

SAÚDE MENTAL

Desafios da Prevenção, Diagnóstico, Tratamento e
Cuidado na Sociedade Moderna

Capítulo 55

Edição XXX

NEUROPLASTICIDADE COMO BASE PARA INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS EM PSIQUIATRIA

MARIA VITÓRIA ENZWEILER¹
PAULA UEBEL ENGELSING¹
FRANCIELI ROMAGNOLI SEIDENFUSS¹
EMILY BONHO DAL TOÉ¹
ANELISE PILAR FERREIRA¹
CATARINA LAGASSE MAYER¹
GIULIA WERNER MOREIRA¹
BERNARDO GARCIA ONOFRIO¹
GIOVANA NADER DOS SANTOS ROCHA¹
ADRIANA FÁTIMA MARCON¹

¹Discente- Medicina da Universidade Luterana do Brasil (ULBRA)

Palavras-chave: Neuroplasticidade; Transtornos Psiquiátricos; Terapêutica.

DOI:

10.59290/6000969512

EP EDITORA
PASTEUR

INTRODUÇÃO

O sistema nervoso humano possui mapas somatotópicos em diferentes regiões, correspondentes a representações organizadas de distintas partes do corpo. Essa organização, entretanto, não é estática e pode ser continuamente modificada em resposta a estímulos externos e internos. A capacidade do sistema nervoso de promover alterações estruturais e funcionais em resposta à experiência, à aprendizagem, às mudanças ambientais ou às lesões caracteriza a neuroplasticidade, processo que envolve mecanismos como remodelamento dendrítico, crescimento de fibras nervosas, formação e estabilização de novas sinapses e, em determinadas regiões, neurogênese (ARANTES-GONÇALVES *et al.*, 2008; ALI *et al.*, 2020; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026).

A neuroplasticidade constitui, portanto, um mecanismo fundamental para a adaptação e o funcionamento cerebral ao longo da vida. Entretanto, os mesmos processos que possibilitam respostas adaptativas podem, diante de estímulos persistentes ou condições patológicas, assumir caráter mal-adaptativo. A exposição crônica ao estresse, por exemplo, pode promover alterações na atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e repercutir sobre a estrutura e a função de circuitos envolvidos na regulação emocional e cognitiva. Alterações na neurogênese, na plasticidade sináptica e na conectividade entre regiões como o hipocampo, a amígdala e o córtex pré-frontal têm sido associadas à fisiopatologia de diferentes transtornos psiquiátricos, especialmente dos transtornos do humor (RĂDULESCU *et al.*, 2021; ROSAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2024).

A compreensão da neuroplasticidade também ampliou a perspectiva acerca dos mecanismos de ação dos tratamentos psiquiátricos. Além da modulação dos sistemas de neuro-

transmissores, diferentes intervenções farmacológicas e não farmacológicas podem atuar sobre mecanismos relacionados à reorganização sináptica e das redes neurais. Nesse contexto, destacam-se fatores neurotróficos, como o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotransmissão glutamatérgica e as vias intracelulares envolvidas na síntese proteica e no remodelamento sináptico. A identificação desses mecanismos tem contribuído para a compreensão de estratégias terapêuticas capazes de promover alterações neuroplásticas em diferentes escalas temporais, como observado com antidepressivos convencionais, cetamina e técnicas de neuromodulação (APPLEBAUM *et al.*, 2023; KANG *et al.*, 2022; KRYSTAL *et al.*, 2024).

Apesar desses avanços, a avaliação direta da plasticidade sináptica em seres humanos permanece limitada, dificultando a identificação de biomarcadores capazes de prever a resposta individual ao tratamento e orientar estratégias terapêuticas personalizadas (APPLEBAUM *et al.*, 2023). Diante desse contexto, este capítulo tem como objetivo analisar a neuroplasticidade como base para intervenções terapêuticas em psiquiatria, abordando seus principais mecanismos, sua participação na fisiopatologia dos transtornos psiquiátricos e suas perspectivas de aplicação terapêutica.

METODOLOGIA

O presente estudo caracteriza-se como uma revisão narrativa da literatura, de abordagem qualitativa. A busca bibliográfica foi realizada em março de 2026, nas bases de dados PubMed, Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e SciELO. Para a identificação das publicações, foram utilizados os descritores “Neuroplasticidade”, “Neurogênese”, “Conectividade Neural”, “Transtornos Psiquiátricos” e “Terapêutica”, bem como seus equivalentes em

inglês, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR.

