



O impacto da neuroinflamação no autismo

The impact of inflammation in autism

El impacto de la inflamación en el autismo

Dhule Cristina Rodrigues Soares¹, Eder Magalhães Silva Fialho¹.

RESUMO

Objetivo: Examinar os diferentes mecanismos relativos à neuroinflamação que estão associados com a promoção do TEA. **Métodos:** Se trata de uma revisão integrativa de literatura, com artigos publicados entre os anos de 2019 a 2024, em português e inglês, com texto completo. Se utilizou a pergunta norteadora: Como os mecanismos neuroinflamatórios influenciam na manifestação do TEA? O trabalho foi realizado entre os meses de janeiro a abril de 2024, realizando um levantamento bibliográfico nas bases de dados: PubMed National Institutes of Health, National Center for Biotechnology Information (NCBI), MDPI, através dos Descritores em Ciência e Saúde (DECs): Neuroinflammation, Myelination, Microglia, Notch, Glial Cell, Microbiota, Maternal Immune Activation relacionando a Autism. **Resultados:** Após análise e aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram localizados 2562 trabalhos, sendo eliminados 2539 trabalhos por não se adequarem a temática proposta ou não se enquadrarem nos critérios de exclusão, resultando em 25 artigos como amostra final. **Considerações finais:** Se faz importante o estudo sobre o processo neuroinflamatório para desenvolver vias terapêuticas, como o uso de anti-inflamatórios, antioxidantes, inibidores da via Notch para melhorar a qualidade de vida de pessoas com TEA.

Palavras-chave: Autismo, Mielinização, Neuroinflamação, Microglia, Resposta imunológica materna.

ABSTRACT

Objective: To examine the different mechanisms related to neuroinflammation that are associated with the promotion of ASD. **Methods:** This is an integrative literature review, with articles published between 2019 and 2024, in Portuguese and English, with full text. The guiding question was used: How do neuroinflammatory mechanisms influence the manifestation of ASD? The work was carried out between January and April 2024, carrying out a bibliographic survey in the databases: PubMed National Institutes of Health, National Center for Biotechnology Information (NCBI), MDPI, through Science and Health Descriptors (DECs): Neuroinflammation, Myelination, Microglia, Notch, Glial Cell, Microbiota, Maternal Immune Activation relating to Autism. **Results:** After analysis and application of the inclusion and exclusion criteria, 2562 works were located, with 2539 works being eliminated because they did not fit the proposed theme or did not fit the exclusion criteria, resulting in 25 articles as the final sample. **Final considerations:** It is important to study the neuroinflammatory process to develop therapeutic approaches, such as the use of anti-inflammatories, antioxidants, Notch pathway inhibitors to improve the quality of life of people with ASD.

Keywords: Autism, Myelination, Neuroinflammation, Microglia, Maternal immune activation.

RESUMEN

Objetivo: Examinar los diferentes mecanismos relacionados con la neuroinflamación que están asociados con la promoción del TEA. **Métodos:** Se trata de una revisión integradora de la literatura, con artículos publicados entre 2019 y 2024, en portugués e inglés, con texto completo. Se utilizó la pregunta orientadora: ¿Cómo influyen los mecanismos neuroinflamatorios en la manifestación del TEA? El trabajo se realizó entre

¹ Afya Faculdade de Ciências Médicas de Santa Inês, Santa Inês - MA.

enero y abril de 2024, realizando un levantamiento bibliográfico en las bases de datos: PubMed National Institutes of Health, National Center for Biotechnology Information (NCBI), MDPI, a través de Science and Health Descriptors (DECs): Neuroinflamación, Mielinización, Microglia, Notch, Célula glial, Microbiota, Activación Inmunitaria Materna relacionada con el Autismo. **Resultados:** Luego del análisis y aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se localizaron 2562 trabajos, siendo eliminados 2539 trabajos por no ajustarse a la temática propuesta o no ajustarse a los criterios de exclusión, resultando como muestra final 25 artículos. **Consideraciones finales:** Es importante estudiar el proceso neuroinflamatorio para desarrollar enfoques terapéuticos, como el uso de antiinflamatorios, antioxidantes, inhibidores de la vía de Notch para mejorar la calidad de vida de las personas con TEA.

Palabras clave: Autismo, Mielinización, Neuroinflamación, Microglia, Activación inmune materna.

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) está intimamente relacionado aos distúrbios do neurodesenvolvimento e varia em gravidade dependendo de cada indivíduo (SILVA DV et al., 2023). Conforme classificado no Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-5-TR), o autismo é uma condição específica do neurodesenvolvimento, caracterizada por prejuízos na interação social e comunicação, bem como padrões comportamentais repetitivos e restritos. Os sintomas geralmente surgem por volta dos 12 a 24 meses de idade, podendo ser identificados antes de um ano, se o atraso de desenvolvimento for considerado grave e, após os dois anos, se os sintomas foram sutis, tornando o diagnóstico precoce viável devido à natureza variada e diversa do distúrbio (APA, 2022).

Embora extensas pesquisas tenham sido realizadas para compreender a origem do autismo, ainda não está definida as suas causas. No entanto, existem referências que sugerem uma interação complexa entre fatores genéticos, neurológicos e imunológicos que são alternativas para justificar o TEA (REIS DD, et al., 2019). Com relação aos fatores genéticos, temos genes como o CDH8, ADNP, CNTN1. Em adição, os fatores neurológicos estão intrinsecamente ligados à formação dos componentes do sistema nervoso central, os quais sofrem ação dos componentes imunológicos, sendo responsáveis pelos danos e falhas do neurodesenvolvimento da criança (LUO Y e WANG Z, 2024). Os neurônios processam e transmitem informações por meio de impulsos nervosos. Tais neurônios, são, em verdade, estruturas comunicativas que possuem várias ramificações, todavia, a pessoa com TEA possui uma árvore dendrítica menos ramificada ou mesmo suas ramificações são diminuídas, ligadas ao déficit na integrina $\beta 3$ nos neurônios corticopontinos, uma vez que ela está diretamente ligada à organização da árvore dendrítica nos processos corticais, que podem induzir a neuroinflamação (CEROLA L, et al., 2023).

