REVISTA ELETRÔNICA
Acervo MÉDICO
ISSN 2764-0485

Influência dos metabólitos glutamatérgicos no transtorno depressivo: uma revisão integrativa

Influence of glutamatergic metabolites on depressive disorder: an integrative review

Influencia de los metabolitos glutamatérgicos en el trastorno depresivo: una revisión integradora

Júlia Domingues Ferraz Jacob[1], Mariá Borba Cardoso[1], Hélcio Serpa de Figueiredo Júnior[1].

RESUMO

Objetivo: Analisar as repercussões dos metabólitos glutamatérgicos na depressão, elucidando a relação entre os níveis de glutamato e a sintomatologia apresentada pelos pacientes. **Métodos:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “glutamic acid” e “depression”, associados pelo operador booleano “AND”. Foram selecionados artigos publicados entre 2017 e 2025, incluindo estudos clínicos, ensaios clínicos, estudos comparativos, ensaios clínicos controlados, estudos observacionais e ensaios controlados randomizados. Foram excluídos estudos com texto completo indisponível, artigos duplicados, trabalhos com tema divergente dos objetivos e estudos realizados em animais. A amostra final consistiu em 24 artigos. **Resultados:** Os estudos analisados evidenciaram que não há consenso definitivo sobre o papel dos metabólitos glutamatérgicos na depressão, embora diversas pesquisas apontem melhora clínica associada à modulação dos níveis de glutamato. A via glutamatérgica surge como potencial alvo terapêutico, especialmente em casos de transtornos depressivos resistentes ao tratamento convencional. **Considerações finais:** A exploração de novas investigações sobre a via glutamatérgica é relevante para consolidar alternativas terapêuticas, contribuindo para o suporte clínico a pacientes acometidos por depressão, visando melhor qualidade de vida e eficácia terapêutica.

Palavras-chave: Ácido glutâmico, Depressão, Transtorno depressivo resistente a tratamento.

ABSTRACT

Objective: To analyze the repercussions of glutamatergic metabolites in depression, elucidating the relationship between glutamate levels and the symptomatology presented by patients. **Methods:** An integrative literature review was carried out for previous works on the PubMed platforms and the Virtual Health Library using the descriptors “glutamic acid” and “depression”, combined with the Boolean operator “AND.” Articles published between 2017 and 2025 were selected, including clinical studies, clinical trials, comparative studies, controlled clinical trials, observational studies, and randomized controlled trials. Studies with unavailable full texts, duplicate articles, works unrelated to the research objectives, and animal studies were excluded. The final sample consisted of 24 articles. **Results:** The analyzed studies showed that there is no definitive consensus on the role of glutamatergic metabolites in depression, although several studies report clinical improvement associated with modulation of glutamate levels. The glutamatergic pathway emerges as a potential therapeutic target, especially in cases of treatment-resistant depressive disorders. **Conclusion:**

[1] Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

SUBMETIDO EM: 9/2025 | **ACEITO EM: 10/2025** | **PUBLICADO EM: 11/2025**

Further investigation of the glutamatergic pathway is relevant to consolidate therapeutic alternatives, contributing to clinical support for patients affected by depression, aiming to improve quality of life and therapeutic efficacy.

Keywords: Glutamic acid, Depression, Depressive disorder, Treatment-resistant.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las repercusiones de los metabolitos glutamatérgicos en la depresión, elucidando la relación entre los niveles de glutamato y la sintomatología presentada por los pacientes. **Métodos:** Se realizó una revisión integradora de la literatura en las bases de datos PubMed y Biblioteca Virtual en Salud, utilizando los descriptores “ácido glutámico” y “depresión”, combinados con el operador booleano “AND”. Se seleccionaron artículos publicados entre 2017 y 2025, incluyendo estudios clínicos, ensayos clínicos, estudios comparativos, ensayos clínicos controlados, estudios observacionales y ensayos controlados aleatorizados. Se excluyeron estudios con texto completo no disponible, artículos duplicados, trabajos no relacionados con los objetivos de la investigación y estudios realizados en animales. La muestra final consistió en 24 artículos. **Resultados:** Los estudios analizados evidenciaron que no existe un consenso definitivo sobre el papel de los metabolitos glutamatérgicos en la depresión, aunque diversas investigaciones señalan mejoría clínica asociada a la modulación de los niveles de glutamato. La vía glutamatérgica se presenta como un posible objetivo terapéutico, especialmente en casos de trastornos depresivos resistentes al tratamiento convencional. **Conclusión:** La exploración de nuevas investigaciones sobre la vía glutamatérgica es relevante para consolidar alternativas terapéuticas, contribuyendo al soporte clínico de los pacientes con depresión, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y la eficacia terapéutica.

Palabras clave: Ácido glutámico, Depresión, Trastorno depresivo resistente al tratamiento**.**

INTRODUÇÃO

A depressão é uma doença que afeta aproximadamente 300 milhões de indivíduos em todo o mundo, de acordo com a Organização mundial da Saúde (OMS), sendo uma das patologias que mais debilitam a sociedade, pois, além de estar atrelada a uma demanda exacerbada de recursos da saúde pública, predispõe a uma prejudicial qualidade de vida aos indivíduos, tanto mental quanto física (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017).

O transtorno depressivo pode se apresentar de diversas formas, como unipolar (transtorno depressivo maior – TDM) ou estar relacionado ao transtorno bipolar tipo I ou tipo II, entre outros (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Humor deprimido, anedonia, insônia, perda ou ganho de peso, fadiga, agitação, sentimentos de culpa e inutilidade, ansiedade, falta de motivação e pensamentos suicidas são alguns sintomas comuns que se apresentam na depressão (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Para controlar os sintomas e suas repercussões as terapias antidepressivas utilizadas ainda hoje são baseadas em descobertas feitas há mais de 50 anos, embasadas nos medicamentos inibidores da monoaminoxidase que, mais tarde, evoluíram para os que interferiam na captação de serotonina e noradrenalina (BERTON O e NESTLER EJ, 2006). Porém, as terapias atuais, apesar de muitas vezes eficazes e ainda com tentativas de potencialização, deixam a desejar em diversos grupos acometidos por essa patologia (MRAZEK DA, et al., 2014).