Foram consideradas prioritariamente publicações entre 2020 e 2026 que abordassem os mecanismos de neuroplasticidade e sua relação com transtornos psiquiátricos e intervenções terapêuticas. Também foram consideradas fontes anteriores a esse período quando relevantes para a fundamentação conceitual do tema, bem como materiais acadêmicos complementares utilizados na definição e contextualização dos mecanismos relacionados à neuroplasticidade. Foram excluídas publicações duplicadas, trabalhos sem relação direta com o objetivo da revisão e estudos que, após a análise dos títulos e resumos, não apresentavam conteúdo pertinente aos aspectos investigados.

A seleção das publicações ocorreu por meio da triagem dos títulos e resumos e da posterior avaliação dos trabalhos considerados pertinentes ao objetivo da revisão. Após o processo de busca e triagem, foram selecionadas 15 publicações para compor a revisão. O material selecionado foi analisado qualitativamente, e os principais achados foram organizados em eixos temáticos, contemplando os fundamentos da neuroplasticidade, suas alterações nos transtornos psiquiátricos, os mecanismos envolvidos na resposta terapêutica, as intervenções promotoras de neuroplasticidade e as perspectivas para sua aplicação clínica.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Fundamentos da neuroplasticidade

A neuroplasticidade é definida como a capacidade do Sistema Nervoso Central (SNC) de modificar sua organização funcional e estrutural em resposta a estímulos ambientais, aprendizagem, lesões ou alterações fisiológicas internas (ALI *et al.*, 2020; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026). A plasticidade neural ocorre de forma dinâmica ao longo da vida e

envolve diferentes eventos biológicos, como formação e remodelamento dendrítico, extensão neurítica, desenvolvimento axonal, sinaptogênese e neurogênese (ARANTES-GONÇALVES *et al.*, 2008; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026). De forma geral, esses processos podem ser compreendidos a partir de duas dimensões interdependentes: a plasticidade funcional e a plasticidade estrutural (APPLEBAUM *et al.*, 2023; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026).

A plasticidade funcional está relacionada às alterações na eficácia e na força da transmissão sináptica entre os neurônios. Entre os mecanismos associados a essa modalidade estão a Potenciação de Longo Prazo (PLP) e a Depressão de Longo Prazo (DLP), envolvidas nos processos de aprendizagem e memória (ARANTES-GONÇALVES *et al.*, 2008; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026). A plasticidade estrutural, por sua vez, envolve modificações na arquitetura das células nervosas e de suas conexões. Nesse processo, alterações nos espinhos dendríticos e na sinalização de cálcio participam do fortalecimento, refinamento e eliminação de conexões sinápticas (ALI *et al.*, 2020; APPLEBAUM *et al.*, 2023).

Alterações da neuroplasticidade nos transtornos psiquiátricos

Embora a neuroplasticidade seja fundamental para adaptação do sistema nervoso, condições como exposição crônica ao estresse, alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e vulnerabilidades individuais podem favorecer processos neuroplásticos mal-adaptativos. O estresse crônico pode estar associado a alterações na sinalização glutamatérgica, estresse oxidativo e processos neuroinflamatórios, com repercussões sobre a organização e o funcionamento das redes neurais. Entre as alterações descritas estão modificações dendríticas, perda de espinhos sinápti-

cos e redução da neurogênese adulta, especialmente em modelos pré-clínicos, contribuindo para alterações da conectividade entre regiões cerebrais envolvidas na regulação emocional e cognitiva (ROSAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2024; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026).

Papel do BDNF e da neurogênese na saúde mental

O Fator Neurotrófico Derivado do Encéfalo (BDNF) desempenha papel importante na regulação da plasticidade sináptica. Sua ligação ao receptor TrkB ativa cascatas intracelulares relacionadas à síntese proteica e ao remodelamento das conexões neuronais (KANG *et al.*, 2022; KRYSTAL *et al.*, 2024; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026). A partir desses mecanismos, estudos pré-clínicos demonstram que o estresse crônico pode reduzir a sinalização BDNF-TrkB no hipocampo e no córtex pré-frontal, enquanto o tratamento antidepressivo está associado à restauração de mecanismos relacionados à plasticidade e à recuperação da complexidade dendrítica (ROSAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2024).

