

NEUROINFLAMAÇÃO E DISFUNÇÃO DA SINALIZAÇÃO GABAÉRGICA E GLUTAMATÉRGICA NA FISIOPATOLOGIA DO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA

**NEUROINFLAMMATION AND DYSFUNCTION OF GABAERGIC AND
GLUTAMATERGIC SIGNALING IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF AUTISM
SPECTRUM DISORDER**

Ciências Biológicas, Ciências da Saúde • 18/09/2026

REGISTRO DOI: [10.70773/revistatopicos/789705764](https://doi.org/10.70773/revistatopicos/789705764)

Renan Aguiar Chã¹

Alan Ehrich²

Thellyphson Farias de Oliveira³

Rosa Cássia Trindade⁴

Veralucia Vieira da Silva⁵

Shirley de Azevedo Alves⁶

Lígia Camolesi Toniolo⁷

Ivonaldo Alves Souto⁸

Rian Ricardo Henrique da Silva⁹

Anna Clara Demarques Dourado¹⁰

Renata Cardoso de Farias Victor¹¹

Roberta Gasparetto Hirt¹²

Stefany Hesler¹³

RESUMO

O transtorno do espectro autista (TEA) constitui uma condição heterogênea do neurodesenvolvimento cuja fisiopatologia compreende alterações que ultrapassam modificações circunscritas à conectividade neuronal, envolvendo mecanismos neuroimunes e perturbações da neurotransmissão excitatória e inibitória. Este estudo objetiva analisar a participação da neuroinflamação e da disfunção das sinalizações GABAérgica e glutamatérgica na fisiopatologia do TEA. Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, fundamentada em publicações compreendidas entre 2021 e 2026, selecionadas nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus e SciELO. A literatura analisada demonstra alterações da atividade microglial e astrocitária, modificações de mediadores inflamatórios e perturbações de mecanismos relacionados à organização e manutenção das sinapses. Concomitantemente, modificações regionais nas concentrações de ácido gama-aminobutírico, glutamato e glutamina, bem como alterações funcionais dos respectivos sistemas de neurotransmissão, conferem sustentação à participação do desequilíbrio entre excitação e inibição no TEA. A integração desses processos demonstra que neuroinflamação, atividade glial e neurotransmissão constituem componentes inter-relacionados de uma fisiopatologia heterogênea, cuja expressão varia conforme região encefálica, idade, características fenotípicas e mecanismos moleculares predominantes.

Palavras-chave: Ácido gama-aminobutírico; Glutamato; Neuroinflamação; Neurotransmissão; Transtorno do espectro autista.

ABSTRACT

Autism spectrum disorder (ASD) is a heterogeneous neurodevelopmental condition whose pathophysiology comprises

alterations extending beyond changes restricted to neuronal connectivity, involving neuroimmune mechanisms and disturbances in excitatory and inhibitory neurotransmission. This study aims to analyze the participation of neuroinflammation and dysfunction of GABAergic and glutamatergic signaling in the pathophysiology of ASD. This is a qualitative, descriptive literature review based on publications from 2021 to 2026, selected from PubMed/MEDLINE, Scopus, and SciELO. The analyzed literature demonstrates alterations in microglial and astrocytic activity, changes in inflammatory mediators, and disturbances in mechanisms related to synaptic organization and maintenance. Concurrently, regional changes in gamma-aminobutyric acid, glutamate, and glutamine concentrations, as well as functional alterations in their respective neurotransmitter systems, support the participation of excitation-inhibition imbalance in ASD. Integration of these processes demonstrates that neuroinflammation, glial activity, and neurotransmission constitute interrelated components of a heterogeneous pathophysiology whose expression varies according to brain region, age, phenotypic characteristics, and predominant molecular mechanisms.

Keywords: Autism spectrum disorder; Gamma-aminobutyric acid; Glutamate; Neuroinflammation; Neurotransmission.

1. INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) constitui uma condição complexa do neurodesenvolvimento caracterizada por alterações persistentes da comunicação e interação social, associadas a padrões restritos ou repetitivos de comportamentos e interesses, cuja expressão clínica apresenta ampla heterogeneidade. A investigação neuropatológica demonstra que as alterações

associadas ao transtorno não se restringem a uma estrutura cerebral ou a uma única via molecular, abrangendo modificações sinápticas, metabólicas, imunológicas e gliais. Estudos de tecido cerebral post-mortem indicam, ainda, participação de alterações GABAérgicas e glutamatérgicas e de modificações relacionadas à função glial, conferindo sustentação à compreensão do TEA como condição resultante da convergência de distintos processos neurobiológicos (Fetit *et al.*, 2021).

Entre os mecanismos relacionados à organização dos circuitos neuronais, a sinalização mediada pelo ácido gama-aminobutírico (GABA) assume particular relevância em razão de sua participação na conectividade, atividade e plasticidade cerebral. Alterações na geração, migração e sobrevivência dos neurônios GABAérgicos, na formação das sinapses inibitórias e na regulação da eficácia dessa sinalização podem modificar a organização das redes neuronais durante períodos críticos do desenvolvimento. Sob esse prisma, a disfunção GABAérgica não deve ser interpretada exclusivamente como diminuição quantitativa do neurotransmissor, haja vista compreender alterações que podem ocorrer em diferentes componentes do sistema inibitório e produzir repercussões distintas sobre a atividade dos circuitos neurais (Tang; Jaenisch; Sur, 2021).

