

DOI: <https://doi.org/10.58871/conaeti.v4.20>**ASPECTOS TEÓRICOS NO DESENVOLVIMENTO DE AGONISTAS SELETIVOS  
DE RECEPTORES SIGMA-1 PARA TRATAMENTO DE DEPRESSÃO  
REFRATÁRIA****THEORETICAL ASPECTS IN THE DEVELOPMENT OF SELECTIVE SIGMA-1  
RECEPTOR AGONISTS FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY  
DEPRESSION****THAYNARA PAULA WARREN BEZERRA**

Mestranda em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**PEDRO CÉSAR DE SOUZA**

Mestrando em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**CYNTHIA ANGELICA SANTOS DE ARAÚJO**

Mestranda em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**MATHEUS VINÍCIUS GUIMARÃES DE MELO**

Mestrando em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**VANESSA SOARES SALES**

Mestranda em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**DIANE REGIS SANTOS DO NASCIMENTO**

Graduanda em Engenharia Química pela Universidade Federal de Pernambuco

**JOSÉ ARION DA SILVA MOURA**

Doutorando em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**PAULO ANDRÉ TEIXEIRA DE MORAIS GOMES**

Pós-doutor em Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**MICHELLE MELGAREJO DA ROSA**

Doutora e Docente no programa de Inovação Terapêutica pela Universidade Federal de Pernambuco

**RESUMO**

A depressão refratária representa um desafio significativo na saúde mental, afetando cerca de 30% dos pacientes diagnosticados com transtorno depressivo maior. Estudos recentes destacam os receptores Sigma-1 ( $\sigma_1$ ) como alvos terapêuticos promissores devido à sua capacidade de modular processos neuroprotetores e neurotransmissores. **Objetivo:** A pesquisa busca consolidar evidências sobre o potencial dos agonistas seletivos de receptores Sigma-1 no tratamento da depressão refratária. **Metodologia:** O método empregado incluiu uma busca sistemática em bases de dados relevantes, abrangendo artigos publicados entre 2019 e 2025. **Resultados e Discussões:** Os resultados indicam que esses compostos promovem a

neuroplasticidade e reduzem marcadores inflamatórios, apresentando eficácia em modelos pré-clínicos e clínicos preliminares. No entanto, desafios relacionados à seletividade molecular, biodisponibilidade e estudos clínicos robustos ainda precisam ser superados. **Considerações Finais:** Conclui-se que os agonistas Sigma-1 são promissores como uma nova classe terapêutica, mas pesquisas adicionais são necessárias para validar sua eficácia e segurança.

**Palavras-chave:** sistema nervoso central; saúde mental; neuroplasticidade; agonismo; farmacologia.

### ABSTRACT

Refractory depression represents a significant mental health challenge, affecting approximately 30% of patients diagnosed with major depressive disorder. Recent studies highlight Sigma-1 receptors as promising therapeutic targets due to their ability to modulate neuroprotective processes and neurotransmitters. **Objective:** The research seeks to consolidate evidence on the potential of selective Sigma-1 receptor agonists in the treatment of refractory depression. **Methodology:** The method employed included a systematic search in relevant databases, covering articles published between 2019 and 2025. **Results and Discussion:** The results indicate that these compounds promote neuroplasticity and reduce inflammatory markers, showing efficacy in preclinical and preliminary clinical models. However, challenges related to molecular selectivity, bioavailability and robust clinical studies still need to be overcome. **Final Considerations:** It is concluded that Sigma-1 agonists are promising as a new therapeutic class, but additional research is needed to validate their efficacy and safety.

**Keywords:** central nervous system; mental health; neuroplasticity; agonist; pharmacology.

## 1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é um transtorno psiquiátrico prevalente e debilitante, que afeta milhões de pessoas em todo o mundo (McIntyre et al., 2023). A depressão refratária é um subtipo de depressão caracterizada pela falta de resposta aos tratamentos antidepressivos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), inibidores seletivos da recaptação noradrenalina (IRSN) e os inibidores da monoamina oxidase (IMAO) (Ren et al., 2023). Essa condição representa um grande desafio clínico, visto que afeta uma parte significativa dos pacientes e está associada a uma alta morbidade e a um impacto negativo na qualidade de vida (Colombo et al., 2023).