A neuroinflamação consiste em uma resposta do sistema nervoso que se inicia após uma infecção, lesão ou alteração ambiental, como estresse crônico, consumo de drogas ou má nutrição. A sua relação com o autismo é estudada há tempos, pois a resposta inflamatória altera a função cerebral, aumentando a expressão de citocinas inflamatórias, e mudanças morfológicas e funcionais nas células do sistema nervoso e células residentes, com grande envolvimento de células microgлияis (MAURO LBA, 2021). Diante do exposto, nosso trabalho de revisão teve por objetivo examinar os diferentes mecanismos relativos à neuroinflamação que estão associados com a promoção do TEA. Dessa forma, o manuscrito se torna relevante para compreender melhor como ocorre o processo de neuroinflamação, o que ele influencia e possíveis alvos terapêuticos.

MÉTODOS

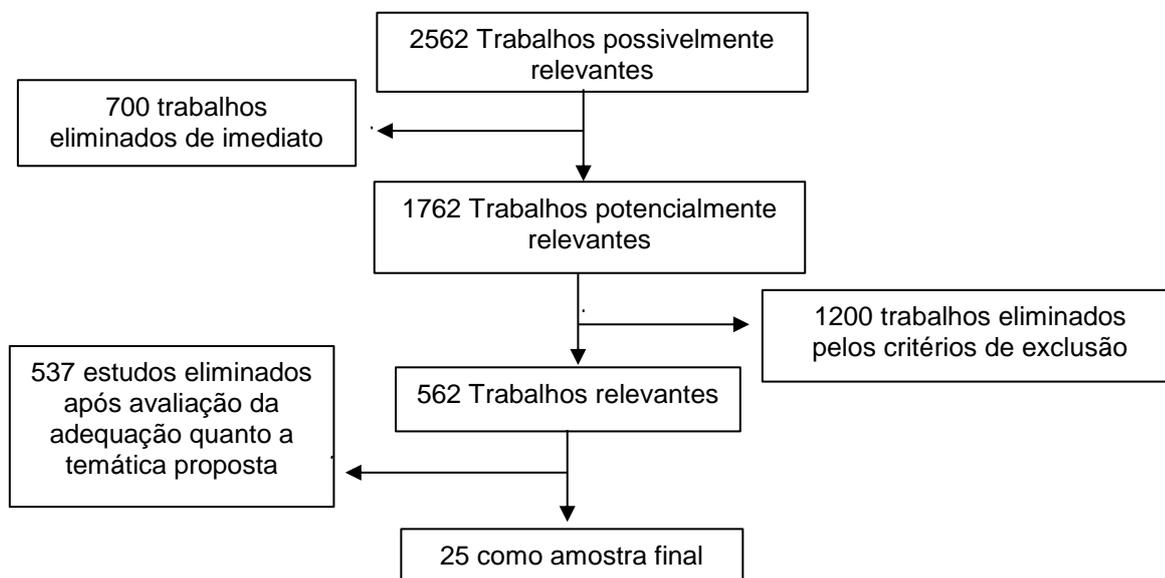
Esse estudo trata-se de uma revisão integrativa eferente à produção do conhecimento sobre o processo neuroinflamatório como gatilho para o surgimento do autismo. Utilizou-se a pergunta norteadora: Como os mecanismos neuroinflamatórios influenciam na manifestação do TEA? Para elucidar essa problemática, foram considerados os aspectos éticos, levando em conta a autoria, as concepções e definições elaboradas nos artigos inclusos. Portanto, entre os meses janeiro a abril, foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados: PubMed National Institutes of Health, National Center for Biotechnology Information (NCBI), MPBI, aplicando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): Neuroinflammation,, Microglia, Notch, Glial Cell, Myelin, Microbiota, Maternal Immune Activation, relacionando a Autism. Foi utilizado o operador

booleano AND nas plataformas, realizando o cruzamento dos descritores. Foram definidos os critérios de inclusão dos artigos publicados entre o período de 2019 a 2024, sobre transtorno do espectro autista, texto completo, nos idiomas inglês e português. Sobre os critérios de exclusão aqueles que não atendessem o tema proposto, publicados antes de 2019, duplicados.

RESULTADOS

Inicialmente, após a busca em bases de dados, foi encontrado um total de 2562 trabalhos. Após aplicação dos critérios de exclusão, foram eliminados 1200 artigos. Deste modo, somaram 562 trabalhos a serem avaliados, tanto os títulos, objetivos e resultados, para saber quais se adequaram mais ao tema investigado. Os trabalhos que mais se correlacionaram somaram um total de 25 artigos esquematizados em fluxograma da (Figura 1).

Figura 1- Fluxograma do processo de seleção de artigos de revisão.



Fonte: Soares DCR e Fialho EMS, 2024.

Em busca da melhor compreensão acerca dos artigos selecionados, foi elaborado o **Quadro 1**, no qual se encontram expostas as seguintes informações: Autores/Ano e os Principais resultados.

Quadro 1- Resultados obtidos após análise dos periódicos.

N	Autor e ano	Principais resultados
1	Saghazadeh A, et al. (2019).	Aponta que a desregulação do sistema de citocinas é a causa central para a imunopatogênese do TEA. A análise do tecido cerebral mostra aumento de quimiocinas pró-inflamatórias em pessoas com transtorno do espectro do autismo. Evidências de concentrações mais elevadas das citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , IL-1 β , IL-6 e TNF- α em indivíduos com autismo.
2	Andoh M, et al. (2019).	A ação da microglia induzida pela reação imunológica da mãe durante a gestação tem se destacado como um dos mecanismos etiológicos em relação ao TEA, abrindo possibilidades para um possível tratamento. Uso de alguns imunomoduladores como a luteolina, minociclina, suramina, vitamina D possuem crescente evidência do seu uso clínico. Mesmo que suas aplicações pareçam promissoras, ainda estão na fase de estudo em humanos. Seu potencial uso e melhor compreensão visa uma possível alternativa a cerca de um processo específico ou relação com a atividade da micróglia.