A depressão, além de seu impacto individual, configura-se como um problema de saúde pública global, representando uma das principais causas de incapacidade no mundo e contribuindo significativamente para a sobrecarga dos sistemas de saúde e para a perda de produtividade laboral (VIGO D, et al., 2016). Estima-se que indivíduos com depressão apresentem risco aumentado de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2 e até mesmo condições neurodegenerativas, o que agrava o prognóstico clínico e eleva ainda mais os custos associados (MALHI GS e MANN JJ, 2018). Nesse sentido, a depressão deve ser entendida não apenas como uma condição psiquiátrica, mas como um fator de risco relevante para morbidade geral e redução da expectativa de vida.

Dessa forma, a busca por novas terapêuticas - principalmente para tratamento de resistência à terapia usual para depressão – têm sido estudadas apresentando prognósticos favoráveis. Novas pesquisas foram além dos mecanismos os quais os fármacos atuais agem, buscando efeitos em outros neurotransmissores e em outras vias neurais (MRAZEK DA, et al., 2014).

As opções terapêuticas atuais, embora fundamentais, apresentam limitações consideráveis. Até 40% dos pacientes não respondem adequadamente aos antidepressivos convencionais, caracterizando a chamada depressão resistente ao tratamento (RUSH AJ, et al., 2006). Além disso, a latência de resposta pode variar de duas a seis semanas, o que dificulta o manejo clínico em casos graves e aumenta o risco de suicídio (TRIVEDI MH, et al., 2006). Essas dificuldades contribuem para elevadas taxas de abandono terapêutico e recaídas, reforçando a importância da exploração de novos alvos farmacológicos.

A etiologia da depressão ainda é incerta, mas acredita-se que tenha origem multifatorial e poligênica. Fatores hereditários, ambientais, exposição à estressores psicossociais corroboram para o desencadeamento da doença (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013). Baseado nessas informações, e na busca por novas terapêuticas, as teorias etiológicas da depressão são postas em questão. Para isso, é necessário uma maior compreensão sobre a interferência de outros neurotransmissores e aminoácidos na via dos sintomas negativos e depressivos, conhecidos como: glutamato (GLU), GABA, glutamina, relação glutamato-glutamina (Glx), N-acetilcisteína (NAAC), entre outros.

O ácido glutâmico ou glutamato é um aminoácido não essencial, abundante no sistema nervoso central (SNC). Considerado como um dos principais neurotransmissores excitatórios, desempenham papéis essenciais no aprendizado, memória, cognição e humor, sendo imprescindível na regulação da plasticidade sináptica (MURROUGH JW, et al., 2017). Com isso, tornou-se um grande alvo de programas neuropsiquiátricos visando estudar o sistema glutamatérgico e seus potenciais efeitos terapêuticos como forma alternativa, principalmente para tratamentos refratários (LENER MS, et al., 2017).

O sistema glutamatérgico inclui receptores de N-metil-d-aspartato (NMDARs), que são alvos de drogas conhecidas há anos, como a cetamina, antagonista do receptor NMDARs, ganhando atenção nos anos 1990 por ter alto potencial antidepressivo (MURROUGH JW, et al., 2017; TRULLAS R e SKOLNICK P, 1990). A partir disso, a hipótese glutamatérgica da depressão está cada vez mais sendo estudada, visto que a maioria das sinapses e neurônios utilizam como neurotransmissor o glutamato, importante alvo na neuroplasticidade, podendo, então, estar envolvido de alguma forma com distúrbios neuropsiquiátricos (MURROUGH JW, et al., 2017).

Diversos estudos têm demonstrado que a neurotransmissão glutamatérgica encontra-se desregulada em indivíduos com transtorno depressivo maior, com alterações tanto na liberação quanto na recaptação desse neurotransmissor (SANACORA G, et al., 2012). Essa disfunção compromete a plasticidade sináptica e pode contribuir para déficits cognitivos frequentemente observados em pacientes deprimidos, como prejuízos de memória e atenção (DUMAN RS e AGHAJANIAN GK, 2012). Além disso, modificações em receptores glutamatérgicos — incluindo NMDA e AMPA — parecem desempenhar papel central nos mecanismos de resposta terapêutica a agentes de ação rápida, como a cetamina (ABDALLAH CG, et al., 2015).

Diante dessas alterações funcionais, diversas metodologias vêm sendo utilizadas para investigar os níveis de metabólitos glutamatérgicos no cérebro, permitindo avaliar a relação entre disfunção sináptica e sintomas depressivos. Estudos clínicos de depressão buscaram identificar concentrações dos níveis desses metabólitos glutamatérgicos, entre outros neurotransmissores, através da espectroscopia de ressonância magnética (H-MRS), bem como outras vias para identificação das alterações de Glu, GABA, e, por fim, relacionar à disfunção do circuito excitação/ inibição desses neurotransmissores, desempenhando um papel significativo na depressão (YÜKSEL C e ÖNGÜR D, 2010; SANACORA G, et al., 2012).

A partir disso, novas pesquisas sobre a atuação no mecanismo do sistema glutamatérgico têm sido realizadas, a fim de explorar a excitação ou inibição do circuito de neurotransmissores, podendo relacioná-los tanto com a etiologia quanto sendo um potencial alvo para terapias antidepressivas, visto que os estudos que abordam a ação do ácido glutâmico como agente na depressão ainda são conflitantes (LI YF, 2020).