Embora os tratamentos convencionais, como ISRS e IRSN, sejam eficazes para muitos pacientes, cerca de 30% deles apresentam depressão refratária, caracterizada pela falha na resposta de pelo menos dois antidepressivos de classes distintas (McIntyre et al., 2023). Essa condição representa um desafio significativo para a saúde mental e está associada a uma alta morbidade e a um impacto negativo na qualidade de vida, exigindo a busca por novas abordagens terapêuticas (Ruat et al., 2022).

A urgência de estratégias terapêuticas inovadoras levou o estudo a explorar vias biológicas alternativas, incluindo o papel dos receptores Sigma-1 (Sig-1R) que têm emergido como alvos promissores no tratamento da depressão, desempenhando um papel essencial na homeostase celular e na neuroproteção (Voronin et al., 2020). Essas proteínas intracelulares estão predominantemente localizadas no retículo endoplasmático (RE), mas, quando ativadas, podem se translocar para outros compartimentos celulares (Li, 2020). Sua ativação regula diversos processos biológicos, como a sinalização de cálcio, a função mitocondrial e a modulação de fatores neurotróficos, fundamentais para a sobrevivência neuronal e a neuroplasticidade (Sambo et al., 2018).

Estudos recentes sugerem que agonistas seletivos de Sig-1R podem potencializar os efeitos de antidepressivos convencionais (Ren et al., 2023; Wang et al., 2020). No entanto, limitações relacionadas à biodisponibilidade e à especificidade molecular destacam a necessidade de estudos mais aprofundados para viabilizar sua aplicação clínica. Assim, o presente trabalho revisa criticamente os avanços na pesquisa e desenvolvimento de agonistas seletivos de Sig-1R, analisando seus mecanismos de ação e eficácia em modelos pré-clínicos e clínicos, bem como os desafios ainda existentes para sua aplicação terapêutica.