3	Zhang YH, et al. (2019).	Demonstrou hiperativação da via NOTCH nos modelos de TEA em ratos induzidos por ácido valproico. O uso do éster -L-alanil-S -fenilglicina-2-butílico (DAPT) para inibir a via de sinalização NOTCH melhorou os comportamentos dos modelos expostos ao ácido valproico, inibindo o processo de autofagia. Assim, citando a possibilidade da via de Notch está envolvida com a patogênese do autismo.
4	Matta SM, et al. (2019).	Alteração no funcionamento e estrutura da glia, o papel das citocinas e disfunção imunológica gastrointestinal foram encontrados em pacientes com TEA e em modelos animais. Também, há ligação entre sistema imunológico no autismo com o sistema nervoso. A presença da neuroinflamação aponta com grande perspectiva uma via fisiopatológica subjacente do TEA.
5	Pangrazzi L, et al. (2020).	Evidência que antioxidantes naturais e as moléculas anti-inflamatórias continuam a ajudar a neutralizar os sintomas em pessoas com transtorno do espectro do autismo. Esses efeitos podem ser alcançados tomando antioxidantes selecionados (como vitamina E, vitamina C) ou comendo alimentos ricos em compostos nutricionais que podem ter efeitos aditivos ou sinérgicos. Além disso, como os pacientes com TEA não só apresentam altos níveis de estresse oxidativo e moléculas pró-inflamatórias, mas também apresentam deficiências nutricionais, é importante realizar uma avaliação nutricional para cada paciente.
6	Galvez-Contreras AY, et al. (2020).	A evidência emergente apoia a noção de que o oligodendrogênese e a mielinização neuronal podem desempenhar um papel fundamental na fisiopatologia do TEA e na sua apresentação clínica. Alguns genes e fatores de crescimento implicados neste processo de mielinização anormal incluem <i>Olig1</i> , <i>Olig2</i> , <i>Sox10</i> , <i>PGFRA</i> , <i>Nkx2-2</i> , <i>Gpr17</i> , <i>IGF-1</i> e <i>EGF</i>
7	Phan BN, et al. (2020).	A mielinização insuficiente, provavelmente causada pela falta de oligodendrócitos maduros, está ligada ao distúrbio do espectro do autismo, de acordo com um estudo realizado em ratos e cérebros de cadáveres humanos. Os modelos de TEA sindrômico sugerem que a hipo ou a hipermielinização têm consequências potencialmente negativas na função cerebral.
8	Ravaccia D e Ghafourian T (2020).	Extensas pesquisas estabeleceram firmemente o papel dos polimorfismos genéticos na contribuição para o TEA, demonstrando um alto grau de herdabilidade em vários estudos. No entanto, a variabilidade significativa nos fenótipos entre indivíduos no espectro do autismo levou os cientistas a investigar potenciais fatores ambientais que podem atuar como um “segundo golpe” em indivíduos geneticamente vulneráveis. Entre esses fatores, uma possibilidade intrigante é a ativação imunológica materna (MIA) durante a gravidez, que pode impactar o ambiente pré-natal através de vários mecanismos. Esta revisão abrangente examina as evidências existentes em torno de três aspectos específicos da MIA em relação ao TEA: anticorpos reativos ao cérebro fetal, citocinas maternas e o microbioma intestinal materno.
9	Davoli-Ferreira M, et al. (2021).	Ainda há muito há se pesquisar interligando a microbiota à função da micróglia e ao desenvolvimento do TEA. Há fatores de risco ambientais, como disbiose intestinal que afetam o sistema imune e neurológica da micróglia, gerando alterações definitivas no cérebro, tanto no pré-natal quando no neonatal, estimulada pelo uso de antibióticos, mudanças na dieta ou infecções, aumentando o risco de TEA.
10	Mevises NY, et al. (2021).	Aponta que a diminuição de astrócitos nas camadas do córtex pré-frontal e um aumento significativo no número de neurônios, sugerindo alteração na proliferação de células tronco durante o pré-natal no TEA. Essa combinação de aumento neuronal e diminuição de astrócitos pode estar contribuindo como processo de disfunção cortical no TEA.