Dessa forma, o objetivo deste estudo foi investigar a relação entre medições dos níveis de um dos principais metabólitos excitatórios e inibitórios da via glutamatérgica com transtornos depressivos, a fim de elucidar o progresso feito na fisiopatologia depressiva relacionando a neurotransmissão alterada e os déficits cognitivos dos transtornos do humor.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa através de uma revisão integrativa de literatura. As bases de dados eletrônicas utilizadas foram: National Library of Medicine (PubMed) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

A busca realizada foi por meio do uso dos descritores “glutamic acid” e “depression”, utilizando o operador booleano “AND”. Os mesmos descritores são encontrados nos Descritores de Ciências da Saúde (DeCS).

A revisão de literatura foi realizada seguindo os seguintes critérios: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados (PEREIRA AS, 2018).

Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 07 anos (2017-2025); artigos cujos estudos eram do tipo: estudo clínico, ensaio clínico, estudo comparativo, ensaio clínico controlado, estudo observacional, ensaio controlado randomizado.

Os artigos cujo texto completo estava indisponível foram excluídos, assim como aqueles cujo tema não correspondia aos objetivos da pesquisa, artigos duplicados, artigos fora do tema abordado e aqueles trabalhos cujo objeto de estudo eram animais.

RESULTADOS

A busca geral de todos os bancos de dados resultou em um total de 5134 artigos. Foram encontrados 2584 artigos na base de dados PubMed e 3071 artigos no BVS. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão restaram 16 artigos na base de dados PubMed e 19 artigos no BVS, sendo realizada a retirada de 9 artigos por estarem duplicados nas bases PubMed e BVS. Somando-se 24 artigos finais que continham os desfechos de interesse para o estudo desta revisão, conforme apresentado na **Figura 1**.

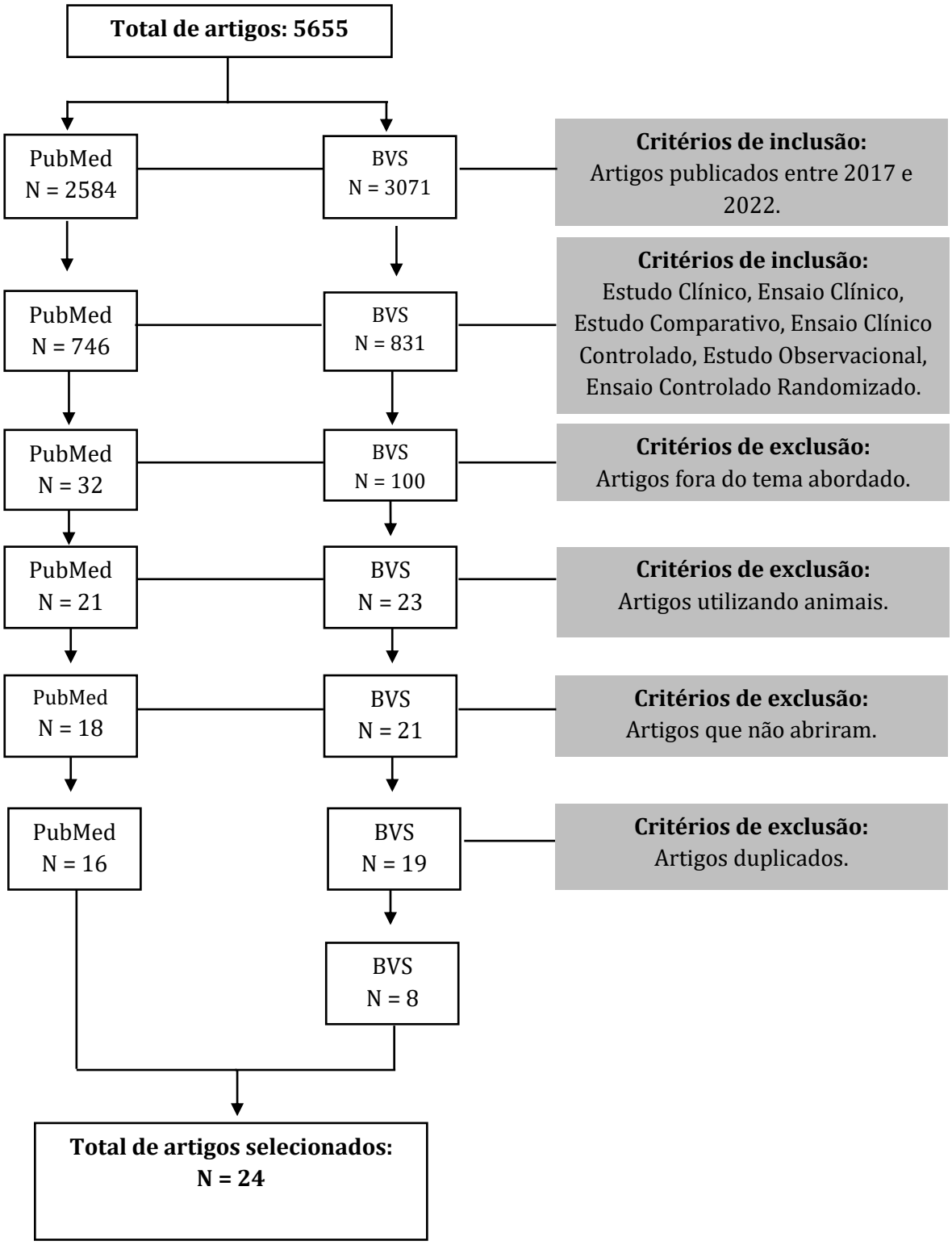
Dos 24 estudos selecionados, seis são estudos observacionais, 16 são ensaios clínicos (**Quadro 1**). Dos artigos selecionados um fez análise sérica dos níveis de GLU, GABA E GAD pelo método ELISA; seis analisaram a relação dos metabólitos glutamatérgicos com cetamina; oito avaliaram a concentração dos metabólitos por meio de H-MRS com os sintomas depressivos; três avaliaram a relação dos metabólitos glutamatérgicos com ISRS; um avaliou a relação com a gabapentina; dois avaliaram a relação dos metabólitos glutamatérgicos com sintomas depressivos e estimulação transcraniana; dois avaliaram a relação de aminoácidos, ingestão e concentração, com os metabólitos glutamatérgicos; um avaliou a relação do infliximabe com o GLU e NAA (N-acetil-aspartato); um avaliou a relação do estresse com os metabólitos glutamatérgicos; um relacionou o diazóxido com os metabólitos glutamatérgicos; um avaliou a relação glicose, insulina e glutamato com sintomas depressivos; um estudo avaliou a relação da gabapentina com os metabólitos.