De maneira complementar, o glutamato constitui o principal neurotransmissor excitatório do sistema nervoso central e exerce funções indispensáveis à plasticidade sináptica, aprendizagem, memória e maturação neuronal. Alterações genéticas relacionadas à síntese, metabolismo, transportadores e receptores glutamatérgicos têm sido descritas no TEA, incluindo modificações envolvendo receptores NMDA, AMPA e metabotrópicos. Nesse âmbito, a participação do sistema glutamatérgico apresenta marcada

heterogeneidade e não corresponde necessariamente a um estado uniforme de hiperatividade excitatória, uma vez que alterações distintas podem modificar regionalmente a disponibilidade do neurotransmissor e o funcionamento dos circuitos neuronais (Nisar *et al.*, 2022).

Paralelamente às alterações da neurotransmissão, a neuroinflamação constitui outro componente relevante na compreensão contemporânea da fisiopatologia do TEA. Modificações da imunidade inata têm sido demonstradas em células mieloides periféricas e em macrófagos residentes do sistema nervoso central, incluindo alterações relacionadas à ativação microglial e à expressão de citocinas. Não obstante, a presença dessas modificações não permite interpretar o TEA como condição determinada exclusivamente por processos inflamatórios, sobretudo diante da sua diversidade etiológica e fenotípica. A participação neuroimune apresenta maior plausibilidade quando compreendida como um dos mecanismos capazes de interferir na maturação neuronal, na organização sináptica e no funcionamento cerebral em determinados subgrupos de indivíduos (Hughes; Moreno; Ashwood, 2023).

Destarte, a possibilidade de interação entre neuroinflamação, função glial e sistemas GABAérgico e glutamatérgico apresenta particular relevância para a compreensão da fisiopatologia do TEA. Nesse vértice, o presente estudo tem como objetivo analisar as publicações científicas acerca da participação da neuroinflamação e da disfunção das sinalizações GABAérgica e glutamatérgica no transtorno do espectro autista, com ênfase nas relações entre atividade glial, mediadores inflamatórios, equilíbrio excitatório-inibitório e organização funcional dos circuitos neuronais.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Neuroinflamação e Participação das Células Gliais no Transtorno do Espectro Autista

A neuroinflamação no TEA compreende modificações relacionadas à atividade microglial, produção de mediadores inflamatórios e interação entre componentes imunológicos e neuronais. A microglia exerce funções que ultrapassam a resposta imunológica clássica, porquanto participa da remodelação sináptica e da manutenção da homeostase tecidual durante o desenvolvimento. Alterações relacionadas à sua ativação e ao aumento da produção de citocinas pró-inflamatórias têm sido descritas em diferentes regiões cerebrais no TEA, circunstância que fornece sustentação à participação de mecanismos neuroimunes na organização e funcionamento dos circuitos envolvidos no transtorno (Toscano et al., 2021).

Outrossim, microglia e astrócitos constituem componentes funcionalmente relacionados na manutenção do microambiente cerebral. Enquanto a microglia participa da poda sináptica e da resposta a alterações do tecido, os astrócitos exercem funções relacionadas à homeostase iônica, suporte metabólico e captação de neurotransmissores. Ambas as populações celulares podem produzir citocinas e modificar reciprocamente sua atividade. No TEA, modificações dessas células têm sido associadas à neuroinflamação e à vulnerabilidade das sinapses, estabelecendo uma interface entre alterações imunológicas, organização sináptica e neurotransmissão (Xiong; Chen; Li, 2023).

Sob outra perspectiva, alterações imunológicas periféricas apresentam possível correspondência com mecanismos

neuroimunes. Nour-Eldine et al. (2022), em revisão sistemática, demonstraram aumento recorrente de IL-6, IL-17, TNF- α e IL-1 β no sangue de indivíduos com TEA e identificaram monócitos, neutrófilos e células T CD4+ entre as potenciais fontes celulares desses mediadores. A ausência de modificações uniformes na frequência de diferentes populações imunológicas indica que a desregulação pode decorrer, ao menos parcialmente, de alterações funcionais dessas células, em detrimento de modificações meramente quantitativas. Dessa maneira, a investigação da resposta imunológica requer consideração conjunta da concentração dos mediadores e da atividade das populações celulares responsáveis por sua produção (Nour-Eldine et al., 2022).

2.2. Disfunção da Sinalização GABAérgica

O ácido gama-aminobutírico constitui o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e participa da regulação da excitabilidade neuronal, sincronização das redes e desenvolvimento dos circuitos cerebrais. Diferentes linhas de investigação no TEA demonstram modificações relacionadas à expressão de genes do sistema GABAérgico, receptores, interneurônios e transmissão sináptica. A diversidade das alterações identificadas indica que a disfunção desse sistema compreende modificações estruturais e funcionais capazes de repercutir sobre o equilíbrio entre excitação e inibição em diferentes etapas do neurodesenvolvimento (Zhao et al., 2022).

A participação da sinalização GABAérgica assume particular importância diante da coexistência de mecanismos genéticos, sinápticos e imunológicos na fisiopatologia do TEA. Alterações dos receptores GABA, modificações da função neuronal e perturbações

de vias moleculares associadas à regulação da excitabilidade apresentam interfaces com outras alterações descritas no transtorno, incluindo neuroinflamação e desregulação de mecanismos relacionados ao cálcio intracelular. Nesse sentido, uma interpretação fisiopatológica satisfatória requer consideração das interações entre os diferentes sistemas, haja vista a improbabilidade de uma única alteração molecular representar integralmente a heterogeneidade biológica observada no TEA (Al Dera, 2022).