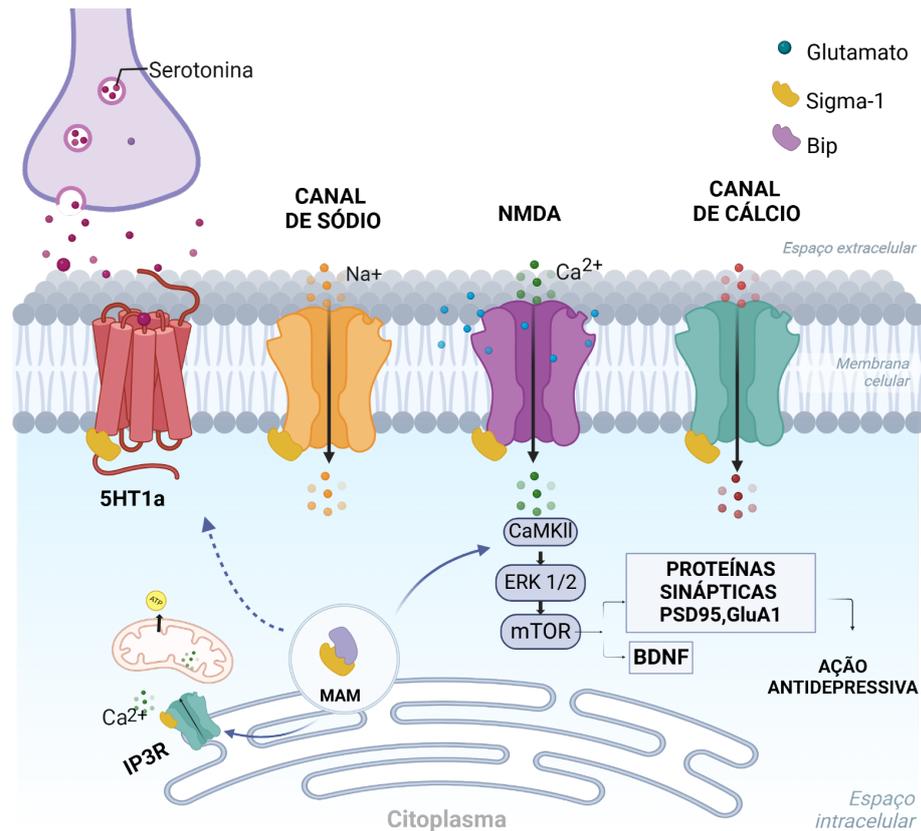
## **2 METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura, seguindo as diretrizes metodológicas propostas por Whitemore e Knafl (2005) , que permitem uma síntese crítica de múltiplos estudos, possibilitando uma compreensão abrangente sobre o tema investigado. A busca foi conduzida nas bases de dados PubMed, Scopus e Web of Science , considerando estudos publicados entre 2019 e 2025. Para a estratégia de busca, foram utilizadas as palavras-chave "sigma-1 receptor", "refractory depression", "neuroplasticity" e "selective agonists" combinadas com operadores booleanos para maior precisão e abrangência dos resultados. Foram incluídos estudos originais e revisões sistemáticas que abordam mecanismos de ação, eficácia e limitações dos agonistas Sigma-1 no tratamento da depressão. Estudos que não focaram diretamente a temática, trataram de outras condições neuropsiquiátricas ou cuidados de dados experimentais foram excluídos. A busca inicial resultou em 50 artigos , dos quais 30 foram removidos após a leitura de títulos e resumos por não atenderem aos critérios de inclusão. Após a leitura completa, 23 artigos foram selecionados para a análise final. A remoção e categorização dos dados foram realizadas de forma independente por dois revisores, seguindo um protocolo previamente definido para garantir o rigor metodológico e minimizar vieses. A

análise seguiu um processo de categorização temática, permitindo a visão geral e a interpretação crítica dos resultados .

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A teoria monoaminérgica da depressão serviu de base para o desenvolvimento da maioria dos antidepressivos clínicos, os quais atuam predominantemente aumentando a função dos neurotransmissores monoaminérgicos como serotonina, noradrenalina e dopamina (Li, 2020). Os Sig-1R possuem a capacidade de translocação, permitindo a modulação direta de proteínas plasmáticas na membrana celular, onde estão localizados diversos canais iônicos, receptores e quinases, além de atuarem na interface entre o retículo endoplasmático e a mitocôndria. Essa característica confere aos receptores sigma-1 um papel único como moduladores da sinalização interorganelar em tecidos vivos, incluindo o sistema nervoso central (Hayashi, 2019; Figura 1).



**Figura 1:** Representação esquemática das vias de sinalização intracelular associadas aos efeitos antidepressivos dos agonistas dos receptores sigma-1. (a) Modulação da via NMDAR-CaMKII-ERK1/2-mTOR, resultando no aumento da síntese de PSD-95 e BDNF, proteínas essenciais para a plasticidade sináptica; (b) Interação com o receptor 5-HT1A, regulando sua função e

potencializando a neurotransmissão serotoninérgica; (c) Regulação da resposta ao estresse do retículo endoplasmático via ativação da via IRE1-XBP1, promovendo a expressão de BDNF e contribuindo para a neuroproteção e adaptação celular ao estresse.

Os Sig-1R desempenham um papel central na regulação da neurotransmissão, modulando os sistemas glutamatérgico, GABAérgico, serotoninérgico, dopaminérgico e noradrenérgico (Sambo et al., 2018). Essa modulação é essencial para preservar o equilíbrio dinâmico das redes neurais no sistema nervoso central. Em particular, os Sig-1R regulam a liberação pré-sináptica de glutamato e influenciam a atividade do receptor NMDA por meio de interações diretas via PPI, evidenciando sua relevância para a plasticidade sináptica e a homeostase neuronal (Dumam et al., 2019). A ativação do Sig-1R também desencadeia a sinalização intracelular, incluindo vias como a proteína quinase C (PKC) e a fosfolipase C (PLC), que modula a excitabilidade neuronal e a adaptação das redes neurais, contribuindo para processos cognitivos, como aprendizado e memória.

