

Psicoplastógenos vs. Antidepressivos Clássicos – Mecanismos de Plasticidade Sináptica

Marta Correia ^{1*}, Marlene Santos ²

¹ Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA) - Polo LAVQ/REQUIMTE, Escola Superior de Saúde/Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200 - 072, Porto, Portugal, martasggcorreia@gmail.com

² Centro de Investigação em Saúde e Ambiente (CISA) - Polo LAVQ/REQUIMTE, Escola Superior de Saúde/Instituto Politécnico do Porto, Rua Dr. António Bernardino de Almeida, 4200 - 072, Porto, Portugal; Molecular Oncology & Viral Pathology, IPO-Porto Research Center (CI-IPOP), Portuguese Institute of Oncology, Porto, Portugal, mes@ess.ipp.pt

* Autor correspondente

Enquadramento: A perturbação depressiva major é uma condição altamente prevalente e incapacitante, associada a alterações estruturais, funcionais e moleculares do cérebro, nomeadamente défices de plasticidade sináptica [1,2]. Os antidepressivos clássicos apresentam ação lenta e eficácia limitada [3]. Recentemente, os psicoplastógenos emergiram como uma nova classe terapêutica com efeitos rápidos e sustentados na plasticidade sináptica [4]. **Objetivo:** Comparar os efeitos dos psicoplastógenos e dos antidepressivos clássicos sobre marcadores de plasticidade sináptica na depressão. **Métodos:** Foi realizada uma revisão sistemática de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), utilizando as bases de dados PubMed e Web of Science. Incluíram-se estudos que avaliassem biomarcadores de plasticidade sináptica após a administração de psicoplastógenos em contexto depressivo. O processo de seleção envolveu remoção de duplicados, *screening* de títulos e resumos e leitura integral dos artigos elegíveis. Em adição, foi construída uma rede molecular, no Cytoscape, integrando os principais fármacos, alvos e vias de sinalização associadas aos psicoplastógenos e antidepressivos clássicos. **Resultados:** Foram incluídos 45 estudos que avaliaram predominantemente a cetamina (n=32). Os resultados demonstraram efeitos rápidos e multimodais dos psicoplastógenos sobre biomarcadores moleculares, funcionais e estruturais, incluindo alterações na neurotransmissão glutamatérgica, aumento da excitabilidade cortical, normalização da conectividade funcional e maior flexibilidade das redes neuronais, observadas em janelas temporais agudas. Em contraste, os antidepressivos clássicos tendem a induzir alterações de forma gradual. A rede molecular evidenciou a convergência destas classes na ativação de vias associadas à plasticidade sináptica, bem como divergências mecanísticas que podem explicar a diferença temporal entre os seus efeitos terapêuticos. **Conclusões:** Os psicoplastógenos avaliados, com exceção da escopolamina, mostraram que são capazes de promover plasticidade sináptica rápida e sustentada, associada à melhoria clínica dos sintomas depressivos. Estes achados suportam o potencial dos psicoplastógenos como uma terapêutica inovadora na depressão, justificando investigação clínica futura mais diversificada e com maiores janelas temporais.

Palavras-chave: Depressão; Psicoplastógenos; Plasticidade sináptica

Reconhecimentos:

Bolsas Innovhealth apoiadas pelo Programa Impulso Jovens STEAM do Programa Resilient P.PORTO (02/C06-i03.03/2021.PID-15), cofinanciado pelos fundos do programa «Next GenerationEU» do Plano de Recuperação e Resiliência (PRR).

Referências

1. Depressive disorder (depression) [Internet]. [citado 22 de dezembro de 2025]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry*. março de 2020;25(3):530–43. doi:10.1038/s41380-019-0615-x
3. De Gregorio D, Enns JP, Nuñez NA, Posa L, Gobbi G. d-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Prog Brain Res*. 2018;242:69–96. doi:10.1016/bs.pbr.2018.07.008 PubMed PMID: 30471683.
4. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *J Exp Neurosci*. janeiro de 2018;12:1179069518800508. doi:10.1177/1179069518800508