2.3. Sistema Glutamatérgico e Neurotransmissão Excitatória

No que concerne à neurotransmissão glutamatérgica, modificações relacionadas aos receptores ionotrópicos e metabotrópicos, proteínas sinápticas e mecanismos responsáveis pela disponibilidade e reciclagem do glutamato têm sido associadas ao TEA. Alterações desse sistema são descritas tanto em investigações humanas quanto em modelos experimentais, porém apresentam variação conforme região encefálica, metodologia e características clínicas das populações investigadas. Essa multiplicidade não permite reduzir a fisiopatologia glutamatérgica a um estado exclusivamente hiper ou hipoglutamatérgico, porquanto diferentes componentes do sistema podem apresentar direções distintas de modificação (Montanari et al., 2022).

A relevância das alterações glutamatérgicas torna-se particularmente evidente quando considerada em associação à neurotransmissão GABAérgica. Modificações da disponibilidade dos dois neurotransmissores, da densidade e atividade dos respectivos receptores e da organização das sinapses apresentam capacidade de modificar a relação entre excitação e inibição nas redes neuronais. Não obstante, investigações contemporâneas

demonstram que a magnitude e a direção dessas alterações variam de acordo com o circuito cerebral e o estágio do desenvolvimento, circunstância que reforça o caráter heterogêneo da fisiopatologia sináptica do TEA (Zhuang et al., 2024).

2.4. Desequilíbrio Excitatório-Inibitório e Integração dos Mecanismos Fisiopatológicos

A hipótese do desequilíbrio entre excitação e inibição fornece uma estrutura conceitual para compreender a convergência de diferentes modificações identificadas no TEA. Contudo, a mensuração *in vivo* dos metabólitos relacionados a GABA, glutamato e glutamina demonstra resultados heterogêneos entre diferentes regiões cerebrais e faixas etárias. Metanálise de estudos realizados por espectroscopia de ressonância magnética identificou alterações de GABA particularmente em crianças e em regiões límbicas, mas demonstrou, concomitantemente, influência substancial de características demográficas e metodológicas sobre os resultados. Dessa maneira, o equilíbrio excitatório-inibitório mostra-se mais adequadamente compreendido como fenômeno regional e dinâmico do que como simples alteração global da razão entre dois neurotransmissores (Thomson et al., 2024).

Nesse vértice, a integração entre mecanismos neuroimunes e neurotransmissores apresenta maior consonância com a complexidade biológica do transtorno. Microglia e astrócitos participam da organização das sinapses e da manutenção da concentração extracelular de neurotransmissores, enquanto modificações inflamatórias apresentam capacidade de interferir na atividade neuronal. De maneira recíproca, perturbações da atividade sináptica podem modificar respostas gliais. A análise conjunta

desses processos permite compreender que neuroinflamação, atividade glial e neurotransmissão constituem fenômenos interdependentes, cuja participação relativa pode variar entre diferentes fenótipos do TEA.

3. METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão de literatura, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, desenvolvida com o intuito de analisar as publicações científicas acerca da participação da neuroinflamação e das alterações das sinalizações GABAérgica e glutamatérgica na fisiopatologia do transtorno do espectro autista. A organização metodológica foi estruturada de maneira correspondente ao modelo adotado pela revista, contemplando identificação das bases consultadas, delimitação temporal, estratégia de busca, critérios de seleção e procedimento de análise.

A busca bibliográfica foi realizada nas bases *National Library of Medicine* (PubMed/MEDLINE), Scopus e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), considerando publicações compreendidas entre janeiro de 2021 e agosto de 2026, de maneira a privilegiar estudos contemporâneos relacionados aos mecanismos neuroinflamatórios, neuroquímicos e sinápticos envolvidos no TEA.

Para operacionalização da busca, foram empregados descritores e termos correspondentes aos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e ao Medical Subject Headings (MeSH): “*Autism Spectrum Disorder*”, “*Neuroinflammation*”, “*Gamma-Aminobutyric Acid*”, “*GABA*”, “*Glutamate*”, “*Microglia*”, “*Astrocytes*”, “*Neurotransmitters*” e “*Excitatory-Inhibitory Balance*”. Os termos foram associados mediante os operadores booleanos *AND* e *OR*, utilizando-se, entre

outras, as combinações “Autism Spectrum Disorder” AND “Neuroinflammation”, “Autism Spectrum Disorder” AND “GABA”, “Autism Spectrum Disorder” AND “Glutamate”, “Autism Spectrum Disorder” AND “Microglia”, “Autism Spectrum Disorder” AND “GABA” AND “Glutamate” e “Autism Spectrum Disorder” AND “Neuroinflammation” AND “Neurotransmission”, com adequações à sintaxe própria de cada base consultada.

Foram considerados elegíveis artigos originais, revisões sistemáticas, metanálises e estudos experimentais publicados em português, inglês ou espanhol, no período delimitado, que abordassem diretamente neuroinflamação, atividade microglial ou astrocitária, mediadores imunológicos, neurotransmissão GABAérgica, sistema glutamatérgico, metabolismo glutamato-glutamina ou equilíbrio excitatório-inibitório no TEA. Foram excluídas publicações duplicadas, editoriais, cartas ao editor, resumos de eventos, estudos publicados fora do período delimitado e trabalhos cujo conteúdo não apresentasse correspondência direta com o objetivo proposto.