Dos artigos selecionados, 13 artigos analisaram a melhora dos sintomas depressivos associado a alteração da concentração de metabólitos glutamatérgicos, desses sete apresentando melhora dos sintomas associado a diminuição da concentração dos metabólitos glutamatérgicos, três não encontraram relação entre melhora dos sintomas e alteração de níveis glutamatérgicos e, apenas dois, observaram um aumento do glutamato associado a melhora dos sintomas depressivos; um artigo foi interrompido em consequência dos efeitos colaterais da medicação utilizada.

Nove estudos analisaram os níveis basais de concentrações dos metabólitos glutamatérgicos em pacientes com depressão comparados a saudáveis, três desses observando níveis de glutamato aumentados,

três observando nível de glutamato basal diminuído e três não observaram diferenças relevantes. Com isso, pode-se perceber que ainda não há um consenso na via glutamatérgica como agente na depressão, porém com importante relação entre diminuição de níveis glutamatérgicos e melhora clínica dos sintomas depressivos, entretanto faltam estudos para consolidar a hipótese

Figura 1 - Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Jacob JDF, et al., 2025.

Quadro 1 - Descrição dos autores, ano, forma de avaliação e principais conclusões de cada artigo.

Autor / Ano	Tipo de estudo	Amostra	Forma de avaliação	Principais resultados
Liao JW, et al, 2020.	Ensaio clínico controlado	N = 133	Escala HAMD-17, HAMA, análise de níveis séricos de glu, GABA e GAD pelo método ELISA.	No grupo de depressão e no de depressão bipolar os níveis séricos de glu e a razão Glu/GABA foram maiores do que os do grupo controle saudável; os níveis de GABA e GAD foram menores do que os do grupo controle saudável.
Milak MS, et al, 2020.	Ensaio clínico randomizado	N = 38	Administração de cetamina, análise níveis Glx e GABA e efeitos antidepressivos pela escala (HDRS-22) 24 horas após.	Cetamina produziu redução do Glx, com efeitos antidepressivos significativos; GABA não apresentou resultados significantes.
Spurny B, et al, 2021.	Estudo clínico	N = 79	Administração ISRS (escitalopram), análise de Glx, GABA e efeitos da reaprendizagem associativa.	O tratamento com ISRS demonstrou uma redução das razões Glx/tcr no hipocampo; nas razões GABA+/tcr ou efeitos da reaprendizagem não foram encontrados resultados significativos do tratamento.
Mansur RB, et al, 2020.	Estudo clínico randomizado	N = 23	Administração de Infliximabe e influência nos níveis de glutamato e N-acetil-aspartato para depressão bipolar.	Tratamento com infliximabe não alterou concentrações de NAA no córtex pré-frontal; houve redução dos níveis de Glx no pré-frontal, além de relacionar redução dos níveis de Glx com melhora da função cognitiva.
Evans JW, et al, 2018.	Estudo clínico randomizado	N = 37	Administração de cetamina para análise de glutamato no pgACC em indivíduos com TDM resistentes ao tratamento (escalas de humor, RNM e H-MRS).	Não houve diferenças significativas nos níveis de glutamato no pgACC após 24h; subgrupos com respostas diferentes à administração de cetamina.
Gilbert JR, et al, 2018.	Estudo controlado randomizado	N = 36	Administração de cetamina, avaliação de metabólitos glutamatérgicos e sintomas depressivos.	Sinalização glutamatérgica com NMDA desempenhou uma boa resposta antidepressiva à cetamina.
Abdallah CG, et al, 2017.	Estudo observacional	N = 60	Administração cetamina; dosagem Glx; RN: avaliação massa NAc e hipocampo.	Aumento volumétrico do NAc em TDM, mas insignificantes em GBD; após administração de cetamina houve diminuição do volume do NAc. Pacientes GBD tinham mPFC Glx diminuídos de base.
Mezger E, et al, 2021.	Estudo observacional	N = 20	Estimulação transcraniana por corrente contínua + ressonância magnética/espectroscopia de ressonância magnética.	Redução dos níveis de GLU mais significativas em mulheres, mas não em homens; sem alterações nos níveis de GABA e Glx+.
Brennan BP, et al, 2017.	Estudo clínico controlado	N = 29	Espectroscopia de ressonância magnética de prótons (1H-MRS) para avaliar os efeitos do citalopram nas relações glutamina/glutamato e níveis de GABA no pgACC em indivíduos com TDM.	Não houve alteração significativa na glutamina/glutamato com o tratamento com citalopram; houve aumento precoce do GABA com o tratamento.
Cooper JA, et al, 2021.	Estudo clínico controlado	N = 88	Alterações induzidas pelo estresse no glutamato mPFC em pacientes com TDM.	Resposta do glutamato diminui com o aumento do estresse em indivíduos saudáveis; indivíduos com TDM possuem essa resposta adaptativa ausente, além de associadas a expectativas pessimistas.
Umeda K, et al, 2022.	Estudo clínico randomizado	N = 42	Avaliação do humor e performance em trabalhadores após ingestão de 5 aminoácidos (SAGAT), entre eles L-Glu.	A ingestão de cinco aminoácidos (SAGAT) por 4 semanas apresentou potencial efeito na motivação e humor no período de recuperação após a realização de trabalho mental transitório.