A neurogênese adulta, particularmente estudada no giro denteado do hipocampo, também tem sido relacionada aos efeitos dos antidepressivos. Estudos pré-clínicos indicam que alterações nesse processo ocorrem principalmente após administração crônica, e não após doses agudas, contribuindo para a investigação da diferença temporal entre a ação farmacológica inicial e determinados efeitos comportamentais observados posteriormente (ROSAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2024). Além da via BDNF-TrkB, outras vias intracelulares têm sido investigadas. Grados *et al.* (2024), por exemplo, discutem a participação da proteína quinase C gama (PKC γ) em mecanismos relacionados à neuroplasticidade e a diferentes transtornos psiquiátricos. Entretanto, Applebaum *et al.* (2023) destacam a dificuldade de

mensurar diretamente a plasticidade sináptica em humanos, o que ainda limita a tradução de parte desses achados para a prática clínica.

Neuroplasticidade como mecanismo de ação nos tratamentos psiquiátricos

Diferentes intervenções psiquiátricas podem atuar sobre mecanismos relacionados à plasticidade do sistema nervoso (APPLEBAUM *et al.*, 2023; MARGETIS; VADAKEKUT, 2026). No caso dos antidepressivos monoaminérgicos, os efeitos iniciais sobre a neurotransmissão ocorrem antes da resposta terapêutica completa. Estudos pré-clínicos indicam que a administração crônica desses medicamentos pode estar associada ao aumento da expressão de BDNF, à neurogênese e ao remodelamento dendrítico, sugerindo a participação de mecanismos neuroplásticos nos efeitos observados ao longo do tratamento (ROSAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2024).

A cetamina apresenta uma dinâmica diferente e tem contribuído para o estudo dos mecanismos relacionados aos antidepressivos de ação rápida. Kang *et al.* (2022) discutem mecanismos envolvendo a modulação da neurotransmissão glutamatérgica, receptores NMDA e AMPA e vias relacionadas ao BDNF, TrkB e mTOR. Ali *et al.* (2020), em estudo pré-clínico, demonstraram que a cetamina pode promover desinibição dendrítica e amplificar sinais de cálcio em espinhos dendríticos do córtex pré-frontal. Entretanto, Krystal, Kavalali e Monteggia (2024) destacam que os mecanismos responsáveis pelos efeitos antidepressivos rápidos da cetamina ainda não estão completamente esclarecidos e podem envolver diferentes processos de sinalização sináptica.

A neuroplasticidade também apresenta relevância nos transtornos relacionados ao uso de substâncias. Nesses casos, a exposição repetida às drogas pode produzir alterações persistentes nos circuitos relacionados à recom-

pensa e ao comportamento motivacional, caracterizando formas de plasticidade mal-adaptativa. A compreensão desses mecanismos tem estimulado a investigação de estratégias terapêuticas capazes de modificar ou reverter parte dessas alterações (WOLF, 2025).

Terapias emergentes promotoras de neuroplasticidade

Entre as intervenções não farmacológicas, a estimulação magnética transcraniana repetitiva (EMTr) tem sido investigada por sua capacidade de induzir modificações na atividade e na plasticidade dos circuitos cerebrais. Fitzsimmons *et al.* (2024) relacionam seus efeitos a mecanismos semelhantes à PLP e à DLP, dependendo dos parâmetros de estimulação, e discutem estratégias de otimização, como individualização do alvo cortical e associação com intervenções comportamentais.

No campo farmacológico, a investigação dos mecanismos sinápticos relacionados à cetamina tem contribuído para o desenvolvimento de novas estratégias de ação rápida voltadas à modulação da plasticidade neural (KANG *et al.*, 2022; KRYSTAL *et al.*, 2024). Outros alvos relacionados à neuroplasticidade também vêm sendo estudados, incluindo mecanismos associados à PKC γ (GRADOS *et al.*, 2024) e à plasticidade glutamatérgica nos transtornos relacionados ao uso de substâncias (WOLF, 2025). Apesar dos avanços, a dificuldade de avaliar diretamente a plasticidade sináptica em seres humanos permanece como uma limitação importante para confirmar mecanismos terapêuticos, identificar subgrupos de pacientes e monitorar a resposta às intervenções (APPLEBAUM *et al.*, 2023).