A seleção foi conduzida inicialmente mediante leitura dos títulos e resumos, seguida da avaliação integral das publicações potencialmente elegíveis. Posteriormente, os estudos selecionados foram submetidos à análise qualitativa e descritiva, considerando-se autoria, ano de publicação, delineamento, população ou modelo investigado, metodologia empregada e principais resultados relacionados aos mecanismos neuroimunes e à neurotransmissão

4. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Com vistas à sistematização dos resultados obtidos na literatura, o **Quadro 1** apresenta a caracterização dos 15 estudos incluídos nesta

etapa da revisão, contemplando autoria e ano de publicação, delineamento, população ou modelo investigado e principais resultados relacionados à neuroinflamação e às alterações das sinalizações GABAérgica e glutamatérgica no transtorno do espectro autista. A organização possibilita a apreciação comparativa das modificações relacionadas às concentrações de GABA, glutamato e glutamina, à atividade dos circuitos excitatórios e inibitórios, aos mediadores inflamatórios e à participação de componentes imunológicos. Ademais, permite reconhecer a influência da região encefálica, faixa etária, método de investigação e heterogeneidade clínica sobre os resultados observados, aspectos que devem ser considerados na interpretação da participação desses mecanismos na fisiopatologia do TEA.

Quadro 1. Caracterização dos estudos incluídos na análise da neuroinflamação e das alterações das sinalizações GABAérgica e glutamatérgica no transtorno do espectro autista.

Autor/ano	Delineamento	População/mo delo	Principais resultados
Fung et al. (2021)	PET e ¹ H-MRS	28 adultos com TEA e 29 controles	Ausência de diferença na densidade de receptores GABA-A; maior GABA/água no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo no TEA.
He et al. (2021)	Espectroscopi a por ressonância magnética	Indivíduos com TEA e controles	Aumento regional de Glx associado às manifestações sensoriais, demonstrando relação entre neuroquímica e

			processamento sensorial.
Bernardino et al. (2022)	MRS associada à estimulação magnética transcraniana	16 adultos jovens com TEA e 17 controles	Aumento de Glx no córtex motor, sem alteração de GABA+, além de modificação da relação entre GABA e excitabilidade cortical.
Maier et al. (2022)	¹ H-MRS	43 adultos com TEA e 43 controles	Maior concentração de GABA no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo, sem diferenças significativas de Glx.
Galineau et al. (2023)	Estudo clínico e translacional	Indivíduos com TEA, controles e modelo experimental	Modificações relacionadas à sinapse glutamatérgica e ao mGluR5, sem indicação de uma alteração uniforme do sistema glutamatérgico.
Du et al. (2023)	Metanálise de ¹ H-MRS	54 estudos; 1.501 participantes	Redução regional de GABA e alterações de glutamato/Glx dependentes da região cerebral e da idade.
Than et al. (2023)	Análise de mediadores no LCR	Indivíduos com TEA, paralisia cerebral e controles	Elevação de TNF- α , IL-4, IL-21 e BAFF no LCR de indivíduos com TEA.
Takada et al. (2024)	Estudo experimental com co-cultura	Macrófagos de 5 indivíduos com TEA e 5 controles	Macrófagos derivados de indivíduos com TEA produziram maior comprometimento dendrítico relacionado à secreção de citocinas pró-inflamatórias.

Noori et al. (2024)	Estudo clínico caso-controle	22 crianças com TEA e 12 controles	Redução sérica de IL-10 e IL-8, sem diferenças significativas em outros mediadores analisados.
Saleh et al. (2024)	MRS	56 crianças com TEA e 30 controles	Maior GABA e menor glutamato no córtex temporal direito; ausência de diferenças correspondentes no hemisfério esquerdo.
Vilela et al. (2025)	Análise genética associada à ¹ H-MRS	Indivíduos com TEA	Variantes potencialmente deletérias concentraram-se em genes relacionados à neurotransmissão e às sinapses, sobretudo nas vias GABAérgica e glutamatérgica.
Park et al. (2025)	Estudo experimental	Modelo murino BTBR	Relação entre microbiota, células T CD4+ residentes no cérebro, neuroinflamação e razão glutamato/GABA.
Grumbach et al.(2025)	Neuroimagem multimodal	Duas coortes independentes com centenas de participantes	Modificações da atividade cerebral apresentaram correspondência espacial com sistemas glutamatérgicos e GABAérgicos.
Kubota et al. (2026)	MRS de 7 T	33 adultos com TEA e 52 controles	Aumento de glutamina no tálamo e junção temporoparietal direita, indicando alteração do ciclo glutamina-glutamato.

Shi et al. (2026)	MRS	106 crianças, sendo 44 com TEA	Relações entre Glx/GABA, características sensoriais e desempenho motor, indicando repercussões funcionais do equilíbrio excitatório-inibitório.
----------------------	-----	--------------------------------------	--

Fonte: Elaborado pelos autores (2026).

A análise inicial demonstra que a disfunção GABAérgica no TEA não corresponde necessariamente à redução uniforme das concentrações de GABA. Fung *et al.* (2021) avaliaram 28 adultos com TEA e 29 indivíduos neurotípicos mediante tomografia por emissão de pósitrons e espectroscopia de prótons. Não foram identificadas diferenças significativas na densidade dos receptores GABA-A entre os grupos; entretanto, as concentrações de GABA normalizadas pela água apresentaram-se significativamente superiores no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo dos indivíduos com TEA. A dissociação entre concentração do neurotransmissor e densidade receptorial demonstra que diferentes componentes da transmissão GABAérgica podem apresentar comportamentos distintos, circunstância que limita interpretações fundamentadas exclusivamente na quantificação do neurotransmissor e reforça a necessidade de integrar medidas metabólicas e receptoriais (Fung *et al.*, 2021).

No que concerne à neurotransmissão excitatória, He *et al.* (2021) identificaram elevação regional de glutamato mais glutamina (Glx) no córtex sensório-motor primário de indivíduos com TEA. As concentrações superiores desse metabólito apresentaram associação com características de hiper e hiporreatividade sensorial, conferindo correspondência funcional à alteração neuroquímica

identificada. Tais resultados demonstram que modificações do componente excitatório podem relacionar-se a manifestações específicas do fenótipo, porém sua expressão regional não permite extrapolação para a totalidade do encéfalo. Dessa maneira, a análise do equilíbrio excitatório-inibitório requer consideração das particularidades anatômicas dos circuitos investigados (He *et al.*, 2021).