Autor / Ano	Tipo de estudo	Amostra	Forma de avaliação	Principais resultados
Prisciandaro JJ, et al, 2022.	Estudo clínico randomizado	N = 32	Uso de gabapentina e sua associação ao glutamato e GABA, com potencial influência nos distúrbios do humor e distúrbios por uso de cannabis.	Gabapentina aumentou níveis de glutamato no dACC, mas potencial adjuvante reduzindo o uso de cannabis, sintomas de humor e talvez ansiedade e distúrbios do sono.
Li M, et al, 2017.	Estudo clínico controlado	N = 26	Interação de tempo (1h e 24h), região (pgACC e AMCC) e tratamento para TDM na relação glutamina/glutamato após a infusão de cetamina.	Após a infusão de cetamina a relação glutamina/glutamato no pgACC em relação aos níveis no AMCC apresentou um aumento significativo apenas em 24 h.
Kadriu B, et al, 2018.	Estudo clínico randomizado	N = 12	Avaliação da eficácia e segurança do uso de diazóxido em pacientes com TDM.	O estudo foi interrompido devido a efeitos colaterais graves.
Nery FG, et al, 2022.	Ensaio clínico	N = 9	Avaliação da eficácia do uso de NAC para o tratamento de depressão.	NAC reduz os sintomas depressivos por redução das concentrações de glutamato no VLPFC.
Miki T, et al, 2021.	Estudo observacional	N = 841	Correlação entre concentrações de aminoácidos e sintomas depressivos (através da escala “CES-D”).	Não foram encontradas correlações significantes entre aminoácidos e sintomas depressivos.
Bolo NR, et al, 2020.	Estudo observacional	N = 24	Avaliação da glicose, insulina (ELISA), metabólitos glutamatérgicos (espectroscopia/RM), sintomas depressivos (Escala HAM-D e SCL-90-R) e avaliação cognitiva.	A hiperglicemia aumentou as concentrações de glutamato em DM1 em comparação ao grupo controle saudável, com aumento dos sintomas depressivos do DM1.
Sonmez AI, et al, 2020.	Estudo observacional	N = 36	Avaliação de concentração de metabólitos glutamatérgicos (H-MRS) e traços bipolares, sintomas depressivos.	Os estudos não encontraram relação entre a diferença de metabolitos de indivíduos depressivos e saudáveis.
Draganov M, et al, 2020.	Estudo observacional	N = 91	Avaliação dos metabólitos glutamatérgicos pela H-MRS, no início e após um ano, e sintomas depressivos (escala HDRS-17).	Os resultados mostraram pacientes no primeiro episódio de depressão com Glu diminuído e GABA aumentado. Porém, após 1 ano, a melhora dos sintomas não foi associada à normalização dos níveis de Glu/GABA.
Clark LD, et al, 2020.	Ensaio clínico controlado	N = 16	Avaliação das concentrações dos metabólitos glutamatérgicos através da H-MRS após estimulação cerebral profunda (DBS) em pacientes com TDM e TB (escala HDRS).	Correlacionaram a melhora dos sintomas depressivos à uma diminuição das concentrações de glutamato, mas não glutamina e glutamato/glutamina.
Smaragdi A, et al, 2019.	Ensaio clínico controlado	N = 58	Avaliação da concentração dos metabólitos glutamatérgicos em pacientes com TB e relação com sintomas depressivos, impulsividade e agressividade.	Os resultados não mostraram relações entre sintomas depressivos e impulsividade com Glx, nem aumento de níveis de Glx em TB; observaram uma relação positiva entre os escores de agressividade e aumento de Glx.
Kubo H, et al, 2017.	Ensaio clínico controlado	N = 62	Avaliação da concentração dos metabólitos glutamatérgicos (H-MRS) e sintomas depressivos, bipolares.	As razões Gln/Glu e os níveis de Gln no córtex cingulado anterior e níveis de Gln nos gânglios basais esquerdos estavam aumentadas significativamente nos indivíduos com TB.
Ritter C, et al, 2022.	Estudo observacional	N = 396	Avaliação da concentração de GABA, glutamato e glutamina no córtex pré-frontal em pacientes com TDM passado e atual.	Redução significativa dos níveis de GABA e glutamato nos grupos com TDM atual e histórico, associada a aumento significativo da glutamina; sem diferença relevante no Glx total.
Dai F, et al, 2025.	Ensaio clínico randomizado	N = 74	H-MRS em córtex medial frontal para quantificar Glx, GABA e razão Glx/GABA; escitalopram vs placebo por 8 semanas.	Nenhuma associação significativa entre níveis pré-tratamento de Glx, GABA ou razão e remissão ou resposta clínica.

*Glu = glutamato; Glx = glutamato + glutamina.
Fonte: Jacob JDF, et al., 2025.

DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram uma potencial relação entre diminuição das concentrações de metabólitos glutamatérgicos e melhora clínica dos sintomas depressivos, entretanto ainda há pontos a esclarecer, visto que alguns estudos contradizem essa correlação. Ainda não há consenso na literatura médica sobre a fisiopatologia da depressão e seus sintomas depressivos, sendo o desequilíbrio de neurotransmissores forte alvo de hipóteses etiológicas. Questionamentos sobre o glutamato atuando na fisiopatologia da depressão impulsionou estudos a buscarem a relação de antidepressivos eficazes nesta via glutamatérgica. Nesta revisão, sete estudos apresentaram em seus experimentos uma correlação entre a melhora dos sintomas depressivos à diminuição da concentração dos metabólitos glutamatérgicos (CLARK LD, et al., 2020; GILBERT JR, et al., 2018; MANSUR RB, et al., 2020; MEZGER E, et al., 2021; MILAK MS, et al., 2020; NERY FG, et al., 2022).

