EXCITOTOXICIDADE MEDIADA PELO GLUTAMATO NA ESCLEROSE LATERAL AMIOTRÓFICA: MECANISMOS ENVOLVIDOS NA MORTE DOS NEURÔNIOS MOTORES

Glutamate-mediated excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis: mechanisms involved in motor neuron death

Excitotoxicidad mediada por el glutamato en la esclerosis lateral amiotrófica: mecanismos implicados en la muerte de las neuronas motoras

Júlia Trigueiro Leite Pegado. Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Patos (UNIFIP). juliapegado@med.fiponline.edu.br. ORCID: 0009-0002-5278-4524
André de Sousa Batista Filho. Acadêmico de Medicina. Centro Universitário de Patos (UNIFIP). andrefilho@med.fiponline.edu.br. ORCID: 0009-0006-1661-4455
Rebeca Rocha da Silva Soares Cavalcante. Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Patos (UNIFIP). rebecacavalcante@med.fiponline.edu.br. ORCID: 0009-0006-7975-296X
Carlos Daniel Soares de Sousa. Acadêmico de Medicina. Centro Universitário de Patos (UNIFIP). carlossousa@med.fiponline.edu.br. ORCID: 0009-0005-6003-6165
Ana Alice Batista Cordeiro do Amaral. Acadêmica de Medicina. Centro Universitário de Patos (UNIFIP). anaamaral@med.fiponline.edu.br. ORCID: 0009-0004-0591-4634
Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira. Docente do curso de Medicina. Centro Universitário de Patos (UNIFIP). raquelsousa@fiponline.edu.br. ORCID: 0000-0002-5676-6748

Autor correspondente: Júlia Trigueiro Leite Pegado – juliapegado@med.fiponline.edu.br

Submetido: 26/10/2026
Aprovado: 27/11/2026

ISSN 2177-5052

Resumo

Objetivo: Analisar os mecanismos envolvidos na excitotoxicidade mediada pelo glutamato na Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA), com ênfase nos processos celulares e moleculares associados à degeneração e morte dos neurônios motores. **Método:** Revisão integrativa da literatura realizada nas bases National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect, utilizando os termos *"Amyotrophic Lateral Sclerosis"*, *"glutamate"* e *"excitotoxicity"*, interligados pelo operador booleano "AND", com inclusão de estudos publicados nos últimos dez anos, disponíveis na íntegra, em português e inglês. Ao final, 17 artigos foram selecionados para análise. **Resultados:** Os estudos evidenciaram predominantemente a hiperexcitabilidade cortical e dos neurônios motores e o estresse oxidativo associado à disfunção mitocondrial e morte neuronal (41,18% cada), seguidos pelo excesso de glutamato e ativação dos receptores glutamatérgicos (35,29%) e pela sobrecarga intracelular de cálcio e estratégias terapêuticas relacionadas à excitotoxicidade (29,41% cada). Também foram identificadas alterações na recaptação do glutamato, participação dos astrócitos e neuroinflamação, disfunção sináptica e dos circuitos motores e desequilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória. Os achados demonstraram que a excitotoxicidade não ocorre isoladamente, mas integra uma rede de alterações celulares e moleculares relacionadas à vulnerabilidade dos neurônios motores. **Considerações Finais:** A excitotoxicidade glutamatérgica constitui mecanismo relevante na fisiopatologia da ELA, envolvendo alterações na homeostase do glutamato, hiperexcitabilidade neuronal e sobrecarga de cálcio, associadas à disfunção mitocondrial e ao estresse oxidativo. A interação entre esses processos contribui para a degeneração dos neurônios motores e reforça a importância do sistema glutamatérgico como potencial alvo de investigação terapêutica.

Palavras-Chave: Esclerose Lateral Amiotrófica. Morte Celular. Neurônios Motores. Receptores de Glutamato.

Abstract

Objective: To analyze the mechanisms involved in glutamate-mediated excitotoxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), with emphasis on the cellular and molecular processes associated with motor neuron degeneration and death. **Method:** An integrative literature review was conducted in the National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (VHL), and ScienceDirect databases, using the terms *"Amyotrophic Lateral Sclerosis," "glutamate,"* and *"excitotoxicity,"* combined with the Boolean operator "AND," including studies published within the last ten years, available in full text, in Portuguese and English. In total, 17 articles were selected for analysis. **Results:** The studies predominantly showed cortical and motor neuron hyperexcitability and oxidative stress associated with mitochondrial dysfunction and neuronal death (41.18% each), followed by excess glutamate and activation of glutamatergic receptors (35.29%), and by intracellular calcium overload and therapeutic strategies related to excitotoxicity (29.41% each). Alterations in glutamate reuptake, astrocyte involvement and neuroinflammation, synaptic and motor circuit dysfunction, and imbalance between excitatory and inhibitory neurotransmission were also identified. The findings demonstrated that excitotoxicity does not occur in isolation but is part of a network of cellular and molecular alterations related to motor neuron vulnerability. **Final Considerations:** Glutamatergic excitotoxicity is a relevant mechanism in the pathophysiology of ALS, involving alterations in glutamate homeostasis, neuronal hyperexcitability, and calcium overload, associated with mitochondrial dysfunction and oxidative stress. The interaction among these processes contributes to motor neuron degeneration and reinforces the importance of the glutamatergic system as a potential target for therapeutic investigation.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis. Cell Death. Motor Neurons. Glutamate Receptors.