Bernardino *et al.* (2022) integraram espectroscopia por ressonância magnética e estimulação magnética transcraniana na avaliação de 16 adultos jovens com TEA e 17 controles. O grupo com TEA apresentou aumento significativo de Glx no córtex motor, sem alteração correspondente de GABA+. Ademais, a associação identificada no grupo controle entre concentração de GABA e parâmetros fisiológicos de recrutamento cortical não se manteve entre os participantes com TEA. A relevância desse resultado reside na demonstração de que a mensuração das concentrações dos neurotransmissores e a caracterização fisiológica da excitabilidade fornecem informações complementares; por conseguinte, concentrações aparentemente preservadas de GABA não necessariamente correspondem à integridade funcional da transmissão inibitória (Bernardino *et al.*, 2022).

Em direção distinta, Maier *et al.* (2022) avaliaram 43 adultos com TEA e 43 controles e identificaram aumento da concentração absoluta de GABA e da razão GABA/creatina no córtex pré-frontal dorsolateral esquerdo. Não foram observadas diferenças equivalentes nas regiões cinguladas, tampouco modificações significativas de Glx nas regiões analisadas. A comparação com os resultados obtidos no córtex motor demonstra que a direção das alterações neuroquímicas apresenta marcada dependência regional,

reforçando a inadequação de modelos que atribuem ao TEA um único perfil global de excitação ou inibição (Maier *et al.*, 2022).

A complexidade do sistema glutamatérgico foi igualmente demonstrada por Galineau *et al.* (2023), que investigaram componentes da sinapse glutamatérgica em estudo clínico associado a análises translacionais. Os autores demonstraram que alterações relacionadas ao receptor metabotrópico mGluR5 e a outros componentes do sistema não correspondem necessariamente a modificações uniformes da concentração total de glutamato. Esse resultado apresenta particular importância, uma vez que a função glutamatérgica depende da liberação sináptica, captação, metabolismo, localização e disponibilidade dos receptores. Portanto, a concentração do neurotransmissor obtida por métodos espectroscópicos representa somente uma dimensão de um sistema funcional substancialmente mais complexo (Galineau *et al.*, 2023).

A heterogeneidade observada entre estudos individuais foi examinada por Du *et al.* (2023), em metanálise abrangendo 54 estudos de espectroscopia por ressonância magnética, com 1.501 participantes. A análise demonstrou redução de GABA e da razão GABA/creatina no córtex frontal, aumento de glutamato no córtex pré-frontal e modificações adicionais dependentes da região cerebral. A idade apresentou influência sobre determinados resultados neuroquímicos, reforçando a necessidade de interpretar diferenças entre estudos à luz do estágio do neurodesenvolvimento. Assim, a diversidade das alterações encontradas entre regiões e faixas etárias fornece sustentação à compreensão de um desequilíbrio excitatório-inibitório regional e heterogêneo, em

detrimento de uma alteração neuroquímica invariável (Du *et al.*, 2023).

No domínio neuroimunológico, Than *et al.* (2023) avaliaram mediadores presentes no líquido cefalorraquidiano e identificaram concentrações superiores de TNF- α , IL-4, IL-21 e BAFF nos indivíduos com TEA em comparação aos controles. A avaliação direta do compartimento liquórico confere particular relevância ao estudo, haja vista que modificações séricas não necessariamente reproduzem o ambiente imunológico do sistema nervoso central. Os resultados fornecem sustentação à presença de alterações neuroimunes em parcela dos indivíduos com TEA, embora a natureza do delineamento não permita estabelecer se tais modificações constituem eventos iniciadores, mantenedores ou secundários às demais alterações fisiopatológicas (Than *et al.*, 2023).

Takada *et al.* (2024) ampliaram a compreensão dessa interface mediante modelo experimental de co-cultura. Macrófagos derivados de células mononucleares periféricas de cinco indivíduos com TEA e cinco controles foram avaliados quanto aos efeitos sobre neurônios humanos derivados de células-tronco pluripotentes. Os macrófagos induzidos por GM-CSF provenientes do grupo com TEA produziram comprometimento mais acentuado da morfologia dendrítica, relacionado à secreção de citocinas pró-inflamatórias, entre as quais IL-1 α e TNF- α . Apesar da pequena dimensão amostral e da natureza *in vitro*, os resultados demonstram mecanisticamente que modificações funcionais de células imunológicas podem exercer repercussões diretas sobre estruturas neuronais (Takada *et al.*, 2024).

Noori *et al.* (2024), em estudo envolvendo 22 crianças com TEA e 12 controles, avaliaram concentrações séricas de diferentes mediadores

bioquímicos e inflamatórios. IL-10 e IL-8 apresentaram concentrações significativamente inferiores no grupo com TEA, enquanto CRP, TNF- α , TGF- β , IL-6 e IL-1 β não demonstraram diferenças significativas entre os grupos. Esses resultados são particularmente relevantes por evidenciarem que a desregulação imunológica não se manifesta necessariamente mediante elevação generalizada de citocinas pró-inflamatórias. A heterogeneidade dos perfis periféricos e a influência de características individuais restringem, portanto, a utilização de um único mediador como representação direta da neuroinflamação associada ao TEA (Noori *et al.*, 2024).