11	Zawadzka A, et al. (2021).	Relata que há evidências convincentes para apoiar uma relação direta de causa e efeito entre a ativação imunológica materna (MIA) durante o início da gravidez e o subsequente desenvolvimento do transtorno do espectro do autismo (TEA) na prole. A injeção de apenas uma citocina inflamatória, como IL-6 ou IL-17, é adequada para desencadear vários comportamentos semelhantes ao TEA na prole. Além disso, o MIA tem a capacidade de induzir alterações em múltiplas citocinas no cérebro fetal em um curto período de tempo. Quando a barreira fetal é violada por desafios imunológicos pré-natais e citocinas pró-inflamatórias, as células microgлияis são estimuladas a adotar um fenótipo pró-inflamatório. Esses processos inflamatórios no cérebro levam ao estresse oxidativo e à disfunção mitocondrial, exacerbando assim o estresse oxidativo existente em um ciclo prejudicial.
12	Eve M, et al. (2022).	Refere que fatores genéticos e ambientais desempenham um papel no transtorno do espectro do autismo. Citocinas pró-inflamatórias anormalmente elevadas (mais comumente IL-1 β , IL-6, IL-8 e IL-17) foram encontradas no líquido cefalorraquidiano e no sangue de crianças e adultos com transtorno do espectro do autismo (TEA). Níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias prejudicam os processos de neurodesenvolvimento e a função das células neuronais, incluindo a atividade sináptica que fica prejudicada, a migração neuronal irregular e a plasticidade sináptica se tornam alteradas.
13	Murakami Y, et al. (2023)	O sistema imune tem papel relevante no processo de neurodesenvolvimento. A uma resposta imunológica materna no início da gestação foi identificada como fator de risco para desenvolvimento de TEA. Evidências mostraram que na resposta imunológica materna e o TEA, há liberação de citocinas inflamatórias como a IL-6, IL-17, níveis anormais de metabólitos da via quinurenina (KP), especialmente metabólitos elevados de quinurenina (Kyn) e ácido cinurênico (Kyna)
14	Singh R, et al. (2023).	Fatores ambientais e genéticos podem afetar o sistema inflamatório, afetando o desenvolvimento do cérebro fetal durante a gestação. Foi apontado que o sistema imunitário desempenha um papel nas anomalias neuropsiquiátricas que resultam em inúmeras doenças neurológicas. Autismo é uma das muitas doenças na resposta inflamatória. Em suma, as mães autistas dão à luz crianças, podendo ser tratadas com anti-inflamatórios naturais. Essas substâncias possuem abordagem anti-inflamatória e neuroprotetora em um cérebro que está em desenvolvimento, sendo uma via para solucionar os problemas com as vias inflamatórias no cérebro da mãe e do feto
15	Zhang YH, et al. (2023).	A via de sinalização Notch e a microglia estão envolvidas na patogênese do autismo, mas ainda não está claro como elas interagem e regulam a patogênese do autismo, via de sinalização Notch, a microglia e a autofagia celular e pode haver uma certa relação entre os três fatores na patogênese do autismo.
16	Li Y, et al., (2023).	Apontou como possível etiologia do autismo o processo de metilização do DNA e alteração na função da via Notch1 por uso de ácido valproico.
17	Xiong Y, et al., (2023).	Propõe que as células gliais regulam a inflamação, a função sináptica e a plasticidade. Alterações nos neurotransmissores podem levar a alterações nos níveis de expressão de receptores e transportadores, alterações nos gliotransmissores liberados e desequilíbrios anormais causados por disfunção de captação. Assim, estes dados sugerem que as interações gliais estão pelo menos parcialmente envolvidas na patogênese do TEA.
18	Usui N, et al., (2023).	Relata que a ativação imunológica materna (MIA) é um dos fatores ambientais na patogênese do transtorno do espectro do autismo (TEA), podendo induzir neuroinflamação e estresse oxidativo no

		bebê, danificar direta ou indiretamente a placenta e o cérebro fetal. Em acréscimo, o aumento do estresse oxidativo durante o período embrionário gerado pela MIA por estar relacionado com a patogênese do TEA.
19	Hughes HK, et al., (2023).	Anormalidades imunológicas envolvendo inflamação excessiva e ativação de células imunes inatas têm sido consistentemente observadas em estudos sobre o autismo. A desregulação imunológica crônica evidente no autismo pode ser influenciada por mecanismos que controlam o fenótipo e o comportamento celular a longo prazo.
20	Fan G, et al., (2023).	Os distúrbios, aberrações ou anormalidades funcionais que ocorrem nessas interações microgлияis essenciais podem desempenhar um papel fundamental potencialmente determinante nos primeiros estágios de vários distúrbios desenvolvimento neurológico, bem como na sua progressão do quadro
21	Ferrucci L, et al., (2023)	A ligação entre microglia e astrócitos na atividade sináptica está se tornando cada vez mais compreendida, revelando como a interação entre elas empenha papel essencial no aparecimento de distúrbios do neurodesenvolvimento, como o autismo e a esquizofrenia. A utilização de sistemas modelo, que incluem microglia e astrócitos derivados de células-tronco pluripotentes induzidas (CTPI) ou induced pluripotent stem cells (<i>hiPSC</i>), representa uma valiosa oportunidade para entender as relações das células gliais no contexto dessas condições.
22	Liao X, et al., (2023)	PET – CT contribui-o como complemento para investigação post-mortem para observar a neuroinflamação nos pacientes a nível celular e molecular.
23	Luo Y e Wang Z (2024)	A superativação da micróglia pode ser afetada por alguns genes relacionados ao autismo, fazendo com que haja uma função anormal e poda sináptica que prejudica. A expressão de BDNF, IGF-1 e TNF- α altera a formação de novos neurônios de forma excessiva, a geração e desenvolvimento anormal de sinapses entre os neurônios do sistema nervoso central, levando a um agravamento comportamental semelhante ao TEA.
24	Suprunowicz M, et al., (2024)	A perturbação da composição da microflora, causada por fatores como dieta rica em gordura, obesidade materna ou uso de antibióticos, pode levar à disbiose e subsequente inflamação tanto na mãe como na criança. Embora existam evidências promissoras da eficácia das terapias probióticas em crianças com TEA, é crucial realizar estudos mais rigorosos envolvendo seres humanos, em vez de confiar apenas em modelos animais. É imperativo considerar cuidadosamente os fatores ambientais que têm o potencial de alterar a composição da microflora da mãe e influenciar a sua resposta inflamatória.
25	Csoka AB, et al., (2024)	A utilização de medicamentos específicos pelas mães, como VPA e APAP, durante a gravidez e no início do período pós-natal tem o potencial de aumentar a probabilidade de TEA nos seus filhos. De particular preocupação é o uso simultâneo de ambas as drogas, uma vez que têm a capacidade de impactar os dois mecanismos primários de controle epigenético, nomeadamente a metilação do DNA e a acetilação das histonas, simultaneamente. Esta influência simultânea poderia potencialmente resultar em perturbações mais significativas na organização da cromatina e na expressão genética. Além disso, a exposição a certos produtos químicos após o nascimento, como o PPA, pode ter efeitos comparáveis e pode potencialmente agravar o risco de PEA. Além disso, descobertas recentes sobre o impacto da epigenética nas células gliais e o envolvimento da microbiota intestinal no desenvolvimento do TEA apresentam novos caminhos para diagnóstico e tratamento.

Fonte: Soares DCR e Fialho EMS, 2024.