Nos últimos anos, houve um avanço significativo no desenvolvimento de agonistas seletivos para os Sig-1R, com a identificação de novos compostos que possuem características farmacológicas aprimoradas (Hayashi, 2019). Esses novos agonistas se destacam por apresentar uma maior seletividade, eficácia e um perfil de efeitos adversos reduzido (Li, 2020). Esta revisão analisou 14 estudos, conforme ilustrado no Quadro 1, e a seguir apresenta um resumo detalhado dos principais achados dessas publicações.

**Quadro 1** - Estudos relevantes sobre a atuação de agonistas do receptores Sigma-1.

<b>Autor(es)</b>	<b>Ano</b>	<b>Resultados</b>
Zhao et al.	2022	Os agonistas seletivos do Sig-1R podem potencializar a ação dos antidepressivos convencionais, acelerando e fortalecendo a resposta terapêutica.
Postorivo et al.	2021	Potencializam a neurotransmissão glutamatérgica via receptores NMDA, contribuindo para a neuroadaptação.
Laghezza et al.	2022	Alguns agonistas Sigma-1 apresentam baixa biodisponibilidade oral, como o S1-74, com absorção inferior a 20% em humanos.
Varves et al.	2019	O FS120 apresentou cobertura de 85%, superior aos 50% dos compostos de primeira geração, devido a modificações estruturais que aumentam sua lipofilia.
Xia et al.	2024	Os agonistas Sigma-1 como o PRE-084 apresentaram alívio dos sintomas depressivos e um início de ação mais rápido em relação aos antidepressivos.
Wang et al.	2023	Promovem a neuroplasticidade, contribuindo para a eficácia do tratamento.
Ren et al.	2023	Desregulação da resposta inflamatória, causando neuroinflamação severa.
Zhang et al.	2023	A ativação dos Sig-1R regula a liberação de neurotransmissores, como serotonina e dopamina.

Xie et al.	2024	O YL-0919, promove efeitos antidepressivos rápidos ao estimular a neuroplasticidade e aumentar a transcrição de BDNF.
Wang et al	2023	A modulação dos Sig-1R pode reduzir marcadores inflamatórios e estimular a neurogênese no hipocampo, efeitos essenciais para a depressão refratária, que envolve déficits em neuroplasticidade e neuroproteção.
Zeng et al.	2024	A combinação de agonistas Sigma-1 pode acelerar a resposta terapêutica e aumentar a eficácia no tratamento da depressão refratária.
Zhang et al	2025	A modulação dos Sigma-1 pode beneficiar pacientes resistentes a antidepressivos convencionais, potencializando os efeitos terapêuticos.
Ye et al.	2020	A combinação com antidepressivos convencionais, como fluoxetina, demonstrou acelerar a resposta antidepressiva em 25% em modelos animais, destacando seu potencial terapêutico.

Em ensaios clínicos, reportados na revisão de literatura de Zhao et al. (2022) mostram que os agonistas seletivos do Sig-1R podem potencializar a ação terapêutica dos antidepressivos convencionais, modulando os sistemas neurotransmissores e aprimorando a atividade neuronal. Essa modulação pode resultar em uma resposta antidepressiva mais rápida e robusta em comparação aos tratamentos tradicionais. O agonismo de Sig-1R regula a sinalização intracelular e promove a plasticidade sináptica. Além disso, a ativação desses receptores pode potencializar a neurotransmissão glutamatérgica por meio dos receptores NMDA e aumentar a expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), ambos essenciais para a neuroadaptação e eficácia antidepressiva. Outro efeito relevante dos agonistas Sig-1R é a regulação da homeostase do retículo endoplasmático, reduzindo o estresse celular e a neuroinflamação, mecanismos intimamente relacionados à fisiopatologia da depressão resistente.

