

# Novas Estratégias Farmacológicas E Terapias Adjuvantes No TEA: Do Sintoma- Alvo À Abordagem Personalizada

**Wanessa Barbosa Falcão<sup>1</sup>**  
**Péricles Yokota Guedes<sup>2</sup>**  
**João Pedro Bernardino<sup>3</sup>**  
**Bruno Rodrigues Maia de Barros<sup>4</sup>**

---

Graduanda em Medicina, Centro Universitário de Mineiros - Campus Trindade (UF)<sup>1</sup>

Graduando em Medicina, UNIFIMES Campus Trindade - UF<sup>2</sup>

Graduada em Medicina, Faculdade Zarns Itumbiara - Zarns<sup>3</sup>

Graduado em Medicina, UniRV - Rio Verde / Goiás<sup>4</sup>

## 1. Panorama atual das intervenções farmacológicas no transtorno do espectro autista

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) representa uma condição neurodesenvolvimental complexa caracterizada por comprometimentos na comunicação social, interação recíproca e comportamentos restritos ou repetitivos. Embora as intervenções comportamentais e educacionais continuem sendo a base do manejo do TEA, as abordagens farmacológicas desempenham um papel adjuvante cada vez mais importante no controle de sintomas comórbidos e na melhoria dos resultados funcionais. No entanto, uma distinção crucial deve ser feita: atualmente, nenhum tratamento farmacológico visa diretamente os déficits centrais do TEA em si, como evidenciado por revisões abrangentes de evidências que demonstram que os medicamentos são usados principalmente para controlar sintomas associados ou concomitantes (Sclabassi *et al.*, 2025).

A natureza heterogênea do TEA reflete não apenas a variabilidade na gravidade e apresentação dos sintomas, mas também a coexistência frequente de outras condições, incluindo transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH),

transtornos de ansiedade, depressão, epilepsia, distúrbios digestivos, condições metabólicas e desregulação imunológica (Abhilasha; Sharma, 2026). Essa complexidade exige uma abordagem farmacológica multifacetada, na qual os medicamentos são selecionados com base nos perfis de sintomas individuais, e não no próprio diagnóstico de autismo. A pesquisa farmacológica contemporânea tem enfatizado uma mudança crucial: de diretrizes de tratamento em nível populacional para planos de cuidados individualizados e multimodais que integram intervenções comportamentais, de reabilitação e psicológicas, juntamente com agentes farmacêuticos cuidadosamente selecionados (Sclabassi *et al.*, 2025).

Análises bibliométricas recentes que acompanham a pesquisa farmacológica em TEA de 2001 a 2025 revelam um aumento exponencial na produção científica, com mais de 1.170 artigos indexados documentando a rápida expansão deste campo (Sabadini *et al.*, 2026). As palavras-chave de pesquisa mais frequentemente citadas — incluindo "transtorno do espectro autista", "ácido valproico", "estresse oxidativo" e "flavonoides" — revelam uma abordagem translacional que vincula mecanismos neurobiológicos, desequilíbrio redox e intervenções terapêuticas. A

pesquisa contemporânea enfatiza cada vez mais as interações imuno-sinápticas, abordagens baseadas na microbiota e estratégias de tratamento guiadas por biomarcadores, ressaltando uma mudança decisiva em direção a estruturas biológicas integradas e estratégias orientadas à precisão (Sabadini *et al.*, 2026).

## **2. Estratégias farmacológicas estabelecidas: tratamento direcionado aos sintomas**

### **2.1 Antipsicóticos atípicos para irritabilidade e agressividade**

Entre as intervenções farmacológicas mais extensivamente estudadas e aprovadas pelo FDA para o TEA, os antipsicóticos atípicos — particularmente a risperidona e o aripiprazol — demonstram superioridade sobre outras classes de medicamentos no controle da irritabilidade e agressividade graves (Aljead *et al.*, 2025). Esses agentes representam os únicos medicamentos formalmente aprovados pelo FDA especificamente para o tratamento de sintomas comportamentais em crianças com autismo. A risperidona emergiu como um dos antipsicóticos mais amplamente prescritos para o controle da irritabilidade e dos sintomas comportamentais associados ao TEA, embora a resposta clínica e o risco

de efeitos adversos variem substancialmente entre os indivíduos (Honório *et al.*, 2026).

