressão, alterações na sinalização BDNF-TrkB e na atividade da via mTORC1 estão associadas aos déficits de plasticidade observados na doença (DUMAN R, et al., 2016; PAGE C, et al., 2024).

Antidepressivos de ação rápida, como a cetamina, agem modulando o sistema glutamatérgico e promovendo um aumento transitório da liberação de glutamato, que ativa receptores AMPA e estimula a liberação dependente de atividade de BDNF. A ativação subsequente do receptor TrkB e da via mTORC1 aumenta a síntese de proteínas relacionadas à plasticidade sináptica, favorecendo a formação e a maturação de novas conexões (DUMAN R, et al., 2016; PAGE C, et al., 2024).

Por outro lado, mediadores associados ao estresse crônico, como os glicocorticoides e as citocinas pró-inflamatórias, podem exercer efeitos antagônicos sobre esses mecanismos, contribuindo para a atrofia neuronal, a perda de espinhas dendríticas e a redução da plasticidade observadas no transtorno depressivo maior (MAGARAGGIA I, et al., 2021; DUMAN R, et al., 2016; WU A, ZHANG J, 2023; PAGE C, et al., 2024; LIU W, et al., 2017; WILKINSON S, et al., 2019; PRICE R, et al., 2020)

**Alterações da neuroplasticidade na depressão**

A literatura tem demonstrado que citocinas pró-inflamatórias produzidas pela micróglia, como IL-1β, IL-6 e TNF-α, encontram-se elevadas em pacientes com depressão, e que essa elevação pode comprometer a plasticidade sináptica por interferir em vias de sinalização intracelular, incluindo a via PI3K-Akt. Situações como estresse crônico, envelhecimento e processos inflamatórios sistêmicos tendem a amplificar essa resposta, ativando vias como NF-κB e p38, o que favorece um ciclo de retroalimentação inflamatória e pode culminar em atrofia neuronal e perda de conexões sinápticas (DUMAN R, et al., 2016; LIU W, et al., 2017). Esse papel da inflamação também é corroborado por estudos clínicos nos quais a neutralização do TNF-α em pacientes com psoríase resultou em melhora dos sintomas depressivos entre aqueles que apresentavam

marcadores inflamatórios elevados, como níveis aumentados de proteína C-reativa (PCR), sugerindo que marcadores inflamatórios podem auxiliar na identificação de indivíduos com maior probabilidade de resposta a estratégias anti-inflamatórias (DUMAN R, et al., 2016).

Em sentido semelhante, elevações de IL-6 e PCR têm sido associadas à depressão, assim como o aumento da transcrição de genes pró-inflamatórios em regiões hipocampais de modelos animais com comportamento depressivo (WU A, ZHANG J, 2023). Além disso, o estresse social crônico em roedores pode induzir neuroinflamação hipocampal e reduzir a maturação de células progenitoras neurais, enquanto estratégias com propriedades anti-inflamatórias têm sido investigadas como potenciais facilitadoras da recuperação da neuroplasticidade (WU A, ZHANG J, 2023; PISANU C, et al., 2025). Complementarmente, níveis reduzidos de BDNF têm sido associados a alterações inflamatórias, uma vez que mediadores pró-inflamatórios podem comprometer mecanismos relacionados à produção e à sinalização de neurotrofinas, prejudicando processos de neurogênese em contextos de estresse prolongado (WU A, ZHANG J, 2023; CASTRÉN E, MONTEGGIA LM, 2021). Outros marcadores, como o ácido siálico total, também têm sido propostos como indicadores de alterações inflamatórias em populações específicas, enquanto a redução do estresse oxidativo e de marcadores inflamatórios após o tratamento antidepressivo reforça a hipótese de que a resolução dessas alterações pode acompanhar a melhora clínica (LOVRENČIĆ MV, et al., 2015).