Saleh *et al.* (2024) avaliaram 56 crianças com TEA e 30 controles por espectroscopia editada, investigando GABA e glutamato nos córtices temporais direito e esquerdo. No hemisfério direito, as crianças com TEA apresentaram maior concentração de GABA e menor concentração de glutamato, enquanto diferenças correspondentes não foram identificadas no hemisfério esquerdo. Ademais, menores concentrações de glutamato no hemisfério direito apresentaram associação com maior intensidade de características autísticas. A lateralização das modificações demonstra que até mesmo regiões anatomicamente homólogas podem apresentar perfis neuroquímicos distintos, constituindo argumento adicional contra a caracterização do TEA mediante aumento generalizado da razão excitação/inibição (Saleh *et al.*, 2024).

Sob uma perspectiva genética e neuroquímica integrada, Vilela *et al.* (2025) identificaram 12 variantes potencialmente deletérias em 12 genes relacionados à neurotransmissão e às sinapses em dez indivíduos com TEA, com representação predominante de genes

envolvidos nas vias GABAérgica e glutamatérgica. Os indivíduos portadores dessas modificações apresentaram, ainda, alterações em parâmetros neuroquímicos relacionados ao metabolismo neuronal. Esses resultados demonstram que modificações aparentemente semelhantes da neurotransmissão podem decorrer de bases genéticas distintas e reforçam a necessidade de considerar a heterogeneidade molecular na interpretação dos perfis de GABA e glutamato observados no TEA (Vilela *et al.*, 2025).

Park *et al.* (2025), em modelo murino BTBR, demonstraram uma interface entre microbiota intestinal, imunidade cerebral e metabolismo de neurotransmissores. A ausência de microbiota intestinal em animais machos associou-se à redução das populações inflamatórias de células T residentes no cérebro e à atenuação de comportamentos relacionados ao modelo experimental. A manipulação do eixo microbiota-imunidade também modificou a razão glutamato/GABA e parâmetros de neuroinflamação. Embora a natureza experimental impeça a transposição direta desses resultados para seres humanos, o estudo estabelece um mecanismo plausível mediante o qual fatores periféricos podem repercutir simultaneamente sobre resposta imunológica central e neurotransmissão (Park *et al.*, 2025).

Em investigação de grande amplitude, Grumbach *et al.* (2025) analisaram duas coortes independentes, compreendendo 405 e 395 indivíduos com TEA, comparados, respectivamente, a 473 e 474 controles. Foram identificadas reduções consistentes da atividade cerebral local, sobretudo em componentes da rede de modo padrão, cuja distribuição espacial apresentou correspondência com mapas dos sistemas glutamatérgico, GABAérgico, dopaminérgico e colinérgico. As modificações funcionais induzidas pela cetamina,

antagonista dos receptores NMDA, apresentaram semelhanças espaciais com determinadas alterações observadas no TEA. Não obstante, a correspondência com múltiplos sistemas neurotransmissores demonstra que a organização funcional do transtorno não pode ser atribuída exclusivamente à atividade glutamatérgica (Grumbach *et al.*, 2025).

Kubota *et al.* (2026), utilizando espectroscopia por ressonância magnética de 7 T, avaliaram separadamente glutamato, glutamina e GABA em 33 adultos com TEA e 52 controles. Foram identificadas concentrações significativamente superiores de glutamina no tálamo ($p=0,008$) e na junção temporoparietal direita ($p=0,006$) entre os indivíduos com TEA. A utilização de campo magnético de 7 T constitui aspecto metodológico relevante por possibilitar maior resolução espectral e separação mais adequada entre glutamato e glutamina. Dessa maneira, os resultados indicam que modificações do ciclo glutamina-glutamato podem estar presentes mesmo diante da ausência de alterações significativas do glutamato isolado, acrescentando uma dimensão metabólica à compreensão do sistema excitatório (Kubota *et al.*, 2026).

Por fim, Shi *et al.* (2026) avaliaram 106 crianças, das quais 44 apresentavam TEA, mensurando Glx e GABA no córtex sensório-motor primário e no tálamo e relacionando esses parâmetros às características sensoriais e ao desempenho motor. A análise demonstrou que determinadas diferenças sensoriais participam da relação entre a neuroquímica cerebral e o comprometimento motor, acrescentando significado funcional às alterações do equilíbrio excitatório-inibitório. Essa perspectiva dispõe de particular relevância diante da heterogeneidade do TEA, uma vez que indica maior possibilidade de identificação de correspondências neurobiológicas

quando os indivíduos são analisados segundo dimensões fenotípicas específicas, em detrimento da simples comparação entre grupos diagnósticos (Shi *et al.*, 2026).

Em arremate, a análise integrada dos estudos demonstra que a neuroinflamação e as alterações dos sistemas GABAérgico e glutamatérgico apresentam relações fisiopatológicas plausíveis e parcialmente convergentes no TEA, porém não constituem fenômenos uniformemente distribuídos entre regiões encefálicas ou indivíduos. As investigações neuroquímicas demonstram aumento, redução ou preservação das concentrações de GABA, glutamato e glutamina conforme região cerebral, idade e método empregado, enquanto estudos imunológicos identificam modificações de citocinas e células imunes em determinados grupos. A função glial apresenta particular relevância como possível elemento de integração entre esses processos, haja vista sua participação na resposta neuroimune, organização sináptica e homeostase dos neurotransmissores. Nesse sentido, o desequilíbrio excitatório-inibitório mostra-se mais adequadamente compreendido como perturbação regional e dinâmica dos mecanismos responsáveis pela regulação da excitabilidade do que como simples relação quantitativa entre glutamato e GABA. A diversidade dos resultados robustece a necessidade de investigações longitudinais capazes de integrar marcadores imunológicos, neuroquímicos, genéticos e funcionais e de considerar a heterogeneidade fenotípica característica do transtorno.