Em um ensaio clínico de fase II com 80 pacientes diagnosticados com depressão refratária, o uso do agonista Sigma-1 L68 resultou em uma redução média de 35% nos escores da Escala de Hamilton para Depressão (HAM-D) após oito semanas, comparado a 10% no grupo placebo. Além disso, 40% dos pacientes tratados com L68 alcançaram remissão parcial dos sintomas, sugerindo um efeito terapêutico robusto. Esse efeito está relacionado à modulação da neurotransmissão glutamatérgica via receptores NMDA, ao aumento da expressão do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e à regulação da homeostase do retículo endoplasmático, mecanismos fundamentais para a neuroadaptação e a redução da neuroinflamação ( Postorivo et al., 2021; Zhang et al., 2023).

No entanto, desafios relacionados à farmacocinética e seletividade dos agonistas Sigma-1 ainda persistem. Por exemplo, alguns compostos apresentam baixa biodisponibilidade oral,

como o agonista S1-74, cuja absorção foi inferior a 20% em estudos farmacocinéticos com humanos. Além disso, a falta de especificidade absoluta para os receptores Sigma-1 pode levar a efeitos adversos em receptores *off-target*, como observou-se no caso do composto experimental HT-13, associado à sedação leve em 10% dos pacientes (Laghezza et al., 2022).

Segundo Varves et al. (2019), a eficácia desses compostos parece estar fortemente vinculada à sua capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE). O agonista Sigma-1 FS120 demonstrou taxas de penetração de 85% na BHE, em comparação com 50% dos compostos de primeira geração, o que sugere que a modificação estrutural de agonistas pode melhorar significativamente sua biodisponibilidade cerebral. A maior penetrabilidade na barreira hematoencefálica (BHE) do agonista Sigma-1 FS120 em comparação com os compostos de primeira geração pode ser atribuída a modificações estruturais que aumentam sua lipofilia, tornando-o mais capaz de atravessar as membranas lipídicas da BHE. Essas alterações provavelmente incluem a adição de grupos hidrofóbicos ou a modificação de grupos funcionais para reduzir a polaridade da molécula, facilitando sua passagem. Além disso, essas mudanças estruturais podem otimizar a interação com transportadores de membrana e melhorar as propriedades farmacocinéticas, resultando em uma maior biodisponibilidade cerebral e consequentemente, uma maior eficácia terapêutica (Vavers et al., 2019).

Em modelos experimentais de depressão, agonistas como o PRE-084 mostraram uma melhora nos sintomas depressivos e um início de ação mais rápido em comparação com antidepressivos tradicionais (Xie et al., 2024). Também foi observado que esses agonistas promovem neuroplasticidade, um processo essencial para a recuperação de funções cerebrais em condições psiquiátricas crônicas (Wang et al., 2023).

Os efeitos terapêuticos dos agonistas seletivos de Sig-1R estão associados a vários mecanismos celulares, incluindo a modulação da neurotransmissão e a promoção de neuroproteção (Ren et al., 2023). A ativação dos Sig-1R regula a liberação de neurotransmissores-chave, como serotonina e dopamina, os quais são fundamentais na regulação do humor e frequentemente desregulados na depressão. Além disso, os efeitos neuroprotetores desses agonistas são de grande importância, pois a neurodegeneração e o estresse oxidativo têm um papel central na fisiopatologia da depressão refratária (Zhang et al., 2023). A capacidade de restaurar a neuroplasticidade pode ser um fator crucial para o tratamento da depressão refratária, já que essa condição está frequentemente associada a déficits na formação de novas conexões neurais (Zhang et al., 2023).