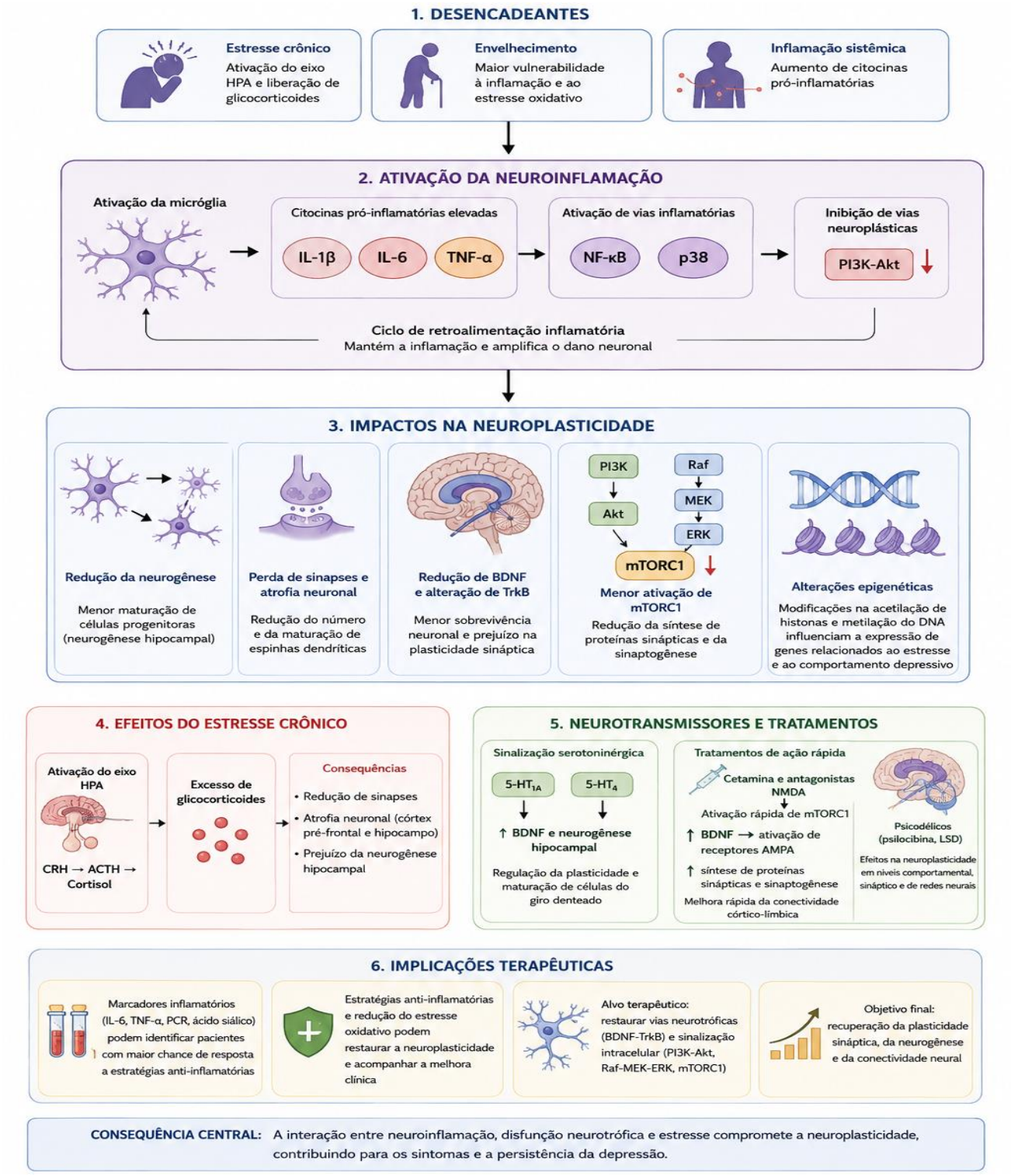
Os estudos demonstram que a neuroplasticidade é fundamental para processos como memória e aprendizagem. Nesse contexto, indivíduos com depressão apresentam redução dos níveis de BDNF, principalmente em regiões como o hipocampo e a amígdala, acompanhada de alterações na expressão de seu receptor TrkB (CASTRÉN E, MONTEGGIA LM, 2021). Essa neurotrofina desempenha papel central na formação de espinhas dendríticas e na sobrevivência, proteção e manutenção dos neurônios, de modo que alterações na sinalização BDNF-TrkB têm sido relacionadas a disfunções em circuitos associados à depressão (CASTRÉN E, MONTEGGIA LM, 2021; ZARZA-REBOLLO JA, et al., 2024). Um fator genético relevante nesse contexto é o polimorfismo Val66Met do gene BDNF, que compromete o processamento e a secreção da neurotrofina madura e pode estar associado a alterações estruturais no hipocampo e a maior vulnerabilidade à depressão diante de situações de estresse (DUMAN R, et al., 2016). Do ponto de vista molecular, as vias intracelulares PI3K-Akt e Raf-MEK-ERK medeiam os efeitos dos fatores neurotróficos sobre a sobrevivência neuronal e a plasticidade sináptica, convergindo para a ativação do complexo mTORC1, cuja atividade encontra-se reduzida no córtex pré-frontal de indivíduos com depressão e pode ser modulada por diferentes sinais neurotróficos e metabólicos (DUMAN R, et al., 2016). Além disso, alterações na estrutura e na dinâmica das espinhas dendríticas constituem importantes componentes da plasticidade sináptica e podem contribuir para o fortalecimento ou enfraquecimento das conexões neuronais (LIAO C, et al., 2025).