No entanto, o uso de antipsicóticos atípicos em populações pediátricas com TEA acarreta efeitos adversos metabólicos e endócrinos significativos, incluindo ganho de peso, desregulação metabólica, risco de hiperglicemia e aumento dos níveis de prolactina (Aljead *et al.*, 2025). Um estudo naturalístico baseado em registro, que examinou as trajetórias longitudinais do índice de massa corporal em jovens com e sem TEA, descobriu que, embora o tratamento antipsicótico tenha sido iniciado mais cedo em crianças com TEA, o monitoramento metabólico permanece essencial, visto que ambos os grupos apresentaram aumentos no escore z do IMC ao longo do tempo (Sánchez-Cerezo *et al.*, 2026). Os fatores farmacogenômicos que influenciam o metabolismo e a eficácia da risperidona tornaram-se cada vez mais importantes para abordagens de medicina de precisão, com o CYP2D6 emergindo como o preditor mais robusto de farmacocinética e toxicidade, enquanto as associações farmacodinâmicas envolvendo vias dopaminérgicas, serotoninérgicas e metabólicas em genes como ABCB1, DRD3, HTR2A e LEP permanecem inconsistentes (Honório *et al.*, 2026).

## 2.2 Antidepressivos e Manejo da Ansiedade

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) são frequentemente prescritos fora das indicações aprovadas para o tratamento de ansiedade, depressão e sintomas de transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) em indivíduos com TEA (Abhilasha; Sharma, 2026). Revisões de especialistas que examinaram o tratamento farmacológico para ansiedade em adultos com autismo observaram que a fluvoxamina e a clomipramina mostraram-se promissoras, enquanto o citalopram, o propranolol e a oxitocina intranasal apresentaram eficácia limitada (Nadeau *et al.*, 2011). O potencial terapêutico dos medicamentos ISRS varia consideravelmente entre os indivíduos, refletindo a heterogeneidade das apresentações de ansiedade na população autista e a necessidade de abordagens de tratamento personalizadas, baseadas em fenótipos específicos de ansiedade.

## 2.3 Medicamentos estimulantes e não estimulantes para o TDAH

Para crianças com TDAH e TEA comórbidos, medicamentos estimulantes (como o metilfenidato) e agentes não estimulantes (incluindo atomoxetina,

clonidina e guanfacina) são empregados para tratar a desatenção, a hiperatividade e a impulsividade (Abhilasha; Sharma, 2026). Revisões contemporâneas que abordam a comorbidade de TDAH e TEA enfatizam a importância crucial de um diagnóstico diferencial preciso, visto que os sintomas do TDAH podem, por vezes, ser melhor explicados por características do TEA do que por condições independentes (Petruzzelli *et al.*, 2026). Quando os medicamentos para TDAH são prescritos adequadamente em indivíduos com TDAH-TEA comórbido confirmado, eles podem melhorar a atenção e reduzir a hiperatividade, aprimorando, assim, a comunicação social e a capacidade de aprendizagem durante intervenções comportamentais.

## 2.4 Gestão dos Distúrbios do Sono

A melatonina representa a intervenção farmacológica mais comum para distúrbios do sono no TEA, com evidências crescentes que apoiam seu papel na normalização dos ciclos sono-vigília (Abhilasha; Sharma, 2026). Problemas de sono afetam uma proporção substancial de crianças com autismo e podem exacerbar significativamente a desregulação comportamental e reduzir a eficácia das intervenções comportamentais.

### 3. Mecanismos neurobiológicos subjacentes ao TEA: alvos para novas terapias

#### 3.1 Neuroinflamação e Desregulação Imunológica

Evidências emergentes demonstram consistentemente que a neuroinflamação e a desregulação imunológica desempenham papéis essenciais na patogênese do TEA. Revisões abrangentes recentes consolidaram o conhecimento atual sobre citocinas anti-inflamatórias específicas, particularmente a interleucina-38 (IL-38) e a interleucina-37 (IL-37), que emergiram como moduladores essenciais dos mecanismos neuroimunes no TEA (Al Rasbi *et al.*, 2025). A IL-38 exerce efeitos anti-inflamatórios suprimindo a ativação da microglia e reduzindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias, sendo que a modulação do eixo de sinalização IL-38/IL-36R parece representar um mecanismo crucial na regulação da neuroinflamação em regiões cerebrais relevantes para o autismo.