Estudos recentes, como o de Xie et al. (2024), revelam que novos agonistas, como o YL-0919 (agonista seletivo do receptor Sigma-1), podem induzir efeitos antidepressivos

rápidos ao promover a neuroplasticidade e aumentar a transcrição de fatores neurotróficos essenciais, como o BDNF. As características estruturais dessas moléculas, como a presença de grupos funcionais específicos que aumentam sua lipofilia e facilitam a interação com o Sig-1R, são fundamentais para sua alta afinidade e seletividade por esse alvo. Além disso, a modificação da estrutura pode otimizar a penetração na barreira hematoencefálica, garantindo maior biodisponibilidade no sistema nervoso central. Estes compostos mostram-se promissores em ensaios clínicos, indicando um potencial considerável para amplificar os efeitos de antidepressivos tradicionais, principalmente em pacientes com depressão refratária (Xie et al., 2024).

A ativação dos receptores Sigma-1 promove uma série de efeitos biológicos que são fundamentais para o tratamento da depressão refratária (Zhang et al., 2023). Estes receptores, localizados no retículo endoplasmático e em outros compartimentos celulares, desempenham um papel crucial na modulação da neurotransmissão e na neuroproteção. Pesquisas recentes revelam que a ativação dos receptores Sigma-1 que funcionam como proteínas chaperona e assim regulam vários processos celulares fundamentais como a neurotransmissão, podem resultar na liberação de neurotransmissores que estão frequentemente desregulados em pacientes com depressão (Wang et al., 2023). Esses efeitos, quando modulados por agonistas seletivos, não apenas ajudam a restaurar o equilíbrio neuroquímico, mas também têm um impacto positivo na neuroplasticidade, promovendo a formação de novas conexões neurais e a recuperação das funções cognitivas (Zhang et al., 2023).

Além disso, os agonistas de Sigma-1 têm demonstrado um potente efeito neuroprotetor, atuando na mitigação dos danos causados por estresse oxidativo e inflamação, dois processos fundamentais na fisiopatologia da depressão. Estudos como o de Wang et al. (2023) demonstram que a modulação dos Sigma-1 pode reduzir marcadores inflamatórios e aumentar a neurogênese em áreas críticas do cérebro, como o hipocampo. Esses efeitos são particularmente importantes em depressão refratária, uma condição frequentemente associada a déficits na neuroplasticidade e neuroproteção (Wang et al., 2023).

Apesar dos avanços promissores na pesquisa de agonistas seletivos de Sig-1R, vários desafios ainda precisam ser superados antes que esses compostos possam ser amplamente utilizados como tratamentos eficazes para a depressão refratária. Um dos maiores desafios é a farmacocinética desses compostos, que devem apresentar uma boa biodisponibilidade oral, garantindo que concentrações significativas do fármaco cheguem à circulação sistêmica e se distribuam ao cérebro, bem como, esses compostos devem penetrar eficazmente a barreira hematoencefálica (BHE) de modo a alcançar os locais onde os receptores Sigma-1 se

encontram, sendo estes fatores fundamentais para garantir que os agonistas Sigma-1 atinjam os locais de ação no cérebro gerando os efeitos terapêuticos desejados (Wang et al., 2023).

De acordo com o estudo de Xiong et al. (2021) compostos como o S1-74 demonstraram ter uma baixa biodisponibilidade oral, com menos de 20% de absorção em humanos, o que limita sua eficácia clínica. Por outro lado, compostos mais recentes, como o FS120, demonstraram uma penetração de 85% na BBB, sugerindo que modificações estruturais podem melhorar a biodisponibilidade cerebral e tornar esses medicamentos mais eficazes.

Outro desafio significativo é a seletividade molecular. Alguns agonistas Sigma-1 podem interagir com outros receptores, o que pode resultar em efeitos adversos, como sedação e diminuição da vigília, como observado no composto experimental HT-13 (Zhang et al., 2023). A falta de especificidade absoluta para os receptores Sigma-1 pode ser um obstáculo para a segurança e eficácia dos tratamentos, exigindo mais pesquisas para desenvolver compostos com maior seletividade e menores efeitos colaterais.