Neuroplasticidade, dor crônica e comorbidades psiquiátricas

A dor crônica envolve alterações persistentes no processamento da informação nocicep-

tiva pelo sistema nervoso. A manutenção da dor pode estar associada à sensibilização central e a mudanças funcionais e estruturais nas redes neurais, caracterizando processos de plasticidade mal-adaptativa que contribuem para a persistência da experiência dolorosa.

A relação entre dor crônica e transtornos psiquiátricos é complexa e bidirecional, sendo frequente sua associação com sintomas depressivos, ansiosos e alterações cognitivas. A persistência da dor pode estar relacionada a modificações em circuitos envolvidos tanto no processamento nociceptivo quanto na regulação emocional e cognitiva. Por outro lado, alterações emocionais e cognitivas também podem interferir na percepção e na modulação da dor, favorecendo a manutenção desse processo.

A compreensão desses mecanismos permite reconhecer pontos de sobreposição entre dor crônica e manifestações psiquiátricas e reforça a importância de abordagens terapêuticas que considerem os componentes físicos, emocionais e cognitivos envolvidos na experiência dolorosa.

Perspectivas futuras e medicina personalizada

A compreensão da temporalidade dos mecanismos neuroplásticos pode contribuir para diferenciar os efeitos de distintas classes de antidepressivos. Estudos pré-clínicos indicam que antidepressivos convencionais, incluindo inibidores seletivos da recaptação de serotonina e antidepressivos tricíclicos, apresentam alterações neuroplásticas mais evidentes após administração crônica, incluindo modificações na expressão de BDNF, neurogênese e remodelamento dendrítico. Em contraste, agentes de ação rápida, como a cetamina, podem desencadear alterações moleculares relacionadas à plasticidade em períodos mais curtos (ROSAS-SÁNCHEZ *et al.*, 2024). Essa diferença temporal contribui para a compreensão dos distintos

mecanismos envolvidos na resposta antidepressiva, embora sua utilização para estratificação clínica dos pacientes ainda necessite de validação.

A identificação de mecanismos moleculares compartilhados entre diferentes intervenções também tem despertado interesse na busca por biomarcadores relacionados à resposta terapêutica. Vias envolvendo BDNF–TrkB e proteínas relacionadas à sinalização intracelular representam possíveis alvos de investigação, mas sua aplicação para orientar a escolha do tratamento ainda não está estabelecida na prática clínica (GRADOS *et al.*, 2024; KANG *et al.*, 2022).

Outra perspectiva envolve a individualização de estratégias de neuromodulação a partir das características funcionais dos circuitos cerebrais. Técnicas como a estimulação magnética transcraniana podem permitir intervenções direcionadas a redes específicas, e sua combinação com outras abordagens terapêuticas constitui um campo em desenvolvimento. Entretanto, a aplicação de biomarcadores moleculares ou de conectividade cerebral para selecionar rotineiramente tratamentos psiquiátricos ainda requer maior validação clínica.

CONCLUSÃO

A partir dos estudos analisados, observa-se que a neuroplasticidade participa tanto dos mecanismos envolvidos no desenvolvimento e na manutenção de transtornos psiquiátricos quanto da resposta aos diferentes tratamentos. Alterações na plasticidade sináptica, na neurogênese e na conectividade entre circuitos cerebrais têm sido relacionadas a diferentes condi-

ções psiquiátricas e podem representar alvos relevantes para intervenções terapêuticas. Nesse processo, destacam-se mecanismos relacionados à sinalização BDNF–TrkB, à neurotransmissão glutamatérgica e a outras vias intracelulares envolvidas no remodelamento e na adaptação das redes neurais.

Os estudos também indicam que diferentes tratamentos podem atuar sobre mecanismos relacionados à neuroplasticidade de maneiras e em períodos distintos. Antidepressivos convencionais estão associados a modificações que se desenvolvem principalmente durante o tratamento crônico, enquanto a cetamina pode desencadear alterações moleculares relacionadas à plasticidade de forma mais rápida. Além das intervenções farmacológicas, técnicas de neuromodulação, como a estimulação magnética transcraniana repetitiva, apresentam potencial para modular circuitos envolvidos nos transtornos psiquiátricos.