ISSN 2177-5052

Resumen

Objetivo: Analizar los mecanismos implicados en la excitotoxicidad mediada por el glutamato en la Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA), con énfasis en los procesos celulares y moleculares asociados a la degeneración y muerte de las neuronas motoras. **Método:** Revisión integrativa de la literatura en PubMed, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y ScienceDirect, con los términos *"Amyotrophic Lateral Sclerosis"*, *"glutamate"* y *"excitotoxicity"* combinados con el operador booleano "AND", incluyendo estudios de los últimos diez años, a texto completo, en portugués e inglés. Se seleccionaron 17 artículos. **Resultados:** Predominaron la hiperexcitabilidad cortical y de las neuronas motoras y el estrés oxidativo asociado a disfunción mitocondrial y muerte neuronal (41,18 % cada uno), seguidos del exceso de glutamato y la activación de receptores glutamatérgicos (35,29 %) y de la sobrecarga de calcio y las estrategias terapéuticas relacionadas con la excitotoxicidad (29,41 % cada una). Se identificaron alteraciones en la recaptación de glutamato, participación astrocitaria y neuroinflamación, disfunción sináptica y de los circuitos motores, y desequilibrio entre neurotransmisión excitadora e inhibidora. La excitotoxicidad no ocurre de forma aislada, sino en una red de alteraciones celulares y moleculares relacionadas con la vulnerabilidad de las neuronas motoras. **Consideraciones Finales:** La excitotoxicidad glutamatérgica es un mecanismo relevante en la fisiopatología de la ELA, con alteraciones en la homeostasis del glutamato, hiperexcitabilidad neuronal y sobrecarga de calcio, asociadas a disfunción mitocondrial y estrés oxidativo. La interacción entre estos procesos contribuye a la degeneración de las neuronas motoras y refuerza la importancia del sistema glutamatérgico como posible objetivo terapéutico.

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica. Muerte Celular. Neuronas Motoras. Receptores de Glutamato.

Introdução

A Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA) é uma doença neurodegenerativa progressiva caracterizada pela degeneração dos neurônios motores superiores e inferiores, resultando em perda progressiva da força muscular, alterações da função motora e, em estágios avançados, comprometimento da capacidade respiratória. Apesar dos avanços na compreensão de sua fisiopatologia, os mecanismos responsáveis pela degeneração seletiva dos neurônios motores ainda não são completamente esclarecidos. A doença apresenta etiologia multifatorial, envolvendo alterações genéticas e moleculares, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, neuroinflamação, alterações no metabolismo do RNA e mecanismos de excitotoxicidade (Chen *et al*., 2022).

Entre os processos envolvidos na neurodegeneração associada à ELA, a excitotoxicidade mediada pelo glutamato tem sido apontada como um dos mecanismos relevantes para a lesão e morte dos neurônios motores. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do Sistema Nervoso Central e participa de processos fisiológicos

essenciais, como transmissão sináptica, plasticidade neuronal e aprendizagem. Entretanto, quando sua concentração extracelular permanece elevada ou ocorre ativação excessiva de seus receptores, a sinalização excitatória pode ultrapassar os mecanismos celulares de proteção, desencadeando alterações potencialmente neurotóxicas (Zhou; Xu, 2023).

Na ELA, alterações na homeostase do glutamato podem favorecer a ocorrência desse processo. Um dos mecanismos mais investigados está relacionado à redução da atividade do transportador astrocitário EAAT2, responsável pela remoção do glutamato presente no espaço extracelular. A diminuição da recaptação pode provocar acúmulo de glutamato e aumentar a estimulação dos receptores glutamatérgicos presentes nos neurônios motores. A hiperativação desses receptores, especialmente dos receptores AMPA, pode promover aumento excessivo da entrada de cálcio para o interior celular, desencadeando uma sequência de eventos associados à lesão neuronal (Xie *et al*., 2023).

O aumento intracelular de cálcio pode comprometer a função mitocondrial, aumentar a produção de espécies reativas de oxigênio e favorecer o estresse oxidativo. Paralelamente, a sobrecarga metabólica e o desequilíbrio da homeostase celular podem ativar mecanismos relacionados ao estresse do retículo endoplasmático, alterações na sinalização intracelular e diferentes vias de morte celular. Dessa maneira, a excitotoxicidade não deve ser compreendida como um evento isolado, mas como parte de uma complexa interação entre alterações na neurotransmissão glutamatérgica, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e respostas inflamatórias que contribuem para a degeneração dos neurônios motores (Dhasmana *et al*., 2023).

A relevância da excitotoxicidade na ELA também está relacionada ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas direcionadas à modulação da neurotransmissão glutamatérgica. Nesse contexto, o riluzol, medicamento utilizado no tratamento da doença, apresenta dentre seus mecanismos de ação a modulação da neurotransmissão glutamatérgica, reforçando a importância desse sistema na compreensão da fisiopatologia da ELA. Entretanto, a complexidade dos mecanismos envolvidos demonstra que a excitotoxicidade representa apenas um dos componentes de uma rede de processos celulares capazes de contribuir para a progressão da neurodegeneração (Wei *et al*., 2024).

Diante disso, compreender a relação entre o excesso de glutamato, a alteração da atividade dos transportadores e receptores glutamatérgicos, a sobrecarga de cálcio, a disfunção

mitocondrial, o estresse oxidativo e a morte dos neurônios motores é fundamental para ampliar o conhecimento acerca da fisiopatologia da ELA. Assim, o presente estudo tem como objetivo analisar os mecanismos envolvidos na excitotoxicidade mediada pelo glutamato na ELA, com ênfase nos processos celulares e moleculares associados à degeneração e morte dos neurônios motores.

Método

Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura (RIL), de caráter descritivo, desenvolvida com o objetivo de analisar a relação entre a excitotoxicidade mediada pelo glutamato e a degeneração dos neurônios motores na esclerose lateral amiotrófica (ELA), com ênfase nos mecanismos celulares e moleculares envolvidos na morte neuronal. A busca bibliográfica foi realizada nas bases de dados PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect, considerando estudos publicados entre 2016 e 2026, disponíveis em texto completo e em português e inglês.