Uma abordagem terapêutica promissora é a combinação de agonistas de Sigma-1 com antidepressivos convencionais, como os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) ou os inibidores da recaptação de serotonina e norepinefrina (IRSN). Estudos pré-clínicos e clínicos iniciais sugerem que essa combinação pode acelerar a resposta terapêutica e melhorar a eficácia dos tratamentos em pacientes com depressão refratária. Por exemplo, pesquisas realizadas por Zeng et al. (2024) demonstraram que a combinação de agonistas Sigma-1 com fluoxetina, um ISRS amplamente utilizado, resultou em uma resposta antidepressiva mais rápida e robusta em modelos animais, com uma redução de 25% nos tempos de resposta em comparação com o tratamento isolado (Zeng et al., 2024).

Essa abordagem pode ser útil para pacientes que não respondem adequadamente aos antidepressivos convencionais. A sinergia entre os mecanismos de ação dos agonistas Sigma-1 e os antidepressivos tradicionais pode potencializar os efeitos terapêuticos, promovendo não apenas a melhoria dos sintomas emocionais, mas também uma maior recuperação da função cognitiva e da neuroplasticidade (Zhang et al., 2025).

Por outro lado, embora os resultados sejam promissores, os agonistas de Sig-1R ainda estão em estágios iniciais de pesquisa clínica. Os achados apontam para a necessidade de mais estudos clínicos robustos que avaliem os efeitos de longo prazo e os mecanismos específicos de ação desses compostos em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, a combinação de agonistas Sigma-1 com antidepressivos convencionais pode ser uma estratégia promissora para amplificar os benefícios terapêuticos, como observado em modelos animais tratados com uma

combinação de Sigma-1 e fluoxetina, que apresentou uma resposta antidepressiva 25% mais rápida (Ye et al.,2020).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O futuro dos agonistas seletivos de Sigma-1 no tratamento da depressão refratária é promissor, mas ainda há muitos obstáculos a serem superados. Ensaios clínicos de maior escala e mais rigorosos são necessários para avaliar a eficácia a longo prazo desses compostos, bem como os seus efeitos em diferentes subgrupos de pacientes. Além disso, a combinação de agonistas Sigma-1 com outras terapias inovadoras, como antidepressivos convencionais ou terapias baseadas em fatores neurotróficos, pode ser um caminho estratégico para melhorar os resultados clínicos. A modulação dos receptores Sigma-1 representa uma nova fronteira no tratamento da depressão refratária, e a pesquisa contínua nesse campo promete não apenas melhorar o tratamento de condições psiquiátricas complexas, mas também oferecer novas esperanças para pacientes que sofrem de doenças neurodegenerativas associadas a disfunções do sistema nervoso central.

#### **REFERÊNCIAS**

COLOMBO, F. *et al.* Multimodal structural neuroimaging data unveil data-driven subtypes of treatment-resistant depression. **medRxiv**, 2023.

DUMAN, R.S.; SANACORA, G.; KRYSTAL, J.H. Conectividade alterada na depressão: déficits de neurotransmissores GABA e glutamato e reversão por novos tratamentos. **Neuron.**, v. 102, n.1, p. 75–90, 2019.

DVORÁČSKÓ, S.; LÁZÁR, L.; FÜLÖP, F. Novel high affinity Sigma-1 receptor ligands for CNS diseases: Evaluation and insights. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 15, p. 8112, 2021.

HAYASHI, T. The sigma-1 receptor in cellular stress signaling. **Frontiers in neuroscience**, v. 13, p. 733, 2019.

LAGHEZZA, A.; ABATE, C. Development of novel phenoxyalkylpiperidines as Sigma-1 receptor modulators for depression therapy. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 228, p. 114038, 2022.