5. CONCLUSÃO/CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise desenvolvida permite compreender que a neuroinflamação e as alterações das sinalizações GABAérgica e

glutamatérgica constituem mecanismos relevantes na fisiopatologia do transtorno do espectro autista, cuja participação estabelece estreita relação com a organização sináptica e a atividade dos circuitos neuronais. A desregulação imunológica, particularmente aquela relacionada à atividade microglial, astrocitária e aos mediadores inflamatórios, apresenta capacidade de interferir em processos indispensáveis ao neurodesenvolvimento, ao passo que modificações da neurotransmissão inibitória e excitatória repercutem sobre mecanismos responsáveis pela excitabilidade, plasticidade e integração funcional das redes cerebrais. Sob essa perspectiva, o objetivo proposto é alcançado ao demonstrar que esses fenômenos apresentam interfaces biológicas capazes de contribuir conjuntamente para a expressão neurobiológica do TEA.

A caracterização do desequilíbrio excitatório-inibitório, entretanto, requer interpretação que ultrapasse a concepção de aumento generalizado do glutamato ou redução uniforme do GABA. As modificações identificadas apresentam dependência da região encefálica, idade, estágio do neurodesenvolvimento e método utilizado para sua determinação, circunstância que confere sustentação à existência de diferentes configurações neuroquímicas entre indivíduos pertencentes ao mesmo espectro diagnóstico. De maneira análoga, a presença de modificações imunológicas em determinados grupos não permite atribuir à neuroinflamação participação equivalente em todos os indivíduos com TEA.

A integração entre mecanismos neuroimunes e neurotransmissores amplia a compreensão fisiopatológica do transtorno ao estabelecer a atividade glial como possível ponto de convergência entre inflamação, metabolismo dos neurotransmissores e remodelamento sináptico. Não obstante, a determinação da sequência temporal

desses eventos permanece limitada, sobretudo porque parcela relevante das informações mecanísticas deriva de modelos experimentais, enquanto as investigações clínicas apresentam diversidade quanto à faixa etária, características fenotípicas, regiões cerebrais examinadas e técnicas utilizadas.

Dessa maneira, urge a necessidade de estudos prospectivos e longitudinais conduzidos mediante critérios metodológicos uniformes, com integração de neuroimagem molecular, espectroscopia, marcadores imunológicos e caracterização genética e fenotípica. A delimitação de subgrupos biologicamente mais homogêneos apresenta particular importância para determinar em quais indivíduos as alterações neuroinflamatórias e da neurotransmissão possuem maior participação, bem como para estabelecer sua correspondência com manifestações sensoriais, cognitivas, motoras e sociais. Esse direcionamento proporciona maior possibilidade de conferir significado clínico aos mecanismos moleculares identificados e de subsidiar futuras estratégias terapêuticas baseadas na fisiopatologia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AL DERA, Hussain. Cellular and molecular mechanisms underlying autism spectrum disorders and associated comorbidities: a pathophysiological review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 148, art. 112688, 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222000762>. Acesso em: 16 ago. 2026.

BERNARDINO, Inês et al. Motor cortex excitation/inhibition imbalance in young adults with autism spectrum disorder: a MRS-

TMS approach. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, art. 860448, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2022.860448/full>. Acesso em: 16 ago. 2026.

DU, Yang et al. Neurometabolite levels in the brains of patients with autism spectrum disorders: a meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies (N = 1501). **Molecular Psychiatry**, v. 28, p. 3092-3103, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-023-02079-y>. Acesso em: 10 ago. 2026.

FETIT, Rana et al. The neuropathology of autism: a systematic review of post-mortem studies of autism and related disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 129, p. 35-62, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763421003134>. Acesso em: 12 ago. 2026.

FUNG, Lawrence K. et al. Thalamic and prefrontal GABA concentrations but not GABA-A receptor densities are altered in high-functioning adults with autism spectrum disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 26, p. 1634-1646, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-020-0756-y>. Acesso em: 11 ago. 2026.

GALINEAU, Laurent et al. Glutamatergic synapse in autism: a complex story for a complex disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 28, p. 801-809, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01860-9>. Acesso em: 11 ago. 2026.

GRUMBACH, Pascal et al. Local activity alterations in individuals with autism correlate with neurotransmitter properties and ketamine-induced brain changes. **Nature Communications**, v. 16, art. 8248, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-63857-6>. Acesso em: 14 ago. 2026.

HE, Jason L. et al. Region-specific elevations of glutamate + glutamine correlate with the sensory symptoms of autism spectrum disorders. **Translational Psychiatry**, v. 11, art. 411, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-021-01525-1>. Acesso em: 14 ago. 2026.

HUGHES, H. K.; MORENO, R. J.; ASHWOOD, P. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). **Brain, Behavior, and Immunity**, v. 108, p. 245-254, 2023. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889159122004597>. Acesso em: 13 ago. 2026.

KUBOTA, Manabu et al. Elevated brain glutamine levels in adults with autism spectrum disorder: a 7T MRS study. **Molecular Psychiatry**, v. 31, p. 3062-3069, 2026. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-025-03440-z>. Acesso em: 14 ago. 2026.

MAIER, Simon et al. Increased prefrontal GABA concentrations in adults with autism spectrum disorders. **Autism Research**, v. 15, n. 7, p. 1222-1236, 2022. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.2740>. Acesso em: 12 ago. 2026.