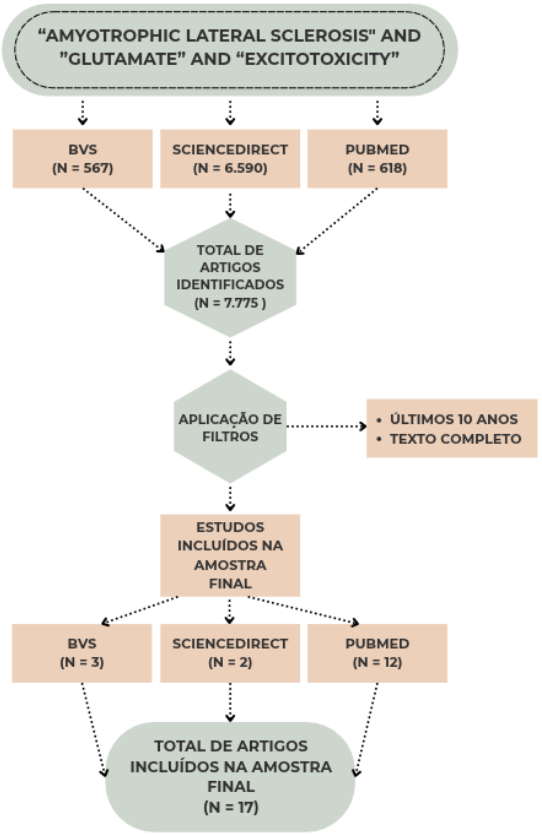
Para a realização das buscas, utilizou-se a estratégia composta pelos termos (“Amyotrophic Lateral Sclerosis”) AND (glutamate) AND (excitotoxicity), aplicada nas três bases de dados. No PubMed, foram identificados inicialmente 618 artigos. Após a aplicação do filtro referente aos últimos dez anos, permaneceram 191 estudos e, posteriormente, 128 após a aplicação do filtro de disponibilidade de texto completo. A partir da leitura dos resumos e da avaliação de pertinência em relação ao tema proposto, foram selecionados 12 artigos. Na BVS, a busca resultou inicialmente em 567 artigos. Após a aplicação dos filtros referentes ao período dos últimos dez anos e à disponibilidade de texto completo, permaneceram 193 estudos. Em seguida, realizou-se a leitura dos resumos, com exclusão de estudos duplicados e daqueles que não apresentavam relação direta com o objetivo da revisão, resultando na seleção de 3 artigos. No ScienceDirect, foram encontrados inicialmente 6.590 artigos, dos quais 3.098 permaneceram após a aplicação do filtro temporal e 832 após a seleção de estudos disponíveis em texto completo. A leitura dos resumos possibilitou a identificação de 2 artigos pertinentes à temática.

Ao final do processo de seleção, foram incluídos 17 artigos para análise, sendo 12 provenientes do PubMed, 3 da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e 2 da ScienceDirect como pode ser visto no fluxograma da Figura 1. Os estudos selecionados contemplaram diferentes

ISSN 2177-5052

abordagens relacionadas à excitotoxicidade glutamatérgica, hiperexcitabilidade neuronal, alterações na transmissão sináptica, participação das células gliais e mecanismos celulares associados à degeneração dos neurônios motores.

Figura 1. Fluxograma de seleção dos estudos



Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Os artigos selecionados foram analisados quanto à participação da excitotoxicidade glutamatérgica na fisiopatologia da ELA, considerando aspectos relacionados à homeostase e à recaptação do glutamato, à atividade dos transportadores e receptores glutamatérgicos, à hiperexcitabilidade neuronal, ao influxo intracelular de cálcio, à disfunção mitocondrial, ao estresse oxidativo e aos mecanismos celulares associados à degeneração e morte dos neurônios motores. A análise dos estudos permitiu reunir evidências acerca da interação entre esses processos e sua contribuição para a progressão da neurodegeneração na ELA.

ISSN 2177-5052

Resultados

Foram selecionados 17 artigos para compor a presente RIL, conforme apresentado no Quadro 1, analisados segundo os seguintes critérios: autor/ano, título, idioma e país, periódico e tipo de estudo. Os estudos foram publicados entre 2016 e 2026, sendo 16 artigos publicados em língua inglesa e 1 em língua portuguesa. Quanto ao delineamento, predominam estudos de revisão da literatura e revisões científicas, além de um artigo de hipótese e perspectiva e um estudo experimental *in vitro*. Os trabalhos foram publicados em diferentes periódicos das áreas de Neurociências, Neurologia, Biologia Celular, Farmacologia e Ciências Biomédicas, evidenciando a abordagem multidisciplinar do tema.

Entre os estudos selecionados, os trabalhos de Tolochko *et al*. (2025), Provenzano *et al*. (2023), Van den Bos *et al*. (2019), Bradford e Rodgers (2024), Salzinger *et al*. (2024), Odierna *et al*. (2024), Batra *et al*. (2020), Silva-Hucha *et al*. (2026), Shibuya *et al*. (2022), Pradhan e Bellingham (2021), Nishimura e Arias (2021), Tessitore *et al*. (2026), Arnold *et al*. (2024) e Ranieri *et al*. (2021) apresentaram caráter de revisão, enquanto Schiel (2021) foi classificado como artigo de hipótese e perspectiva e Liu *et al*. (2016) como estudo experimental *in vitro*. Soares *et al*. (2021) também foi classificado como revisão da literatura. Os artigos contemplaram diferentes aspectos relacionados à excitotoxicidade, excitabilidade neuronal, neurotransmissão glutamatérgica, alterações sinápticas, participação das células gliais e mecanismos celulares associados à degeneração dos neurônios motores.