O glutamato é um aminoácido livre, essencial por agir como um neurotransmissor excitatório em várias vias metabólicas e, com isso, aumentando a atividade cerebral. O neurotransmissor exerce sua função a partir de ligação com receptores específicos expressos na superfície das células. Receptores esses representados por AMPA, NMDA, KA, mGluRs, entre outros, sendo alvo de ligação de fármacos e outros compostos, interferindo, dessa forma, no metabolismo glutamatérgico (KUBO H, et al., 2017). A maioria das células pré e pós-sinápticas e células gliais expressam algum tipo de receptor glutamatérgico, visto que medeiam atividades cerebrais como o metabolismo energético, construção de proteínas do cérebro, como também importante agente na neuroplasticidade, estimulando a capacidade de adaptação do cérebro com formação de novos neurônios (DAI F, et al., 2025).

Alguns estudos utilizaram a administração da cetamina como um potencial antidepressivo, visto que seu mecanismo de ação é a antagonização do receptor NDMA e estímulo ao AMPA (GILBERT JR, et al., 2018; MILAK MS, et al., 2020). Os resultados da pesquisa foi compatível com estudos que mostraram que a antagonização dos receptores NMDA e ativação do AMPA leva a sinalização glutamatérgica acionando a via mTOR e a sinalização do fator neurotrófico derivado do cérebro (BNDF), ativando a sinaptogênese e neurogênese, sugerindo a sua influência no mecanismo da neuroplasticidade, fator essencial para o tratamento de sintomas depressivos (TRULLAS R e SKOLNICK P, 1990; ZHOU Y e DANBOLT NC, 2014).

Entretanto, em outra pesquisa, analisando os níveis de Glx após infusão de cetamina, observaram um aumento significativo dos metabólitos glutamatérgicos após 24h, no córtex cingular anterior dorsal (pgACC) associado aos sintomas depressivos agudos (LI M, et al., 2016). A limitação foi a inclusão de indivíduos saudáveis e por observar tal alteração no pgACC, o que leva ao questionamento se a alteração glutamatérgica poderia estar associada a regiões específicas do cérebro com os sintomas depressivos, sugerindo a relação entre localizações regionais cerebrais específicas, quantidade de receptores AMPA e proporções de receptores NMDA/AMPA (HAYLEY S e LITTEL JOHN D, 2013).

Além disso, outra análise, a qual utilizou gabapentina como antidepressivo e ansiolítico, foi observado melhora dos sintomas clínicos, mas associado ao aumento dos níveis de glutamato no córtex cingulado anterior dorsal, porém esse aumento foi observado apenas em indivíduos fumantes (PRISCIANDARO JJ, et al., 2021). Por outro lado, de acordo com alguns estudos que administraram cetamina em indivíduos com transtornos depressivos, houve melhora clínica, porém sem associação a alterações glutamatérgicas (ABDALLAH CG, et al., 2017; EVANS JW, et al., 2018). Somado a isso, outros estudos também reafirmaram a não correlação entre glutamato com o tratamento antidepressivo, utilizando citalopram (ISRS) como meio, porém observando apenas na região de pgACC, além de analisar apenas efeitos agudos e subcrônicos (BRENNAN BP, et al., 2017). Já os estudos de alguns outros autores utilizaram o diazoxido em pacientes com TDM como modulador glutamatérgico, porém foram interrompidos devido aos efeitos colaterais do medicamento (KADRIU B, et al., 2018).

Por outras vias, os antidepressivos com ação de inibição da recaptação de serotonina e estimulação elétrica transcraniana (ECT/ DBS) mostraram interação com a neurotransmissão glutamatérgica, reduzindo a liberação do glutamato, corroborando a hipótese da influência dos metabólitos glutamatérgicos na

fisiopatologia da depressão (MARTINOWICH K, et al., 2013). Alguns autores em seus estudos constataram efeitos antidepressivos com a diminuição de concentrações de metabólitos glutamatérgicos com o uso de um ISRS e com a estimulação a partir de DBS (CLARK DL, et al., 2020; SPURNY B, et al., 2021).

Por outro lado, outros autores investigaram a relação entre níveis basais de metabólitos glutamatérgicos e a resposta ao tratamento com escitalopram em pacientes com TDM e não identificaram associação significativa entre esses biomarcadores e a remissão dos sintomas depressivos, sugerindo que, nessa amostra, tais medidas não se configuraram como preditores clínicos confiáveis (DAI F, et al., 2025).

A liberação de glutamato para o meio extracelular, para se ligar aos receptores, é contínua, por isso sua captação e inativação após finalizar suas funções é essencial, a fim de promover o equilíbrio do neurotransmissor na fenda sináptica. A diminuição da captação de glutamato ou aumento da sua produção pode levar ao excesso de glutamato na fenda sináptica e, com isso, a hiperativação dos receptores glutamatérgicos, causando excitotoxicidade (INOSHITA M, et al., 2018).

O estado hiperglutamatérgico e hiperexcitatório leva a efeitos neurodegenerativos, ocasionando dano neuronal e apoptose, o que poderia ser fator para o desenvolvimento de transtornos de humor e depressivos (WALTER M, et al., 2014).

Somado a isso, pesquisas associaram a neuroinflamação como potencial agente na neurotoxicidade, visto que a liberação de citocinas induz a liberação excessiva de glutamato (MANGIA S, et al., 2012; PITTALUGA A, et al, 2007). O qual reafirma os achados de alguns estudos desta revisão, sendo a modulação dessa inflamação uma possível alternativa, como apresentam outros autores (BOLO NR, et al., 2020; COOPER JA, et al., 2021; MANSUR RB, et al., 2021).

A toxicidade neural somada ao processo neurodegenerativo são precursores para o desenvolvimento de transtornos de humor. Com isso, estudos sugeriram a possibilidade de aumento prévio desse neurotransmissor em indivíduos com transtorno depressivo, porém ainda não houve acordo quanto ao distúrbio (IDA T, et al., 2008).