DISCUSSÃO

A gravidez é considerada um estado imunológico único, caracterizado por um delicado equilíbrio entre a tolerância fetal e a proteção materna e da prole contra patógenos. O sistema imunológico materno está altamente envolvido na progressão bem-sucedida da gravidez, pois para que a gravidez progrida, tanto a mãe como o feto em desenvolvimento necessitam de grandes quantidades de citocinas, pois a mudança no endométrio e proliferação do trofoblasto desencadeia uma reação inflamatória liberando citocinas como interleucina (IL)-6, IL-1 β e fator inibitório da leucemia (LIF) de forma controlada (ZAWADZKA A, et al., 2021). Visto isso, a resposta imunológica materna tem sido investigada como mecanismo do desenvolvimento de diferentes doenças congênitas, principalmente neurológicas. Dessa forma, criou-se o conceito de ativação imune materna (MIA, da expressão em inglês Maternal Immune Activation), que consiste em uma ativação exacerbada do sistema imune em resposta a situações de estresse, uso de medicamentos, desnutrição e infecções (USUI N, et al., 2023).

As primeiras associações feitas entre a ativação imune materna com o aparecimento de distúrbios neurológicos partiram da observação de que crianças que manifestavam autismo, ou esquizofrenia, tinham histórico de exposição a infecção durante a gestação, como por exemplo, ao vírus da influenza e a rubéola (BROWN AS, 2012). Dentro desse contexto, o conceito sobre ativação imune materna tem sido explorado como um conjunto de condições pré-natais que podem modificar o ambiente intraútero e trazer consequências para o embrião. Para relacionar tais modificações com a resposta neuroinflamatória, caracterizamos cinco fatores que fazem a conexão entre a resposta imune materna e alterações que influenciam nos processos neurobiológicos do embrião, que têm sido relacionados recentemente com o surgimento do TEA.

Citocinas inflamatórias

Segundo Suprunowicz M, et al., (2024) a ativação imune materna pode ser desencadeada por fatores como obesidade, estado social, quadros de estresse, levando ao aumento do quadro inflamatório e liberação de citocinas inflamatórias, podendo alterar o desenvolvimento neural do feto. Em adição, Davoli-Ferreira M, et al., (2021), afirma que patógenos virais como Herpes tipo 2, Rubéola, Citomegalovirus, o parasita *Toxoplasma gondii*, impactam no desenvolvimento fetal por meio de transferência vertical de citocinas pró-inflamatórias em resposta ao quadro infeccioso. Igualmente importante, Luo e Wang, (2024) cita em seu trabalho que, durante a gravidez, quadros de repetições de asma alérgica alteram também a expressão de citocinas no ambiente fetal, tais como, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), IL-1 α , IL-6 e o fator de necrose tumoral (TNF)- α , gerando mudanças homeostáticas e quadros inflamatórios no cérebro fetal, evidenciado no transtorno do espectro autista.

A IL-6, produzida por células epiteliais e estromais do endométrio, bem como por embriões, tem sido extensivamente estudada no contexto da MIA e neuroinflamação, pois parece ser um mediador chave dos efeitos da MIA. Para Ravaccia D e Ghafourian T (2020), no cérebro fetal, a IL-6 é normalmente encontrada em pequenas quantidades e desempenha um papel na orientação da transformação de células-tronco neurais em células neurogliais e, em menor extensão, em neurônios. É importante notar que estas funções dependem dos níveis apropriados de IL-6. Embora esta citocina seja regulada positivamente no útero durante a implantação normal, quando há uma expressão excessiva durante o desenvolvimento do cérebro, isso pode resultar em aumento da inflamação e interrupção do crescimento cortical. Este aumento anormal de IL-6 estimula o acúmulo de células neuronais e gliais prematuramente diferenciadas. Quando esta citocina se encontra elevada no sangue materno e na placenta, ativa as células imunológicas residentes na decídua, levando à produção *in situ* de IL-6. Seus níveis elevados são observados no córtex frontal, no líquido cefalorraquidiano (LCR) e no cerebelo de crianças com autismo (ZAWADZKA A, et al., 2021).

Em resposta à IL-6 alterada no cérebro fetal, há uma regulação positiva de IL-17A, que é conhecida por promover a produção de múltiplas citocinas, incluindo IL-6, IL-1 β e TNF- α , bem como colônia de células de granulócitos-macrófagos fator estimulante (GM-CSF) e fator estimulador de colônias de granulócitos (ZAWADZKA A, et al., 2021). Níveis elevados de IL-17A durante o período pré-natal, assim como a IL-6, poderiam potencialmente desempenhar um papel no neurodesenvolvimento atípico em fetos e têm sido

consistentemente associados ao TEA. Em pesquisas foi demonstrado que indivíduos autistas têm níveis mais elevados de IL-17A no sangue e que esses níveis estão ligados a sintomas comportamentais mais pronunciados (RAVACCIA D e GHAFOURIAN T, 2020). No artigo escrito por ZHANG YH, et al. (2023), eles discutiram a via de sinalização Notch, a qual está envolvida na sobrevivência, proliferação e diferenciação das células-tronco durante o desenvolvimento do sistema nervoso central, atua também na ativação e diferenciação da microglia, onde seu distúrbio pode estar ligado a ocorrência de doenças neurológicas.

Ao interagir com Notch1, o gene CNTN1 pode influenciar os efeitos inflamatórios, como a expressão de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-17. Há terapias anti-inflamatórias projetadas para bloquear a sinalização Notch que agem no sistema nervoso central, bloqueando especificamente a sinalização ativada pelo gene CNTN1. Esta pode ser uma abordagem útil para direcionar a neuroinflamação causada pela sinalização anormal de Notch no cérebro do portador do distúrbio do autismo (EVE M, et al., 2022). A produção de citocinas pró-inflamatória durante a gestação, pode estimular a produção de metabólitos neuroativos, o que pode ter implicações significativas para o desenvolvimento fetal e neonatal. Murakami Y, et al., (2023) cita sobre a via da quinurenina (KP), essencial no metabolismo do aminoácido L-triptofano nos mamíferos, constatando que a elevação de seus níveis está frequentemente associada à inflamação materna, apontando como um fator contribuinte no desenvolvimento de diversos distúrbios do sistema nervoso central (SNC).