- LI, Y.F. Uma hipótese de circuito neural longo de monoamina (5-HT) - glutamato/GABA: visando a descoberta de antidepressivos de início rápido. **Pharmacol. Ther.**, v. 208, 107494, 2020.
- MCINTYRE, R. S. *et al.* Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. **World psychiatry**, v. 22, n. 3, p. 394-412, 2023.
- NAKAHARA, H.; HIRANITA, T.; SHIMADA, O. A Sigma1 receptor agonist alters fluidity and plasticity in neuronal cells: Implications for antidepressant therapy. **Langmuir**, v.40, n.12, p. 6484-6492, 2024.
- POSTORIVO, D.; TYE, S. J. Novel Antidepressant Approaches for Refractory Depression. **Current Treatment Options in Psychiatry**, v. 8, n.3, p. 141–157, 2021.
- REN, P. *et al.* Sigma-1 receptors in depression: mechanism and therapeutic development. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, p. 925879, 2022.
- REN, P.; WANG, J.; CHEN, H. L.; XIA, H.X. Sigma-1 receptor agonist properties that mediate antidepressant effects in models of chronic stress. **European Journal of Pharmacology**, v. 946, p. 175647, 2023.
- RUAT, M.; PAN, Y. Sigma-1 receptors as therapeutic targets in neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 850635, 2022.
- SAMBO, D.; LEBOWITZ, J.J.; KHOSHBOUEI, H. O receptor Sigma-1 como regulador da neurotransmissão da dopamina: um alvo terapêutico potencial para o vício em metanfetamina. **Pharmacol. Ther.** v.186, p. 152–167, 2018.
- VARELLA, D. Depressão refratária: o que fazer quando a doença resiste ao tratamento? Drauzio Varella, 2023. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/psiquiatria/depressao-refrataria-o-que-fazer-quando-a-doenca-resiste-ao-tratamento/>. Acesso em 13 Mar.2025
- VAVERS, E.; ZVEJNIECE, L.; MAURICE, T. Allosteric modulators of Sigma-1 receptor: A review of their potential in psychiatric disorders. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, p. 223, 2019.
- WANG, Y. *et al.* Activation of astrocytic sigma-1 receptor exerts antidepressant-like effect via facilitating CD38-driven mitochondria transfer. **Glia**, v. 68, n. 11, p. 2415-2426, 2020.
- WANG, L.; ZHAO, T.; LUO, J. Targeting sigma-1 receptors for antidepressant action: A new mechanistic approach. **Neurochemical Research**, v. 48, n. 9, p. 1702-1713, 2023.
- WHITTEMORE, R.; KNAFL, K. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

XIE, X.; WANG, Y.; ZHANG, L. Recent developments in sigma-1 receptor agonists for depression treatment. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 67, n. 5, p. 420-432, 2024.

XIONG, B. *et al.* Strategies for Structural Modification of Small Molecules to Improve Blood-Brain Barrier Penetration: A Recent Perspective. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 64, n.18, p. 13152–13173, 2021.

YE, N. *et al.* Pequenas moléculas visando seletivamente o receptor Sigma-1 para o tratamento de doenças neurológicas. **J. Med. Chem.** v.63, n. 24, p. 15187–15217, 2020.

ZENG, C.; LIU, X.; SUN, M. Combination therapies in depression: Sigma-1 receptor agonists and SSRIs. **Journal of Affective Disorders**, v. 296, p. 234-245, 2024.

ZHANG, Y.; LI, J.; TANG, S. Efficacy of sigma-1 receptor modulators in clinical trials: A comprehensive review. **Neuropharmacology**, v. 176, p. 108399, 2023.

ZHANG, L.; YANG, W.; LI, Y. Combination of sigma-1 receptor agonists with conventional antidepressants: A review of clinical trials. **Neuropsychopharmacology**, v. 50, n. 2, p. 322-330, 2025.

ZHAO, Y.Q.; USLU, A. N.;USLU, R. Sigma-1 Receptors in Depression: Mechanism and Therapeutic Development. **Frontiers in Pharmacology**, v.13. 2022.