Por fim, o estresse configura-se como um importante fator de vulnerabilidade para a depressão, atuando por meio da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e da liberação de glicocorticoides, que podem reduzir o número de sinapses e promover atrofia neuronal no córtex pré-frontal e no hipocampo, além de prejudicar a neurogênese hipocampal em adultos. O estresse também pode induzir alterações epigenéticas, incluindo modificações na acetilação de histonas e na metilação do DNA, capazes de influenciar a expressão de genes relacionados à resposta ao estresse e aos comportamentos depressivos (DUMAN R, et al., 2016; LIU W, et al., 2017).

Em consonância com isso, a ativação de receptores serotoninérgicos específicos parece desempenhar papel central nesse processo. A sinalização mediada pelo receptor 5-HT1A está relacionada à expressão de BDNF e à neurogênese hipocampal, enquanto o receptor 5-HT4 também participa da regulação da plasticidade e da maturação de células do giro denteado (PAGE CE, et al., 2024). Diferentemente dos antidepressivos convencionais, substâncias de ação rápida, como a cetamina e outros antagonistas dos receptores NMDA, parecem operar por uma via distinta, promovendo rapidamente a sinalização de mTORC1 e aumentando a síntese de proteínas sinápticas e a sinaptogênese no córtex pré-frontal, com efeitos estruturais que podem persistir após o desaparecimento dos efeitos dissociativos agudos (DUMAN R, et al., 2016; PAGE CE, et al., 2024). Esse mecanismo parece depender da liberação de BDNF e da ativação de receptores AMPA. Evidências de neuroimagem também indicam alterações na conectividade entre o córtex

pré-frontal e estruturas límbicas após o uso de cetamina, enquanto estudos recentes sugerem que psicodélicos, como a psilocibina e o LSD, também podem promover alterações relacionadas à neuroplasticidade em níveis comportamental, sináptico e de redes neurais (DUMAN R, et al., 2016; PAGE CE, et al., 2024).

**Figura 1 -** Alterações da neuroplasticidade na depressão.




**Fonte:** Balbinot VA, et al., 2026.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A neuroplasticidade constitui um mecanismo central para a compreensão da fisiopatologia e do tratamento do transtorno depressivo maior, envolvendo alterações estruturais, funcionais e sinápticas associadas à interação entre estresse, neuroinflamação, fatores neurotróficos e circuitos cerebrais relacionados à regulação emocional. Evidências indicam que a depressão está associada à redução da conectividade e da densidade sináptica, alterações na sinalização BDNF-TrkB/mTORC1, disfunções gliais e processos inflamatórios, enquanto diferentes intervenções antidepressivas podem favorecer a reorganização neural e a recuperação da plasticidade. Nesse contexto, tratamentos convencionais apresentam efeitos neuroplásticos progressivos, enquanto estratégias de ação rápida, como a cetamina, e intervenções psicodélicas demonstram potencial para promover mudanças mais rápidas na conectividade e na plasticidade sináptica. Assim, a compreensão integrada desses mecanismos amplia a perspectiva sobre a depressão para além da hipótese monoaminérgica, destacando a neuroplasticidade como um importante alvo terapêutico e reforçando a necessidade de estudos que esclareçam os mecanismos envolvidos e sua aplicação clínica.

## REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-5-TR: neurocognitive disorders supplement – updated excerpts for delirium codes, major and mild neurocognitive disorders. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.
2. CASTRÉN E, MONTEGGIA LM. Brain-derived neurotrophic factor signaling in depression and antidepressant action. Biological Psychiatry, 2021; 90(2): 128–136.
3. DUMAN RS, et al. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. Nature Medicine, 2016; 22(3): 238–249.
4. FAISAL H, et al. Effect of ketamine on reward processing in depressive disorders: a systematic review of neuroimaging studies. CNS Spectrums, 2026; 31(1): e9.
5. FOGAÇA MV, DUMAN RS. Cortical GABAergic dysfunction in stress and depression: new insights for therapeutic interventions. Frontiers in Cellular Neuroscience, 2019; 13: 87.
6. HUANG YJ, et al. New treatment strategies of depression: based on mechanisms related to neuroplasticity. Neural Plasticity, 2017; 2017: 4605971.
7. LIAO C, et al. Structural neural plasticity evoked by rapid-acting antidepressant interventions. Nature Reviews Neuroscience, 2025; 26(2): 101–114.
8. LIU W, et al. The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. Neural Plasticity, 2017; 2017: 6871089.
9. LIU Y, et al. Emotional roles of mono-aminergic neurotransmitters in major depressive disorder and anxiety disorders. Frontiers in Psychology, 2018; 9: 2201.
10. LOVRENČIĆ MV, et al. Improvement in depressive symptoms is associated with reduced oxidative damage and inflammatory response in type 2 diabetic patients with subsyndromal depression: the results of a randomized controlled trial comparing psychoeducation, physical exercise, and enhanced treatment as usual. International Journal of Endocrinology, 2015; 2015: 210406.
11. MA K, et al. The molecular mechanism underlying GABAergic dysfunction in nucleus accumbens of depression-like behaviours in mice. Journal of Cellular and Molecular Medicine, 2019; 23: 7397–7409.
12. MAGARAGGIA I, et al. Improving cognitive function in major depressive disorder with psychedelics: a dimensional approach. Neurobiology of Learning and Memory, 2021; 183: 107467.
13. PAGE CE, et al. Beyond the serotonin deficit hypothesis: communicating a neuroplasticity framework of major depressive disorder. Molecular Psychiatry, 2024; 29(12): 3802–3813.
14. PAREKH PK, et al. Synaptic mechanisms regulating mood state transitions in depression. Annual Review of Neuroscience, 2022; 45: 581–601.
15. PISANU C, et al. Effect of ketamine and esketamine on RNA expression and its relevance for depression: a systematic review. Pharmacological Research, 2025; 219: 107894.
16. PRICE RB e DUMAN R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. Molecular Psychiatry, 2020; 25: 530–543.

17. RĂDULESCU I, et al. Neuroplasticity and depression: rewiring the brain's networks through pharmacological therapy (review). Experimental and Therapeutic Medicine, 2021; 22(4): 1131.
18. SACCARO L, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of N-acetyl aspartate in first depressive episode and chronic major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Journal of Affective Disorders, 2024; 355: 265–282.
19. TAYYAB M, et al. Sonic hedgehog, Wnt, and brain-derived neurotrophic factor cell signaling pathway crosstalk: potential therapy for depression. Journal of Neuroscience Research, 2018; 96(1): 53–62.
20. UMEMORI J, et al. iPlasticity: induced juvenile-like plasticity in the adult brain as a mechanism of antidepressants: antidepressant-induced plasticity. Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2018; 72(9): 633–653.
21. VAISHNAVI S, et al. Changes in neural activities and neuroplasticity related to nonpharmacological interventions for major depressive disorder: a systematic literature review. Biological Psychiatry Global Open Science, 2025; 5(6): 100572.
22. VOSE LR, STANTON PK. Synaptic plasticity, metaplasticity and depression. Current Neuropharmacology, 2017; 15(1): 71–86.
23. WILKINSON ST, et al. Leveraging neuroplasticity to enhance adaptive learning: the potential for synergistic somatic-behavioral treatment combinations to improve clinical outcomes in depression. Biological Psychiatry, 2019; 85(6): 454–465.
24. WU A, ZHANG J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. Journal of Neuroinflammation, 2023; 20: 283.
25. YUKSEL D, et al. Longitudinal brain volume changes in major depressive disorder. Journal of Neural Transmission, 2018; 125: 1433–1447.
26. ZARZA-REBOLLO JA, et al. The relationship between BDNF and physical activity on depression. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2024; 134: 111033.