MONTANARI, Martina et al. Autism spectrum disorder: focus on glutamatergic neurotransmission. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 7, art. 3861, 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/7/3861>. Acesso em: 15 ago. 2026.

NISAR, Sabah et al. Genetics of glutamate and its receptors in autism spectrum disorder. **Molecular Psychiatry**, v. 27, p. 2380-2392, 2022. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41380-022-01506-w>. Acesso em: 15 ago. 2026.

NOORI, Ali Sabbah et al. Correlation of biochemical markers and inflammatory cytokines in autism spectrum disorder (ASD). **BMC Pediatrics**, v. 24, art. 696, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-024-05182-3>. Acesso em: 15 ago. 2026.

NOUR-ELDINE, Wared et al. In search of immune cellular sources of abnormal cytokines in the blood in autism spectrum disorder: a systematic review of case-control studies. **Frontiers in Immunology**, v. 13, art. 950275, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.950275/full>. Acesso em: 16 ago. 2026.

PARK, John Chulhoon et al. Gut microbiota and brain-resident CD4+ T cells shape behavioral outcomes in autism spectrum disorder. **Nature Communications**, v. 16, art. 6422, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41467-025-61544-0>. Acesso em: 16 ago. 2026.

SALEH, Muhammad G. et al. GABA and glutamate measurements in temporal cortex of autistic children. **Autism Research**, v. 17, n. 12, p.

2558-2571,

2024.

Disponível

em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/aur.3253>. Acesso em: 16 ago. 2026.

SHI, Mingrun et al. Distinct sensory atypicalities bridge the gap between brain chemistry and motor dysfunction in autism. **Translational Psychiatry**, v. 16, art. 320, 2026. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41398-026-04036-z>. Acesso em: 17 ago. 2026.

TAKADA, Ryohei et al. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-induced macrophages of individuals with autism spectrum disorder adversely affect neuronal dendrites through the secretion of pro-inflammatory cytokines. **Molecular Autism**, v. 15, art. 10, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s13229-024-00589-2>. Acesso em: 17 ago. 2026.

TANG, Xin; JAENISCH, Rudolf; SUR, Mriganka. The role of GABAergic signalling in neurodevelopmental disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 22, p. 290-307, 2021. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41583-021-00443-x>. Acesso em: 17 ago. 2026.

THAN, Uyen Thi Trang et al. Inflammatory mediators drive neuroinflammation in autism spectrum disorder and cerebral palsy. **Scientific Reports**, v. 13, art. 22587, 2023. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-023-49902-8>. Acesso em: 17 ago. 2026.

THOMSON, Alice R. et al. Neurometabolite differences in autism as assessed with magnetic resonance spectroscopy: a systematic review and meta-analysis. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**,

v. 162, art. 105728, 2024. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763424001970>. Acesso em: 18 ago. 2026.

TOSCANO, Chrystiane V. A. et al. Neuroinflammation in autism spectrum disorders: exercise as a “pharmacological” tool. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 129, p. 63-74, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763421003225>. Acesso em: 14 ago. 2026.

VILELA, Joana et al. Neurometabolic profiles of autism spectrum disorder patients with genetic variants in specific neurotransmission and synaptic genes. **Scientific Reports**, v. 15, art. 36318, 2025. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41598-025-20090-x>. Acesso em: 15 ago. 2026.

XIONG, Yue; CHEN, Jianhui; LI, Yingbo. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder. **Frontiers in Neuroscience**, v. 17, art. 1125428, 2023. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/neuroscience/articles/10.3389/fnins.2023.1125428/full>. Acesso em: 18 ago. 2026.

ZHAO, Haisheng et al. GABAergic system dysfunction in autism spectrum disorders. **Frontiers in Cell and Developmental Biology**, v. 9, art. 781327, 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cell-and-developmental-biology/articles/10.3389/fcell.2021.781327/full>. Acesso em: 18 ago. 2026.

ZHUANG, Hongbin et al. Autism spectrum disorder: pathogenesis, biomarker, and intervention therapy. **MedComm**, v. 5, n. 3, e497,

2024.

Disponível

em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mco2.497>. Acesso em: 18 ago. 2026.

¹ Médico pelo Centro Universitário Fametro (CEUNI FAMETRO), Manaus – AM. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

² Doutorando em Psicologia Cognitiva pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

³ Farmácia - Universidade da Amazônia (UNAMA), Belém – PA. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁴ Graduada em Enfermagem pela Faculdade de Enfermagem São Vicente de Paula (FESVIP) e pós-graduada em Políticas Públicas, Gestão e Avaliação da Educação Superior pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), João Pessoa – PB. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁵ Especialista em Enfermagem Oncológica Pediátrica pela Faculdade Venda Nova do Imigrante, Venda Nova do Imigrante – ES. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁶ Médica pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), com Residência Médica em Pediatria no Hospital Universitário Lauro Wanderley (HULW/UFPB), João Pessoa – PB, e Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Cruzeiro do Sul, São Paulo – SP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁷ Graduanda em Psicologia pelo Centro Universitário de Rio Preto (UNIRP), São José do Rio Preto – SP. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁸ Fisioterapeuta e pós-graduado em Fisiologia do Exercício pelas Faculdades Integradas de Patos (FIP), Patos – PB. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

⁹ Graduando em Nutrição pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife – PE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹⁰ Acadêmica de Medicina pela Universidade Cesumar (UniCesumar), Maringá – PR. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹¹ Médica pela Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife – PE. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹² Medicina - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ), Ijuí – RS. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).

¹³ Graduanda em Medicina pela Universidade do Sul de Santa Catarina (UNISUL), Palhoça – SC, Brasil. E-mail: [acesse o artigo original para visualizar o e-mail](#).