Análises computacionais da regulação mediada por citocinas no TEA identificaram 110 citocinas que regulam a atividade, degradação e transporte de 58 proteínas envolvidas na patogênese do TEA, bem como a expressão de 91 genes associados ao TEA (Levanova *et al.*,

2025). Entre essas citocinas priorizadas, oito (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-4, VEGFA, IL-2, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$ , IL-17) são alvos conhecidos de medicamentos atualmente usados como imunossuppressores e agentes antitumorais, fornecendo uma justificativa convincente para estratégias de reposicionamento de medicamentos no tratamento do TEA (Levanova *et al.*, 2025).

#### 3.2 Estresse Oxidativo e Disfunção Mitocondrial

A interação entre o estresse oxidativo, a disfunção mitocondrial e a neuroinflamação representa um nexo fisiopatológico crítico no TEA. O estresse oxidativo reflete um desequilíbrio patológico entre a produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs) e as defesas antioxidantes insuficientes, com evidências crescentes indicando que essa desregulação contribui para déficits cognitivos e sociais por meio de mecanismos epigenéticos (Ashrafi *et al.*, 2025). O ciclo vicioso iniciado durante os estágios pré-natais ou de desenvolvimento — compreendendo a cascata de radicais livres, citocinas inflamatórias e disrupções na energia mitocondrial — leva diretamente às características sintomáticas do TEA, incluindo isolamento social, dificuldade de

comunicação e disfunção cognitiva (Akhtar; Rahaman, 2025).

A desregulação do equilíbrio excitatório/inibitório (E/I), uma característica neurobiológica marcante do TEA, envolve interações complexas entre a neurotransmissão glutamatérgica e GABAérgica, o estresse oxidativo e a disfunção mitocondrial (Madia *et al.*, 2025). A modelagem computacional que integra a dinâmica dos neurotransmissores e fatores genéticos em estruturas multiescala elucidou como mutações que afetam proteínas sinápticas, como SHANK3, GRIN2A e GABRB3, interrompem a sinalização glutamatérgica e GABAérgica, alterando assim a proporção E/I e contribuindo para a fisiopatologia do TEA. Esses modelos computacionais integrados, informados por dados genéticos e de neurotransmissores, representam um avanço significativo para desvendar os mecanismos do TEA, com potencial para o desenvolvimento de intervenções dinâmicas e personalizadas (Madia *et al.*, 2025).

### **3.3 Eixo Intestino-Cérebro e Disbiose da Microbiota**

O eixo intestino-cérebro — um sistema de comunicação bidirecional que envolve o sistema nervoso central, o

sistema nervoso entérico e o trato gastrointestinal — desempenha um papel fundamental tanto na saúde neurológica quanto na fisiopatologia do TEA (Zhang *et al.*, 2025). Pesquisas revelam que pacientes com TEA apresentam diversidade reduzida da microbiota intestinal e proporções desequilibradas de Bacteroidetes/Firmicutes, com estrutura microbiana anormal afetando o neurocomportamento por meio de múltiplos mecanismos (Bu *et al.*, 2026). Anormalidades nos metabólitos da microbiota intestinal, incluindo ácidos graxos de cadeia curta, compostos fenólicos, ácidos biliares e aminoácidos, representam mediadores-chave que exacerbam os sintomas, afetando a permeabilidade da barreira hematoencefálica, a neuroinflamação e o equilíbrio de neurotransmissores (Bu *et al.*, 2026).

O eixo intestino-cérebro regula o TEA por meio de múltiplos mecanismos interconectados, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), a sinalização do nervo vago, as vias imunológicas e a integridade da função de barreira (Zhang *et al.*, 2025). Além disso, evidências recentes demonstram que a rigidez cognitiva no TEA — uma característica comportamental central

caracterizada por padrões de pensamento inflexíveis — pode estar mecanicamente ligada a assinaturas microbianas específicas e vias metabólicas desreguladas (Sivamaruthi *et al.*, 2026). Essa compreensão abre novas perspectivas para intervenções direcionadas à microbiota como componentes de abordagens de medicina de precisão.