Quadro 1. Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Tolochko *et al*. (2025)	Amyotrophic Lateral Sclerosis: Pathophysiological Mechanisms and Treatment Strategies (Part 2)	Inglês Rússia	International Journal of Molecular Sciences	Revisão da literatura
Provenzano *et al*. (2023)	The Key Role of Astrocytes in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Their Commitment to Glutamate Excitotoxicity	Inglês Itália	International Journal of Molecular Sciences	Revisão da literatura
Van den Bos *et al*. (2019)	Pathophysiology and Diagnosis of ALS: Insights from Advances in Neurophysiological Techniques	Inglês Austrália	International Journal of Molecular Sciences	Revisão da literatura
Bradford e Rodgers (2024)	Advancements and challenges in amyotrophic lateral sclerosis	Inglês Estados Unidos	Frontiers in Neuroscience	Revisão da literatura

Autores (Ano)	Título	Idioma e País	Periódico	Tipo de Estudo
Schiel (2021)	A beneficial role for elevated extracellular glutamate in Amyotrophic Lateral Sclerosis and cerebral ischemia	Inglês Estados Unidos	BioEssays	Artigo de hipótese (*Hypothesis/Insights & Perspective*)
Salzinger *et al*. (2024)	Neuronal Circuit Dysfunction in Amyotrophic Lateral Sclerosis	Inglês Reino Unido	Cells	Revisão da literatura
Odierna *et al*. (2024)	How do we get from hyperexcitability to excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis?	Inglês Austrália	Brain	Revisão científica
Batra *et al*. (2020)	Novel therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis	Inglês Índia	Indian Journal of Pharmacology	Revisão da literatura
Silva-Hucha *et al*. (2026)	Excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis: a key pathogenic mechanism	Inglês Espanha	Brain Communications	Revisão da literatura
Shibuya *et al*. (2022)	Neuronal Hyperexcitability and Free Radical Toxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Established and Future Targets	Inglês Japão	Pharmaceuticals	Revisão da literatura
Pradhan e Bellingham (2021)	Neurophysiological Mechanisms Underlying Cortical Hyper-Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Review	Inglês Austrália	Brain Sciences	Revisão da literatura
Nishimura e Arias (2021)	Synaptopathy Mechanisms in ALS Caused by C9orf72 Repeat Expansion	Inglês Reino Unido	Frontiers in Cellular Neuroscience	Revisão da literatura
Tessitore *et al*. (2026)	Focus on the excitatory and inhibitory neurotransmission imbalance in amyotrophic lateral sclerosis: a harmful disease player or a potential therapeutic opportunity?	Inglês Itália	Neurobiology of Disease	Revisão da literatura
Liu *et al*. (2016)	Direct Lineage Reprogramming Reveals Disease-Specific Phenotypes of Motor Neurons from Human ALS Patients	Inglês Estados Unidos	Cell Reports	Estudo experimental *in vitro*
Arnold *et al*. (2024)	Revisiting Glutamate Excitotoxicity in Amyotrophic Lateral Sclerosis and Age-Related Neurodegeneration	Inglês Estados Unidos	International Journal of Molecular Sciences	Revisão da literatura
Soares *et al*. (2021)	Receptores metabotrópicos de glutamato e sua relação com a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA)	Português Brasil	Revista Médica de Minas Gerais	Revisão da literatura
Ranieri *et al*. (2021)	Brain Stimulation as a Therapeutic Tool in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Current Status and Interaction With Mechanisms of Altered Cortical Excitability	Inglês Itália	Frontiers in Neurology	Revisão da literatura

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

Conforme demonstrado no Quadro 2, os estudos foram organizados em categorias e subcategorias relacionadas aos principais aspectos abordados na literatura sobre a

excitotoxicidade mediada pelo glutamato na ELA. A categoria mecanismos da excitotoxicidade glutamatérgica reuniu estudos relacionados ao excesso de glutamato e à ativação dos receptores glutamatérgicos, à sobrecarga de cálcio e morte dos neurônios motores e à disfunção dos transportadores e da captação de glutamato. O excesso de glutamato e a ativação dos receptores glutamatérgicos foram identificados em 6 artigos (35,29%), enquanto a sobrecarga de cálcio e morte dos neurônios motores foi identificada em 5 artigos (29,41%) e a disfunção dos transportadores e da captação de glutamato em 4 artigos (23,53%).

Quadro 2. Categorização dos estudos selecionados na pesquisa – "Como a excitotoxicidade mediada pelo glutamato está envolvida na morte dos neurônios motores na esclerose lateral amiotrófica?"

Categorias	Subcategorias	Autores (Ano)	n	%
Mecanismos da excitotoxicidade glutamatérgica	Excesso de glutamato e ativação dos receptores glutamatérgicos	Schiel (2021) Soares *et al*. (2021) Arnold *et al*. (2024) Odierna *et al*. (2024) Tolochko *et al*. (2025) Silva-Hucha *et al*. (2026)	6	35,29
	Sobrecarga de cálcio e morte dos neurônios motores	Schiel (2021) Bradford e Rodgers (2024) Odierna *et al*. (2024) Arnold *et al*. (2024) Silva-Hucha *et al*. (2026)	5	29,41
	Disfunção dos transportadores e da captação de glutamato	Van den Bos *et al*. (2019) Schiel (2021) Arnold *et al*. (2024) Tolochko *et al*. (2025)	4	23,53
Hiperexcitabilidade e neurodegeneração	Hiperexcitabilidade cortical e dos neurônios motores	Van den Bos *et al*. (2019) Pradhan e Bellingham (2021) Ranieri *et al*. (2021) Shibuya *et al*. (2022) Odierna *et al*. (2024) Arnold *et al*. (2024) Salzinger *et al*. (2024)	7	41,18
	Estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e morte neuronal	Batra *et al*. (2020) Schiel (2021) Shibuya *et al*. (2022) Provenzano *et al*. (2023) Arnold *et al*. (2024) Tolochko *et al*. (2025) Silva-Hucha *et al*. (2026)	7	41,18
	Modulação da excitabilidade neuronal e neuromodulação	Pradhan e Bellingham (2021) Ranieri *et al*. (2021) Shibuya *et al*. (2022) Salzinger *et al*. (2024)	4	23,53
	Estratégias terapêuticas relacionadas à excitotoxicidade	Batra *et al*. (2020) Ranieri *et al*. (2021) Odierna *et al*. (2024) Arnold *et al*. (2024) Tolochko *et al*. (2025)	5	29,41

ISSN 2177-5052

Categorias	Subcategorias	Autores (Ano)	n	%
	Participação dos astrócitos e neuroinflamação	Provenzano *et al*. (2023) Arnold *et al*. (2024) Silva-Hucha *et al*. (2026)	3	17,65
Alterações da neurotransmissão e da função sináptica	Desequilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória	Pradhan e Bellingham (2021) Tessitore *et al*. (2026)	2	11,76
	Disfunção sináptica e dos circuitos motores	Liu *et al*. (2016) Nishimura e Arias (2021) Salzinger *et al*. (2024)	3	17,65
	Alterações dos receptores metabotrópicos de glutamato	Soares *et al*. (2021) Silva-Hucha *et al*. (2026)	2	11,76

Fonte: Dados de pesquisa, 2026.