Quando a via KP é ativada em resposta à neuroinflamação, uma gama de metabólitos neuroativos endógenos é gerada, potencialmente afetando as funções e comportamentos cerebrais e um desequilíbrio de neurotransmissores como condição hiperserotonérgica e problemas no metabolismo da dopamina em indivíduos com TEA. Além disso, os metabólitos neurotóxicos resultantes da ativação do KP podem desencadear excitotoxicidade, levando a alterações duradouras no suporte trófico, no sistema glutamatérgico e na função sináptica. Essas mudanças têm sido associadas a desafios significativos para a saúde cerebral a longo prazo. Os metabólitos de quinurenina são produtos do catabolismo do triptofano e sua produção aumentada está intimamente ligada à presença de inflamação.

Recentemente, houve um destaque para a relevância dos agentes anti-inflamatórios naturais no tratamento do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Essas substâncias podem ter impactos positivos nos pacientes autistas, podendo significativamente reduzir tanto a incidência de infecções maternas quanto a inflamação cerebral relacionada à origem dos transtornos neuropsiquiátricos (USUI N, et al., 2023). Uso de luteína, demonstrou reduzir os níveis sanguíneos de fator de necrose tumoral (TNF) e IL-6, melhorando a interação social em pacientes com TEA (ANDOH M, et al., 2019). A cúrcuma (*Curcuma longa*), devido à sua curcumina, aumenta os níveis intracelulares de glutatona e reduz disfunção mitocondrial, inflamação, estresse oxidativo e agregação de proteínas (PANGRAZZI L, et al., 2020).

Em acréscimo, o uso de medicamentos como esteroides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e derivados anti-inflamatórios imunosseletivos (ImSAIDs) também foram citados, sendo que o uso de AINE durante a gestação foi não foi associado ao TEA, mas a deficiência intelectual. Ademais, o uso de corticosteroides demonstrou aumentar o risco pessoas com TEA de apresentarem sintomas mais graves. Adicionalmente, o uso de ubiquinol (a forma reduzida da coenzima Q10, antioxidante mitocondrial que atravessa a BBB) em crianças com TEA melhorou a comunicação delas (USUI N, et al., 2023).

Células glias

As células da glia, que compreendem os astrócitos, a microglia e os oligodendrócitos, se enquadram em uma classe celular com características estruturais, funcionais e moleculares específicas (LIAO X, et al., 2023). A microglia, por ser uma célula imune, responde a detecção imunológica inata, reparo tecidual e apresentam efeitos inflamatórios, sendo as principais mediadoras pró-inflamatórias em quadros de neuroinflamação (DAVOLI-FERREIRA M, et al., 2021). A microglia orquestra o processo neuroinflamatório, enquanto os astrócitos recebem os sinais inflamatórios enviados por ela e liberam seus estímulos inflamatórios, transformando em um ciclo, aumentando ainda mais a resposta inflamatória (SINGH R, et al., 2023). As microglias podem promover o desenvolvimento e reparo do cérebro ao liberar fatores que regulam a atividade neuronal e a poda sináptica.

Como exemplos desses fatores temos o TNF- α , que atua na diferenciação de células progenitoras neurais e estimula o seu crescimento, os fatores neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e o fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1), onde alterações nos níveis dessas proteínas podem influenciar o desenvolvimento do autismo (LUO Y e WANG Z, 2024). A respeito do BDNF, Luo Y e Wang Z, (2024) citaram que existe dois isômeros principais produzidos pela glia, o proBDNF, responsável pelo apoptose neural, poda sináptica e limpeza de neurônios danificados; enquanto o mBDNF atua na glicogênese e fortalecimento das conexões sinápticas. Em condições patológicas, o BDNF age na remodelação sináptica e atividade neural induzida por lesão nervosa. O uso do ácido valpróico, um medicamento antiepilético, durante a gestação, por ser teratogênico, aumenta a atividade do BDNF, podendo afetar o neurodesenvolvimento do bebê, aumentando o risco de desenvolver o TEA. No estudo de Eve M, et al., (2022), os autores mostraram que existe uma influência das moléculas de adesão celular neuronal (CAMs) sobre a cascata de sinalização pró-inflamatória na microglia através do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) e a proteína quinase ativada por mitógeno (MAPK).

O estudo apontou que a ativação inadequada da cascata de sinalização do NF- κ B leva a um aumento da expressão das citocinas inflamatórias, e em doenças neurodegenerativas, esses marcadores se ligam aos receptores Toll-like, ativam a cascata de sinalização MAPK, levando à fosforilação de fatores de transcrição. Quando fosforilados, há migração de fatores para o núcleo e ocorre transcrição gênica, levando a codificação de IL-6 e TNF- α . Essa ativação anormal da cascata auxilia no estabelecimento de um ambiente neuroinflamatório propício à neurodegeneração. Singh R, et al., (2023) também discutiram sobre a microglia e o papel do NF- κ B na diferenciação do local no cérebro onde está ocorrendo o processo inflamatório no autismo. Os oligodendrócitos são as células responsáveis pela mielinização do cérebro e constituem aproximadamente 75% de todas as células gliais do sistema nervoso central adulto. A mielina é importante para a função nervosa e protege os axônios contra danos.

Sem mielina, os nervos não conseguem conduzir eficientemente sinais elétricos no sistema nervoso central, levando à disfunção da rede neuronal. A desmielinização causada por inflamação e infiltração de citocinas é uma das principais causas de doenças neurológicas, afetando funções sensoriais, motoras e cognitivas. Alterações no volume da substância branca no cérebro com TEA detectadas por ressonância magnética sugerem desmielinização nesses pacientes. (EVE M, et al., 2022). Além da mielinização axonal, os oligodendrócitos controlam a concentração extracelular de potássio, fornecem suprimento metabólico e de nutrientes à mielina, secretam fatores neurotróficos gliais e cerebrais (GDNF e BDNF) e regulam o crescimento axonal, todos os quais destacam sua importância na função do sistema nervoso central.