Apesar dos avanços, ainda existem limitações importantes, principalmente pela dificuldade de avaliar diretamente a plasticidade sináptica em seres humanos e de estabelecer biomarcadores que possam ser utilizados de forma confiável na prática clínica. Assim, novos estudos são necessários para compreender melhor como essas alterações se relacionam com a resposta individual ao tratamento e quais marcadores podem auxiliar na escolha das intervenções. O avanço dessas pesquisas poderá contribuir para que os conhecimentos sobre neuroplasticidade sejam aplicados de maneira mais objetiva na prática psiquiátrica, favorecendo o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais individualizadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALI, F.; *et al.* Ketamine disinhibits dendrites and enhances calcium signals in prefrontal dendritic spines. *Nature Communications*, v. 11, p. 72, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-14036-z> (doi.org in Bing).
- APPELBAUM, L. G.; *et al.* Synaptic plasticity and mental health: methods, challenges and opportunities. *Neuropsychopharmacology*, v. 48, p. 113–120, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01436-9> (doi.org in Bing).
- ARANTES-GONÇALVES, F.; COELHO, R. Depression and treatment. Apoptosis, neuroplasticity and antidepressants. *Acta Médica Portuguesa*, v. 19, p. 9–20, 2006. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.1686>.
- DALE, C. L.; *et al.* Intervention-specific patterns of cortical function plasticity during auditory encoding in people with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, v. 215, p. 241–249, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.schres.2019.10.046> (doi.org in Bing).
- DE JESUS, A. K. L.; *et al.* Neuroplasticidade e transtornos psiquiátricos: uma revisão sistemática. *Lumen et Virtus*, v. 16, n. 45, p. 1179–1188, 2025. DOI: <https://doi.org/10.46550/lv.v16i45.1234> (doi.org in Bing).
- FITZSIMMONS, S. M. D. D.; *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced neuroplasticity and the treatment of psychiatric disorders: state of the evidence and future opportunities. *Biological Psychiatry*, v. 95, p. 592–600, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.08.012> (doi.org in Bing).
- GRADOS, M.; *et al.* A selective review of inhibitors of protein kinase C gamma: a neuroplasticity-related common pathway for psychiatric illness. *Frontiers in Drug Delivery*, v. 4, p. 1364037, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3389/fddev.2024.1364037> (doi.org in Bing).
- JAYATHILAKE, N. J.; *et al.* Modulating neuroplasticity for chronic pain relief: noninvasive neuromodulation as a promising approach. *Experimental & Molecular Medicine*, v. 57, p. 501–514, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1038/s12276-025-00987-3> (doi.org in Bing).
- JOHNSON, B. P.; COHEN, L. G. Applied strategies of neuroplasticity. In: YOUNGER, D. S. (Ed.). *Handbook of Clinical Neurology*. v. 196. Elsevier, 2023. p. 599–609. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-823586-3.00047-2> (doi.org in Bing).
- KANG, M. J. Y.; *et al.* The mechanisms behind rapid antidepressant effects of ketamine: a systematic review with a focus on molecular neuroplasticity. *Frontiers in Psychiatry*, v. 13, p. 860882, 2022. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.860882> (doi.org in Bing).
- KRYSTAL, J. H.; KAVALLALI, E. T.; MONTEGGIA, L. M. Ketamine and rapid antidepressant action: new treatments and novel synaptic signaling mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, v. 49, p. 41–50, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01567-9> (doi.org in Bing).
- MARGETIS, K.; VADAKEKUT, E. S. Neuroplasticity. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2026. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557492/> (ncbi.nlm.nih.gov in Bing). Acesso em: 9 set. 2026.
- RĂDULESCU, I.; *et al.* Neuroplasticity and depression: rewiring the brain's networks through pharmacological therapy. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 22, p. 1131, 2021. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10345> (doi.org in Bing).
- ROSAS-SÁNCHEZ, G. U.; *et al.* Neuroplasticity and mechanisms of action of acute and chronic treatment with antidepressants in preclinical studies. *Biomedicines*, v. 12, p. 2744, 2024. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines12222744> (doi.org in Bing).
- WOLF, M. E. Targeting neuroplasticity in substance use disorders: implications for therapeutics. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, v. 65, p. 259–280, 2025. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-041123-021456> (doi.org in Bing).