A categoria hiperexcitabilidade e neurodegeneração apresentou maior frequência entre as categorias do Quadro 2. As subcategorias hiperexcitabilidade cortical e dos neurônios motores e estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e morte neuronal estiveram presentes, cada uma, em 7 artigos (41,18%). A modulação da excitabilidade neuronal e neuromodulação foi identificada em 4 artigos (23,53%), enquanto as estratégias terapêuticas relacionadas à excitotoxicidade e a participação dos astrócitos e neuroinflamação foram identificadas em 5 e 3 artigos, correspondendo a 29,41% e 17,65%, respectivamente.

Na categoria alterações da neurotransmissão e da função sináptica, foram identificadas subcategorias relacionadas ao desequilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória, à disfunção sináptica e dos circuitos motores e às alterações dos receptores metabotrópicos de glutamato. O desequilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória e as alterações dos receptores metabotrópicos de glutamato foram identificados em 2 artigos cada, correspondendo a 11,76%. Já a disfunção sináptica e dos circuitos motores esteve presente em 3 artigos (17,65%). Observou-se, portanto, que os artigos selecionados contemplaram diferentes dimensões relacionadas à excitotoxicidade e à alteração da atividade neuronal na ELA, com sobreposição entre as categorias, uma vez que um mesmo estudo poderia abordar mais de uma subcategoria.

Discussão

A excitotoxicidade mediada pelo glutamato constitui um dos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da ELA, mas sua participação não deve ser interpretada de maneira isolada. Os estudos analisados indicam que alterações na neurotransmissão glutamatérgica podem

interagir com hiperexcitabilidade neuronal, disfunção dos transportadores de glutamato, alterações dos receptores, sobrecarga intracelular de cálcio, disfunção mitocondrial, estresse oxidativo e neuroinflamação. Dessa forma, a degeneração dos neurônios motores parece decorrer da convergência de múltiplos processos celulares, nos quais a excitotoxicidade representa um componente importante de uma rede fisiopatológica mais ampla (Tolochko *et al*., 2025).

O glutamato exerce papel fundamental na transmissão excitatória do Sistema Nervoso Central e, em condições fisiológicas, sua concentração extracelular é rigidamente controlada por mecanismos de liberação, recaptação e metabolismo. Na ELA, alterações nesse equilíbrio podem prolongar a exposição dos neurônios ao neurotransmissor e favorecer uma atividade excitatória excessiva. Esse desequilíbrio é particularmente relevante porque os neurônios motores dependem de mecanismos eficientes de controle da atividade sináptica para preservar a homeostase celular diante da elevada demanda metabólica associada à sua atividade funcional (Tolochko *et al*., 2025).

Entre os mecanismos relacionados à alteração da homeostase glutamatérgica, destaca-se o comprometimento da atividade do transportador astrocitário EAAT2, responsável pela remoção de grande parte do glutamato presente no espaço extracelular. A redução da eficiência dessa recaptação pode prolongar a estimulação dos receptores glutamatérgicos e favorecer a manutenção de um estado de hiperexcitabilidade. Alterações na função do EAAT2 são, portanto, relevantes por estabelecerem uma conexão entre a disfunção das células gliais e o aumento da atividade excitatória dos neurônios motores (Van den Bos *et al*., 2019).

A participação dos astrócitos, entretanto, não se restringe à recaptação do glutamato. Essas células exercem funções fundamentais na manutenção da homeostase iônica e metabólica do tecido nervoso e podem apresentar alterações fenotípicas e funcionais durante a evolução da ELA. A disfunção astrocitária pode modificar a disponibilidade de glutamato no ambiente extracelular e interferir na comunicação entre células gliais e neurônios, contribuindo para um microambiente favorável à excitabilidade excessiva e à perda da homeostase neuronal (Provenzano *et al*., 2023).

A hiperexcitabilidade neuronal constitui outro componente frequentemente associado à ELA, sendo observada principalmente em estudos envolvendo o córtex motor. Entretanto, hiperexcitabilidade e excitotoxicidade não representam conceitos equivalentes. O aumento da

excitabilidade descreve uma alteração funcional da atividade neuronal, enquanto a excitotoxicidade envolve consequências celulares potencialmente lesivas decorrentes da ativação excitatória excessiva. Essa distinção é importante porque a presença de hiperexcitabilidade não demonstra, isoladamente, que a morte neuronal esteja sendo causada diretamente por excitotoxicidade glutamatérgica (Pradhan; Bellingham, 2021).

A chamada hipótese do “dying forward” propõe que alterações de excitabilidade iniciadas em neurônios motores superiores poderiam contribuir para a degeneração dos neurônios motores inferiores por meio de mecanismos de transmissão excitatória excessiva. Apesar de apresentar respaldo em diferentes observações neurofisiológicas, essa hipótese permanece objeto de debate. A relação entre hiperexcitabilidade cortical, transmissão corticospinal e degeneração dos neurônios motores inferiores não está completamente estabelecida, indicando que a atividade cortical aumentada pode representar tanto um componente causal quanto uma manifestação de alterações mais amplas da doença (Odierna *et al*., 2024).

A organização dos circuitos motores também interfere nessa relação. A ELA não compromete exclusivamente neurônios motores isolados, mas envolve alterações em diferentes componentes dos circuitos responsáveis pela atividade motora. Mudanças na conectividade neuronal, na transmissão sináptica e na interação entre neurônios motores superiores e inferiores podem modificar a atividade excitatória ao longo do circuito. Assim, a excitotoxicidade deve ser considerada dentro de uma perspectiva de disfunção dos circuitos neuronais, na qual alterações em diferentes níveis podem contribuir para a progressão da doença (Salzinger *et al*., 2024).

O equilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória representa outro fator determinante da excitabilidade neuronal. Além do glutamato, sistemas mediados por GABA e glicina participam da regulação da atividade dos circuitos motores. Alterações nos mecanismos inibitórios podem favorecer o predomínio da atividade excitatória e contribuir para a hiperexcitabilidade observada em diferentes regiões do sistema motor. Dessa maneira, o aumento da atividade neuronal pode resultar não apenas de alterações glutamatérgicas, mas também de modificações na capacidade dos circuitos de limitar a transmissão excitatória (Tessitore *et al*., 2026).

Os receptores glutamatérgicos desempenham papel central na transformação do excesso de sinalização excitatória em alterações intracelulares. Entre eles, os receptores AMPA apresentam importância particular na ELA devido à possibilidade de promover entrada significativa de cálcio em determinadas condições. Alterações na composição das subunidades desses receptores podem modificar sua permeabilidade iônica e aumentar a vulnerabilidade dos neurônios motores à estimulação glutamatérgica excessiva, estabelecendo uma ligação entre a sinalização extracelular e a sobrecarga intracelular de cálcio (Arnold *et al*., 2024).

A entrada excessiva de cálcio representa uma etapa fundamental da cascata excitotóxica. O aumento persistente da concentração intracelular desse íon exige maior atividade dos mecanismos responsáveis pelo seu armazenamento, tamponamento e remoção, elevando a demanda energética da célula. Quando esses mecanismos são ultrapassados, o cálcio pode interferir no funcionamento de diferentes organelas e vias intracelulares, favorecendo alterações capazes de comprometer a sobrevivência dos neurônios motores (Silva-Hucha *et al*., 2026).

A vulnerabilidade dos neurônios motores à sobrecarga de cálcio pode estar relacionada às suas características fisiológicas e estruturais. Essas células apresentam elevada demanda energética e propriedades específicas de controle da concentração intracelular de cálcio, o que pode limitar sua capacidade de responder a estímulos excitatórios persistentes. Dessa maneira, alterações relativamente prolongadas na sinalização glutamatérgica podem apresentar consequências desproporcionais sobre essas células quando comparadas a outros tipos neuronais (Silva-Hucha *et al*., 2026).

O excesso de cálcio intracelular também estabelece uma conexão importante entre excitotoxicidade e disfunção mitocondrial. As mitocôndrias participam diretamente do controle do cálcio e da produção de energia celular, de modo que alterações excessivas nessa dinâmica podem comprometer sua função. A disfunção mitocondrial decorrente da sobrecarga de cálcio pode reduzir a eficiência energética e favorecer a produção de espécies reativas de oxigênio, ampliando o comprometimento celular associado à excitotoxicidade (Arnold *et al*., 2024).

O estresse oxidativo constitui, consequentemente, outro mecanismo intimamente relacionado à excitotoxicidade. A produção excessiva de espécies reativas pode provocar alterações em proteínas, lipídios e estruturas celulares, comprometendo processos essenciais para a manutenção neuronal. A associação entre hiperexcitabilidade, aumento da atividade metabólica e produção de radicais livres contribui para estabelecer um ambiente celular no qual

os mecanismos de defesa antioxidante podem ser progressivamente ultrapassados (Shibuya *et al*., 2022).

A interação entre estresse oxidativo e alterações na recaptação do glutamato pode formar um ciclo de amplificação da lesão neuronal. O comprometimento oxidativo das células gliais pode prejudicar mecanismos envolvidos na remoção do neurotransmissor, enquanto o aumento da atividade glutamatérgica pode favorecer maior entrada de cálcio e maior produção de espécies reativas. Dessa forma, alterações inicialmente relacionadas a diferentes componentes celulares podem convergir para mecanismos que intensificam a excitotoxicidade e dificultam a recuperação da homeostase (Arnold *et al*., 2024).

O retículo endoplasmático também participa dessa interação entre excitotoxicidade e estresse celular. A alteração da concentração intracelular de cálcio e o comprometimento da função mitocondrial podem interferir na capacidade do retículo de manter a síntese e o processamento adequados de proteínas. A ativação de respostas relacionadas ao estresse do retículo endoplasmático acrescenta outro componente à cascata de alterações celulares associadas à degeneração dos neurônios motores, demonstrando que a excitotoxicidade pode repercutir sobre diferentes compartimentos intracelulares (Arnold *et al*., 2024).

As alterações da transmissão sináptica constituem outro aspecto relevante para compreender a participação da excitotoxicidade na ELA. Modificações na estrutura e na função das sinapses podem alterar a comunicação entre os neurônios e interferir na regulação da atividade dos circuitos motores. Em formas geneticamente associadas à expansão C9orf72, alterações sinápticas podem ocorrer juntamente com modificações na excitabilidade, na função mitocondrial e na sinalização celular, reforçando a natureza integrada dos mecanismos envolvidos na doença (Nishimura; Arias, 2021).

Além dos receptores ionotrópicos, os receptores metabotrópicos do glutamato participam da modulação de sinalização excitatória. Esses receptores apresentam diferentes subtipos e podem exercer efeitos distintos sobre a atividade neuronal, a liberação de neurotransmissores e as vias intracelulares relacionadas ao cálcio. A diversidade funcional desses receptores demonstra que a sinalização glutamatérgica na ELA não depende exclusivamente da ativação rápida dos receptores AMPA e NMDA, podendo também envolver mecanismos regulatórios mais prolongados (Soares *et al*., 2021).

A participação dos receptores metabotrópicos também pode ser relacionada à interação entre neurônios e células gliais. Alterações na sinalização desses receptores podem modificar a liberação de glutamato e outras respostas celulares, contribuindo para alterações na homeostase do microambiente neuronal. Dessa maneira, a atividade dos receptores metabotrópicos pode representar um ponto de convergência entre neurotransmissão, função glial e mecanismos intracelulares envolvidos na manutenção da excitabilidade neuronal (Silva-Hucha *et al*., 2026).