Devido ao conjunto de fatores que ligam o papel dos oligodendrócitos à formação das estruturas do SNC, recentes estudos que relacionado a resposta imunológica materna leva, recentes estudos ligam os oligodendrócitos ao neurodesenvolvimento da patogênese das doenças neurodegenerativas (Csoka AB, et al., 2024). Os astrócitos desempenham um papel vital em várias funções críticas no cérebro, como garantir uma sinalização cerebral precisa, reciclar neurotransmissores, manutenção da barreira hematoencefálica (BHE), regular o ambiente iônico, fornece suporte metabólico aos neurônios e controlar o metabolismo dos esfingolípídeos e do colesterol.

Foi estabelecido que distúrbios nesta última função estão diretamente associados ao Transtorno do Espectro Autista (TEA). A hipótese sugere que alterações na função astrogliar podem perturbar o equilíbrio entre sinais excitatórios e inibitórios devido à sinalização anormal do cálcio. Em essência, quando a função dos astrócitos é interrompida, pode ter um impacto no metabolismo dos neurotransmissores, na sinaptogênese e na inflamação, os quais contribuem para a manifestação do TEA. Em seu trabalho Mevises NY, et al. (2021) percebeu uma alteração relevante no número de astrócitos no córtex cerebral em pacientes com TEA, o que poderia favorecer a interrupção da plasticidade sináptica e processamentos dos sinais enviados através da condução axonal.

Microbiota

Segundo estudos de Andoh M, et al., (2019) a microbiota intestinal tem grande papel no processo de homeostase e atividade da microglia. Conforme Hughes HK, et al., (2023), a microbiota materna e quadros

de infecção tem papel crucial na ativação imunológica materna (MIA), intensificando a resposta a bactérias e vírus, podendo afetar diretamente a microbiota da criança, como também o período do pré-natal e tipo de parto. De acordo com Davoli-Ferreira M, et al., (2021), em seus estudos, a mãe de criança com autismo apresenta em sua microbiota intestinal níveis aumentados de Proteobacteria, Alphaproteobacteria, Moraxellaceae e Acinetobacter, quando comparadas com mães de crianças neurotípicas saudáveis.

Mielina

O período gestacional impacta diretamente no desenvolvimento normal dos neurônios e da glia, na integridade sináptica e dos circuitos neuronais, como também na mielinização em resposta a um quadro inflamatório (SUPRUNOWICZ, et al., 2024). A mielina é importante para a função nervosa e protege os axônios contra danos. Sem mielina, os nervos não conseguem conduzir eficientemente sinais elétricos no sistema nervoso central, levando à disfunção da rede neuronal. A desmielinização causada por inflamação e infiltração de citocinas é uma das principais causas de doenças neurológicas, afetando funções sensoriais, motoras e cognitivas. Alterações no volume da substância branca no cérebro com TEA detectadas por ressonância magnética sugerem desmielinização nesses pacientes. (EVE M, et al., 2022).

Estresse oxidativo

O estresse oxidativo controlado é fundamental para uma gestação sem intercorrências, mas há evidências crescentes de que o TEA está associado a níveis elevados de estresse oxidativo e redução da capacidade antioxidante (ZAWADZKA A, et al., 2021). Indivíduos com TEA apresentam uma diminuição notável na expressão de genes que codificam enzimas cruciais no sistema de eliminação de espécies reativas de oxigênio (EROS), este declínio na expressão genética contribui potencialmente para o TEA e aumenta a vulnerabilidade aos danos causados pelas ERO e subsequente toxicidade neuronal (LUO Y e WANG Z, 2024). Além disso, as crianças autistas apresentaram menor status antioxidante total, incluindo menores concentrações de glutatona e aumento da atividade da catalase (CAT), bem como maiores teores de malondialdeído (MDA) e proteínas carboniladas (ZAWADZKA A, et al., 2021). A inflamação e o estresse oxidativo estão intimamente relacionados.

O processo inflamatório induz estresse oxidativo e disfunção mitocondrial, que se intensifica e desencadeia feedback negativo, levando a um maior desenvolvimento e disfunção cerebral anormal, levando à patogênese de distúrbios do neurodesenvolvimento, como transtorno do espectro do autismo (TEA) e transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) (USUI N, et al., 2023). Além do mais, indivíduos com TEA apresentam níveis mais baixos de enzimas eliminadoras de espécies reativas de oxigênio (ROS), incluindo superóxido dismutase (SODs), catalase, glutatona peroxidase (GPx) e a molécula antioxidante glutatona (GSH), quando comparados a controles saudáveis (PANGRAZZI L, et al., 2020). A produção exacerbada de EROs mediada pela atividade microglial pode afetar também a sinalização Notch, aumentando a chance de desenvolver autismo. Em modelos animais, quando tratado com éster 3,5-difluorofenilacetil-L-alanil-S-fenilglicina-2-butilíco (DAPT), reduz a sinalização da via Notch em ratos testados (LI Y, et al., 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Levando em consideração o que foi supracitado, é evidente que o entendimento dos processos neuroinflamatórios e do estresse oxidativo no Transtorno do Espectro Autista é essencial para o desenvolvimento de possíveis intervenções terapêuticas eficazes. Conforme discutido, o estresse oxidativo e o processo inflamatório são fundamentais para manter uma função fisiológica normal na gravidez, o que possibilita uma compreensão mais cuidadosa da aplicação de agentes anti-inflamatórios e antioxidantes. O uso de éster 3,5-difluorofenilacetil-L-alanil-S-fenilglicina-2-butilíco (DAPT) na redução da atividade da via Notch é um meio de tratamento a ser melhor investigado, assim como o uso de cúrcuma, luteína e ubiquinol para uma resposta menos inflamatória, procurando minimizar as dificuldades enfrentadas por pessoas que vivem com esse transtorno.