Alguns estudos analisados nesta revisão observaram concentrações de glutamato aumentados em indivíduos com transtorno depressivo (BOLO NR, et al., 2020; KUBO H, et al., 2017; LIAO JW, et al., 2020). Com isso, corroborando com a hipótese de estudos que mostraram estes níveis basais dos metabólitos glutamatérgicos aumentados em indivíduos com TDM, o que poderia ser uma das hipóteses fisiopatológicas da depressão (TILLEUX S e HERMANS E, 2007).

Em contrapartida, outros observaram diminuição das concentrações de glutamato em pacientes com TDM (ABDALLAH CG, et al., 2017; DRAGANOV M, et al., 2021; RITTER C, et al., 2022). Outros ainda não correlacionaram concentrações de glutamato com TDM (MIKI T, et al., 2021; SMARAGDI A, et al., 2019; SONMEZ AI, et al., 2020). Essa falta de consenso dos estudos pode ser explicada devido à diferença de concentração por localização de regiões cerebrais, além disso, pela limitação de biomarcadores fidedignos e localização de regiões analisadas (JANSEN JFA, et al., 2006; MORIGUCHI S, et al., 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A presente revisão integrativa reuniu estudos da literatura atual para compreender a influência do glutamato no transtorno depressivo. Observa-se que ainda não há consenso a respeito da atuação do ácido glutâmico como agente dos sintomas depressivos, embora apresente grande potencial, já que a maioria dos estudos identificou uma relação entre aumento de glutamato e intensificação dos sintomas, enquanto sua diminuição esteve associada à melhora clínica. Contudo, persistem inconsistências, como a dependência de biomarcadores pouco fidedignos, a heterogeneidade metodológica e as diferentes formas de mensuração dos sintomas e de sua repercussão nos níveis de glutamato, fatores que podem influenciar a interpretação dos mecanismos de ação dos fármacos analisados. Assim, estudos futuros são fundamentais, pois a via glutamatérgica configura-se como um alvo promissor para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas e para o fortalecimento das evidências de sua repercussão nos sintomas depressivos.

REFERÊNCIAS

1. ABDALLAH CG, et al. The Nucleus Accumbens and Ketamine Treatment in Major Depressive Disorder. Neuropsychopharmacology, 2017; 42(8): 1739–46.
2. ABDALLAH CG, et al. Ketamine and rapid-acting antidepressants: a window into a new neurobiology for mood disorder therapeutics. Annu Rev Med., 2015; 66:509–523.
3. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Transtornos depressivos. Em Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais (5a ed.). 2013. Whashington DC., Estados Unidos da América.
4. BERTON O, NESTLER EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. Nature Reviews Neuroscience. 2006 Feb;7(2):137–51.
5. BOLO NR, et al. Acute Hyperglycemia Increases Brain Pregenual Anterior Cingulate Cortex Glutamate Concentrations in Type 1 Diabetes. Diabetes. 2020 Jul; 69(7):1528-1539.
6. BRENNAN BP, et al. Acute change in anterior cingulate cortex GABA, but not glutamine/glutamate, mediates antidepressant response to citalopram. Psychiatry Research: Neuroimaging, 2017; 269:9–16.
7. CLARK DL, et al. Rostral anterior cingulate glutamate predicts response to subcallosal deep brain stimulation for resistant depression. J Affect Disord. 2020 Apr 1; 266:90-94.
8. COOPER JA, et al. Reduced adaptation of glutamatergic stress response is associated with pessimistic expectations in depression. Nature Communications. 2021 May 26; 12(1):3166.
9. DAI F, et al. Lack of association between pretreatment glutamate/GABA and major depressive disorder treatment response. Translational Psychiatry, [S. l.], v. 15, n. 1, p. 142, 3 mar. 2025.
10. DRAGANOV M, et al. Glutamatergic and GABA-ergic abnormalities in First-episode depression. A 1-year follow-up 1H-MR spectroscopic study. J Affect Disord. 2021 Aug 5; 11(1):419.
11. DUMAN RS, AGHAJANIAN GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. Science. 2012 Oct 12; 338(6103):68–72.
12. EVANS JW, et al. 7T 1H-MRS in major depressive disorder: a Ketamine Treatment Study. Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology. 2018 Aug 1; 43(9):1908–14.
13. GILBERT JR, et al. Glutamatergic Signaling Drives Ketamine-Mediated Response in Depression: Evidence from Dynamic Causal Modeling. International Journal of Neuropsychopharmacology. 2018 Apr 13; 21(8):740–7.
14. HAYLEY S, LITTELJOHN D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2013 Nov 20; 7:218.
15. IDA T, et al. Cytokine-induced enhancement of calcium-dependent glutamate release from astrocytes mediated by nitric oxide. Neuroscience Letters. 2008 Feb; 432(3):232–6.
16. INOSHITA M, et al. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. Neuropsychiatric Disease and Treatment. 2018 Apr 6; 14:945-953.
17. JANSEN JFA, et al. 1H MR Spectroscopy of the Brain: Absolute Quantification of Metabolites. Radiology. 2006 Aug; 240(2):318–32.
18. KADRIU B, et al. Clinical Trial of the Potassium Channel Activator Diazoxide for Major Depressive Disorder Halted Due to Intolerability. Journal of Clinical Psychopharmacology. 2018 Jun 1; 38(3):243–6.
19. KUBO H, et al. 1H-magnetic resonance spectroscopy study of glutamate-related abnormality in bipolar disorder. J Affect Disord. 2017 Jan 15; 208:139-144.
20. LENER MS, et al. Glutamate and Gamma-Aminobutyric Acid Systems in the Pathophysiology of Major Depression and Antidepressant Response to Ketamine. Biological Psychiatry. 2017 May; 81(10):886–97.
21. LI M, et al. Temporal Dynamics of Antidepressant Ketamine Effects on Glutamine Cycling Follow Regional Fingerprints of AMPA and NMDA Receptor Densities. Neuropsychopharmacology. 2016 Sep 8; 42(6):1201–9.
22. LI YF. A hypothesis of monoamine (5-HT) - Glutamate/GABA long neural circuit: Aiming for fast-onset antidepressant discovery. Pharmacol Ther. 2020 Apr; 208:107494.
23. LIAO JW, et al. Comparative analysis of serum glutamate and gamma-aminobutyric acid levels in patients with bipolar depressive disorder and major depression disorder. Zhonghua Yi Xue Za Zhi, 2020; 100(23):1800–4.