Apesar da ampla literatura que relaciona o glutamato à excitotoxicidade, existem interpretações que questionam uma relação necessariamente linear entre aumento do glutamato extracelular e toxicidade neuronal. Schiel (2021) propôs que níveis elevados de glutamato poderiam, em determinadas condições, apresentar funções metabólicas potencialmente benéficas, especialmente quando considerados o contexto energético e as características específicas das células. Essa perspectiva não exclui a ocorrência de excitotoxicidade, mas demonstra que os efeitos do glutamato dependem de fatores como concentração, duração da exposição, subtipo de receptor, estado metabólico e capacidade de resposta celular (Schiel, 2021).

A heterogeneidade dos modelos experimentais constitui outro aspecto que deve ser considerado. Parte das evidências relacionadas à excitotoxicidade e à disfunção do glutamato deriva de modelos específicos de ELA, especialmente aqueles associados a determinadas mutações genéticas. Como a doença apresenta elevada heterogeneidade molecular, mecanismos observados em um determinado modelo não necessariamente apresentam a mesma intensidade ou relevância em todas as formas de ELA. Portanto, a extrapolação dos achados experimentais para a doença humana deve considerar as diferenças entre modelos genéticos, celulares e clínicos (Arnold *et al*., 2024).

O estudo experimental de Liu *et al*. (2016) contribui para essa perspectiva ao demonstrar que neurônios motores derivados diretamente de células de pacientes com ELA podem apresentar alterações fenotípicas e funcionais relacionadas à doença, incluindo redução da sobrevivência celular, alterações morfológicas, hipoatividade e comprometimento da formação de junções neuromusculares. Embora esse estudo não tenha investigado diretamente a excitotoxicidade glutamatérgica, seus resultados demonstram que características intrínsecas dos neurônios motores podem contribuir para sua vulnerabilidade, complementando os mecanismos relacionados ao ambiente extracelular e à sinalização glutamatérgica (Liu *et al*., 2016).

Do ponto de vista terapêutico, a relevância da excitotoxicidade é reforçada pela investigação de estratégias capazes de modificar a neurotransmissão glutamatérgica e outros mecanismos associados à degeneração neuronal. O riluzol constitui um exemplo importante dessa abordagem, apresentando efeitos relacionados à modulação da neurotransmissão glutamatérgica e permanecendo como uma das principais terapias farmacológicas utilizadas na ELA. Entretanto, a ação sobre um único componente da fisiopatologia não é suficiente para interromper a complexa interação entre excitotoxicidade, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e neuroinflamação, o que sustenta a investigação de novos alvos terapêuticos (Batra *et al*., 2020).

A neuromodulação também tem sido investigada como estratégia direcionada às alterações da excitabilidade neuronal. Técnicas de estimulação cerebral podem modificar a atividade cortical e, consequentemente, interferir em mecanismos relacionados à hiperexcitabilidade observada na ELA. Entretanto, a heterogeneidade dos protocolos e dos resultados disponíveis demonstra que ainda são necessários estudos capazes de definir quais pacientes podem apresentar maior benefício e quais alterações fisiopatológicas são efetivamente modificadas por essas intervenções (Ranieri *et al*., 2021).

Em conjunto, os estudos analisados sustentam a compreensão da excitotoxicidade glutamatérgica como um mecanismo relevante, porém integrado a uma rede de processos responsáveis pela degeneração dos neurônios motores na ELA. A sequência envolvendo alterações na disponibilidade de glutamato, disfunção dos transportadores, ativação de receptores, hiperexcitabilidade, sobrecarga de cálcio, comprometimento mitocondrial e estresse oxidativo fornece uma estrutura fisiopatológica capaz de conectar diferentes achados descritos na literatura. Entretanto, as controvérsias sobre a relação entre hiperexcitabilidade e excitotoxicidade, a heterogeneidade dos modelos e a existência de mecanismos potencialmente compensatórios demonstram que a participação do glutamato deve ser analisada dentro da complexidade global da doença (Bradford; Rodgers, 2024).

Considerações Finais

A excitotoxicidade mediada pelo glutamato constitui um mecanismo relevante para a compreensão da fisiopatologia da Esclerose Lateral Amiotrófica, estando relacionada a alterações na homeostase do glutamato, na atividade dos receptores glutamatérgicos e na

capacidade de recaptação desse neurotransmissor. Esses processos podem favorecer a manutenção de um ambiente de hiperestimulação neuronal, contribuindo para a perda do equilíbrio entre mecanismos excitatórios e inibitórios e para o aumento da vulnerabilidade dos neurônios motores.

A ativação excessiva da sinalização glutamatérgica também se relaciona à sobrecarga de cálcio intracelular, constituindo um evento central da cascata excitotóxica. O aumento sustentado do cálcio pode comprometer a função mitocondrial, elevar a produção de espécies reativas de oxigênio e desencadear mecanismos celulares associados ao estresse oxidativo, à alteração da homeostase celular e à morte neuronal. Dessa maneira, a degeneração dos neurônios motores resulta da interação entre diferentes processos, e não de um único mecanismo isolado.

A participação das células gliais, as alterações da transmissão sináptica e dos circuitos motores e o desequilíbrio entre neurotransmissão excitatória e inibitória demonstram que a excitotoxicidade deve ser compreendida dentro de uma rede fisiopatológica mais ampla. Além disso, a relação entre hiperexcitabilidade e excitotoxicidade não é necessariamente linear, evidenciando a complexidade dos mecanismos envolvidos na progressão da ELA. A compreensão dessas interações contribui para uma interpretação mais abrangente da vulnerabilidade seletiva dos neurônios motores e das diferentes manifestações da doença.