REFERÊNCIAS

1. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - DSM-5-TR: Texto Revisado, 2022. 5: 1152.
2. ANDOH M, et al. Microglia as possible therapeutic targets for autism spectrum disorders. *Progress In Molecular Biology And Translational Science*, 2019; 223-245.
3. BROWN AS. Epidemiologic studies of exposure to prenatal infection and risk of schizophrenia and autism. *Dev Neurobiol*, 2012; 72: 1272-1276.
4. CEROLA L, et al. Regulation of dendritic spine length in corticopontine layer V pyramidal neurons by autism risk gene $\beta 3$ integrin. *Mol Brain*, 2023; 16:49.
5. CSOKA AB, et al. Roles of Epigenetics and Glial Cells in Drug-Induced Autism Spectrum Disorder. *Biomolecules*, 2024; 14: 437.
6. DAVOLI-FERREIRA M, et al. Microbiota and Microglia Interactions in ASD. *Frontiers In Immunology*, 2021; 12: 1-15.
7. EVE M, et al. Neuronal Cell Adhesion Molecules May Mediate Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers In Psychiatry*, 2022; 13: 842755.
8. FAN G, et al. Microglia Modulate Neurodevelopment in Autism Spectrum Disorder and Schizophrenia. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2023; 24(24): 17297.
9. FERRUCCI L, et al. Microglia at the Tripartite Synapse during Postnatal Development: implications for autism spectrum disorders and schizophrenia. *Cells*, 2023; 12(24): 2827.
10. GALVEZ-CONTRERAS AY, et al. Role of Oligodendrocytes and Myelin in the Pathophysiology of Autism Spectrum Disorder. *Brain Sciences*, 2020;10(12): 951.
11. HUGHES HK, et al. Innate immune dysfunction and neuroinflammation in autism spectrum disorder (ASD). *Brain, Behavior, And Immunity*, 2023; 108: 245-254.
12. LI Y, et al. The Notch1/Hes1 signaling pathway affects autophagy by adjusting DNA methyltransferases expression in a valproic acid-induced autism spectrum disorder model. *Neuropharmacology*, 2023; 239: 109682.
13. LIAO X, et al. The glial perspective of autism spectrum disorder convergent evidence from postmortem brain and PET studies. *Frontiers In Neuroendocrinology*, 2023; 70: 101064.
14. LUNA PR, et al. Transtorno do espectro autista e nutrição: qual o impacto dos hábitos alimentares e da suplementação pré e pós-natal na vida da criança? *Revista Eletrônica Acervo Científico* 2021; 39: 9285.
15. LUO Y, WANG Z. The Impact of Microglia on Neurodevelopment and Brain Function in Autism, *Biomedicines*, 2024; 12(1): 210.
16. MATTA SM. et al. The influence of neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder. *Brain, Behavior, And Immunity*, 2019; 79: 75-90.
17. MAURO LBA, *Autismo: Relação com Neuroinflamação e Desenvolvimento do Colículo Superior*, RJ. Dissertação (Monografia em Ciências Biológicas) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, Niterói, 2021; 1-25.
18. MURAKAMI Y, et al. Maternal Inflammation with Elevated Kynurenine Metabolites Is Related to the Risk of Abnormal Brain Development and Behavioral Changes in Autism Spectrum Disorder. *Cells*, 2023; 12: 1087.
19. PANGRAZZI L, et al. Natural Antioxidants: a novel therapeutic approach to autism spectrum disorders?. *Antioxidants*, 2020; 9(12): 1186.
20. PHAN BN, et al. A myelin-related transcriptomic profile is shared by Pitt-Hopkins syndrome models and human autism spectrum disorder. *Nature Neuroscience*, 2020; 23: 375-385.
21. RAVACCIA D, GHAFOURIAN T. Critical Role of the Maternal Immune System in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *Biomedicines*, 2020; 8: 557.
22. REIS DD, et al. Perfil epidemiológico dos pacientes com Transtorno do Espectro Autista do Centro Especializado em Reabilitação. *Pará Research Medical Journal*, 2019; 3 (1): 1-8.
23. SAGHAZADEH A, et al. A meta-analysis of pro-inflammatory cytokines in autism spectrum disorders: effects of age, gender, and latitude. *Journal of Psychiatric Research*, 2019; 115: 90-102.
24. SILVA DV, et al. Atuação do assistente social frente a criança autista e sua família no centro de referência da assistência social em um município do interior do Maranhão. *Research, Society and Development*, 2023; 12(3): 19012340645.
25. SINGH R, et al. Autism Spectrum Disorders: A Recent Update on Targeting Inflammatory Pathways with Natural Anti-Inflammatory Agents, *Biomedicines*, 2023; 11(1): 115.
26. SUPRUNOWICZ M, et al. Between Dysbiosis, Maternal Immune Activation and Autism: is there a common pathway?. *Nutrients*, 2024; 16(4): 549.
27. USUI N, et al. Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24 :5487.
28. XIONG Y, et al. Microglia and astrocytes underlie neuroinflammation and synaptic susceptibility in autism spectrum disorder. *Frontiers in Neuroscience*, 2023; 17: 1125428.
29. ZAWADZKA A, et al. The Role of Maternal Immune Activation in the Pathogenesis of Autism: a review of the evidence, proposed mechanisms and implications for treatment. *International Journal Of Molecular Sciences*, 2021; 22: 11516.
30. ZHANG YH, et al. Roles of the Notch signaling pathway and microglia in autism. *Behavioural Brain Research*, 2023; 437: 114131.
31. ZHANG YH, et al. The Notch signaling pathway inhibitor Dapt alleviates autism-like behavior, autophagy and dendritic spine density abnormalities in a valproic acid-induced animal model of autism. *Progress In Neuro-Psychopharmacology And Biological Psychiatry*, 2019; 94: 109644.