24. MALHI GS, MANN JJ. Depression. Lancet. 2018 May 5; 392(10161):2299–2312.
25. MANGIA S, et al. Metabolic Pathways and Activity-Dependent Modulation of Glutamate Concentration in the Human Brain. Neurochemical Research. 2012 Jul 31; 37(11):2554–61.
26. MANSUR RB, et al. Effects of infliximab on brain neurochemistry of adults with bipolar depression. Journal of Affective Disorders. 2021 Feb; 281:61–6.
27. MARTINOWICH K, et al. Rapid antidepressant effects: moving right along. Molecular Psychiatry. 2013 May 21; 18(8):856–63.
28. MEZGER E, et al. Effects of bifrontal transcranial direct current stimulation on brain glutamate levels and resting state connectivity: multimodal MRI data for the cathodal stimulation site. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2021 Feb 1; 271(1):111–22.
29. MIKI T, et al. Prospective study on the association between serum amino acid profiles and depressive symptoms among the Japanese working population. PLoS One. 2021 Aug 17; 16(8):e0256337.
30. MILAK MS, et al. Assessment of Relationship of Ketamine Dose With Magnetic Resonance Spectroscopy of Glx and GABA Responses in Adults With Major Depression: A Randomized Clinical Trial. JAMA network open. 2020 Aug 3; 3(8):e2013211.
31. MORIGUCHI S, et al. Glutamatergic neurometabolite levels in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. Molecular Psychiatry. 2019 Jul 1; 24(7):952–64.
32. MRAZEK DA, et al. A Review of the Clinical, Economic, and Societal Burden of Treatment-Resistant Depression: 1996–2013. Psychiatric Services. 2014 Aug; 65(8):977–87.
33. MURROUGH JW, et al. Targeting glutamate signalling in depression: progress and prospects. Nature Reviews Drug Discovery. 2017 Mar 17; 16(7):472–86.
34. NERY FG, et al. N -acetylcysteine for depression and glutamate changes in the left prefrontal cortex in adolescents and young adults at risk for bipolar disorder: A pilot study. Early Intervention in Psychiatry. 2022 Feb; 16(2):195-199.
35. PEREIRA AS, et al. Metodologia da pesquisa científica. 2018. 1. ed. Santa Maria, RS: UFSM, NTE.
36. PITTALUGA A, et al. Antidepressant treatments and function of glutamate ionotropic receptors mediating amine release in hippocampus. Neuropharmacology. 2007 Jul 1; 53(1):27–36.
37. PRISCIANDARO JJ, et al. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover, multimodal-MRI pilot study of gabapentin for co-occurring bipolar and cannabis use disorders. Addiction Biology. 2021 Aug 14; 27(1):e13085.
38. RITTER C, et al. Evaluation of prefrontal γ-aminobutyric acid and glutamate levels in individuals with major depressive disorder using proton magnetic resonance spectroscopy. JAMA Psychiatry, v. 79, n. 11, p. 1063-1071, 2022.
39. RUSH AJ, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov; 163(11):1905–1917.
40. SANACORA G, et al. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. Neuropharmacology. 2012 Jan; 62(1):63–77.
41. SMARAGDI A, et al. Differential levels of prefrontal cortex glutamate+glutamine in adults with antisocial personality disorder and bipolar disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Jul 13;93:250-255.
42. SONMEZ AI, et al. Glutamatergic Correlates of Bipolar Symptoms in Adolescents. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2020 Dec;30(10):599-605.
43. SPURNY B, et al. Effects of SSRI treatment on GABA and glutamate levels in an associative relearning paradigm. NeuroImage. 2021 May 15; 232:117913.
44. TILLEUX S, HERMANS E. Neuroinflammation and regulation of glial glutamate uptake in neurological disorders. Journal of Neuroscience Research. 2007;85(10):2059–70.
45. TRIVEDI MH, et al. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am J Psychiatry*. 2006 Jan;163(1):28–40.
46. TRULLAS R, SKOLNICK P. Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. European Journal of Pharmacology. 1990 Aug;185(1):1–10.

47. UMEDA K, et al. Effects of Five Amino Acids (Serine, Alanine, Glutamate, Aspartate, and Tyrosine) on Mental Health in Healthy Office Workers: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Exploratory Trial. Nutrients. 2022 Jun 6;14(11):2357.
48. VIGO D, THORNICROFT G, ATUN R. Estimating the true global burden of mental illness. Lancet Psychiatry. 2016 Feb;3(2):171–178.
49. WALTER M, et al. Multistage drug effects of ketamine in the treatment of major depression. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. 2014 Nov 1;264 Suppl 1:S55-65.
50. WORLD HEALTH ORGANIZATION. (2017). Depression and other common mental disorders: global health estimates. World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610.
51. YÜKSEL C, ÖNGÜR D. Magnetic Resonance Spectroscopy Studies of Glutamate-Related Abnormalities in Mood Disorders. Biological Psychiatry. 2010 Nov;68(9):785–94.
52. ZHOU Y, DANBOLT NC. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. Journal of Neural Transmission. 2014 Mar 1;121(8):799–817.