Portanto, a análise dos estudos selecionados reforça a importância do sistema glutamatérgico na degeneração dos neurônios motores e sustenta a excitotoxicidade como um importante componente da fisiopatologia da ELA. A investigação de mecanismos relacionados aos receptores glutamatérgicos, à recaptação do glutamato, à regulação do cálcio, à função mitocondrial e ao estresse oxidativo pode contribuir para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais direcionadas. Entretanto, a complexidade e a natureza multifatorial da doença indicam a necessidade de novas pesquisas que esclareçam a interação entre esses mecanismos e possibilitem abordagens capazes de interferir simultaneamente em diferentes etapas da degeneração neuronal.

Referências

ARNOLD, F. J. *et al*. Revisiting glutamate excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis and age-related neurodegeneration. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 11, p.

5587. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/11/5587>. Acesso em: 20 set. 2026.

BATRA, G. *et al*. Novel therapeutic targets for amyotrophic lateral sclerosis. **Indian Journal of Pharmacology**, v. 51, n. 6, p. 418-425. 2020. Disponível em: <https://www.ovid.com/jnls/iphr/fulltext/10.4103/ijp.ijp_823_19~novel-therapeutic-targets-for-amyotrophic-lateral-sclerosis>. Acesso em: 20 set. 2026.

BRADFORD, D.; RODGERS, K. E. Advancements and challenges in amyotrophic lateral sclerosis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 18, p. 1401706. 2024. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2024.1401706/full>. Acesso em: 20 set. 2026.

CHEN, W. *et al*. The pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: Mitochondrial dysfunction, protein misfolding and epigenetics. **Brain Research**, v. 1786, p. 147904. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35390335/>. Acesso em: 20 set. 2026.

DHASMANA, S. *et al*. Boosting mitochondrial potential: an imperative therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis. **Current Neuropharmacology**, v. 21, n. 5, p. 1117-1138. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36111770/>. Acesso em: 20 set. 2026.

LIU, M.-L.; ZANG, T.; ZHANG, C.-L. Direct lineage reprogramming reveals disease-specific phenotypes of motor neurons from human ALS patients. **Cell Reports**, v. 14, n. 1, p. 115-128. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S221112471501431X>. Acesso em: 20 set. 2026.

NISHIMURA, A. L.; ARIAS, N. Synaptopathy mechanisms in ALS caused by C9orf72 repeat expansion. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 15, p. 660693. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2021.660693/full>. Acesso em: 20 set. 2026.

ODIERNA, G. L. *et al*. How do we get from hyperexcitability to excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis? **Brain**, v. 147, n. 5, p. 1610-1621. 2024. Disponível em: <https://academic.oup.com/brain/article/147/5/1610/7614565>. Acesso em: 20 set. 2026.

PRADHAN, J.; BELLINGHAM, M. C. Neurophysiological mechanisms underlying cortical hyper-excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a review. **Brain Sciences**, v. 11, n. 5, p. 549. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3425/11/5/549>. Acesso em: 20 set. 2026.

PROVENZANO, F. *et al*. The key role of astrocytes in amyotrophic lateral sclerosis and their commitment to glutamate excitotoxicity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 20, p. 15430. 2023. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/20/15430>. Acesso em: 20 set. 2026.

RANIERI, F. *et al*. Brain stimulation as a therapeutic tool in amyotrophic lateral sclerosis: current status and interaction with mechanisms of altered cortical excitability. **Frontiers in Neurology**, v. 11, p. 605335. 2021. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2020.605335/full>. Acesso em: 20 set. 2026.

SALZINGER, A. *et al*. Neuronal circuit dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. **Cells**, v. 13, n. 10, p. 792. 2024. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2073-4409/13/10/792>. Acesso em: 20 set. 2026.

SCHIEL, K. A. A beneficial role for elevated extracellular glutamate in Amyotrophic Lateral Sclerosis and cerebral ischemia. **BioEssays**, v. 43, n. 11, p. 2100127. 2021. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/bies.202100127>. Acesso em: 20 set. 2026.

SHIBUYA, K. *et al*. Neuronal hyperexcitability and free radical toxicity in amyotrophic lateral sclerosis: established and future targets. **Pharmaceuticals**, v. 15, n. 4, p. 433. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/15/4/433>. Acesso em: 20 set. 2026.

SILVA-HUCHA, S. *et al*. Excitotoxicity in amyotrophic lateral sclerosis: a key pathogenic mechanism. **Brain Communications**, v. 8, n. 2, p. fcag098. 2026. Disponível em: <https://academic.oup.com/braincomms/article/8/2/fcag098/8530623>. Acesso em: 20 set. 2026.

SOARES, J. E. P. *et al*. Receptores metabotrópicos de glutamato e sua relação com a Esclerose Lateral Amiotrófica (ELA). **Revista Médica de Minas Gerais**, v. 31, p. e-31205. 2021. Disponível em: <https://www.rmmg.org/artigo/detalhes/3801>. Acesso em: 20 set. 2026.

TESSITORE, S. *et al*. Focus on the excitatory and inhibitory neurotransmission imbalance in amyotrophic lateral sclerosis: a harmful disease player or a potential therapeutic opportunity? **Neurobiology of Disease**, v. 219, p. 107272. 2026. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969996126000161>. Acesso em: 20 set. 2026.

TOLOCHKO, C. *et al*. Amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological mechanisms and treatment strategies (part 2). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 11, p. 5240. 2025. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/26/11/5240>. Acesso em: 20 set. 2026.

VAN DEN BOS, M. A. J. *et al*. Pathophysiology and diagnosis of ALS: insights from advances in neurophysiological techniques. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 11, p. 2818. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/11/2818>. Acesso em: 20 set. 2026.

WEI, Y. *et al*. Current therapy in amyotrophic lateral sclerosis (ALS): A review on past and future therapeutic strategies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 272, p. 116496. 2024. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38759454/>. Acesso em: 20 set. 2026.

XIE, M. *et al*. Regulation of cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis: focusing on glial mechanisms. **Molecular Neurodegeneration**, v. 18, n. 1, p. 75. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37858176/>. Acesso em: 20 set. 2026.

ZHOU, W.; XU, R. Current insights in the molecular genetic pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, p. 1189470. 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37638324/>. Acesso em: 20 set. 2026.