#### **4. Novas estratégias farmacológicas e reposicionamento de medicamentos**

##### **4.1 Direcionamento de vias neuroinflamatórias**

O reposicionamento de medicamentos — a aplicação de medicamentos existentes para tratar condições para as quais não foram originalmente desenvolvidos — representa uma estratégia promissora para o desenvolvimento de novos tratamentos para o TEA durante períodos críticos do desenvolvimento (Ismail *et al.*, 2025). Análises computacionais sistemáticas identificaram mais de 8.000 potenciais candidatos a medicamentos por meio do exame de vias neuroinflamatórias em crianças com TEA, com compostos-chave, incluindo canabidiol, fluoxetina e risperidona, destacados por seu amplo potencial terapêutico (Ismail *et al.*, 2025). Além desses agentes já estabelecidos,

tratamentos emergentes, incluindo terapias celulares e intervenções dietéticas, justificam investigações adicionais.

Os inibidores da fosfodiesterase (PDE) surgiram como candidatos terapêuticos particularmente promissores devido à sua capacidade de modular a sinalização neuronal através das vias dos nucleotídeos cíclicos (cAMP e cGMP) (Thomas *et al.*, 2025). Várias isoformas de PDE — incluindo PDE2A, PDE4D e PDE10A — têm sido implicadas no TEA, uma vez que regulam vias envolvidas na plasticidade sináptica, cognição e comportamento social. O BPN14770 (um inibidor da PDE4) demonstrou eficácia promissora em pacientes com síndrome do X frágil, enquanto o cilostazol, a pentoxifilina, o resveratrol e a luteolina demonstraram melhorias em crianças com TEA (Thomas *et al.*, 2025).

##### **4.2 Moduladores da via mTOR e abordagens genéticas**

Quase metade dos genes que predisõem ao autismo estão diretamente relacionados à via de sinalização mTOR, oferecendo uma base racional para intervenção farmacológica direcionada (Trifonova *et al.*, 2025). Os reguladores farmacológicos e naturais do

mTOR identificados por meio de análise de rede incluem propofol, dexametasona, celecoxib, estatinas, berberina, resveratrol, quercetina, miricetina, mio-inositol e vários aminoácidos (Trifonova *et al.*, 2025). Esses agentes multialvo modulam vias fundamentais interrompidas na patogênese do TEA, sugerindo seu potencial utilidade em abordagens de medicina de precisão guiadas por perfis genéticos individuais.

### **4.3 Ocitocina e aprimoramento da cognição social**

Embora a administração intranasal de oxitocina como tratamento isolado tenha apresentado resultados inconsistentes devido à administração não específica e à incapacidade de abordar disfunções centrais em nível de circuito estabelecidas durante o neurodesenvolvimento, abordagens em evolução enfatizam intervenções mais direcionadas (Lal *et al.*, 2025). A desregulação da sinalização da oxitocina (OT) e de seu receptor (OTR), frequentemente caracterizada por níveis basais de OT mais baixos e expressão alterada de OTR devido a fatores genéticos e epigenéticos, contribui substancialmente para os déficits sociais e comportamentais observados no TEA (Lal *et al.*, 2025). Caminhos futuros promissores incluem agonistas seletivos de OTR, modulação

epigenética para corrigir a expressão de OTR e o uso de OT como adjuvante direcionado, aprimorando a eficácia da terapia comportamental (Lal *et al.*, 2025).

### **4.4 Modulação do Sistema Endocanabinóide**

O sistema endocanabinóide (SEC) — um sistema regulador primário que mantém a homeostase em todo o sistema nervoso, sistema imunológico e sistema gastrointestinal — representa uma fronteira terapêutica emergente para o TEA (Şerban; Toader; Covache-Busuioc, 2025). Os receptores canabinóides CB1 e CB2 e os ligantes endógenos (anandamida e 2-araquidonoilglicerol) regulam a resiliência cognitiva, a sintonia emocional e a regulação imunológica, modulando múltiplos neuroquímicos, alterando as funções das células imunes e mantendo as barreiras intestinais (Şerban; Toader; Covache-Busuioc, 2025). A posição única do SEC na interseção das vias regulatórias neuroimunes e da microbiota sugere seu potencial para modular a desregulação em múltiplos sistemas biológicos simultaneamente.

## **5. Abordagens personalizadas e orientadas por biomarcadores para o tratamento**

## 5.1 Neuroimagem e biomarcadores baseados em EEG

O surgimento de abordagens de neuroimagem impulsionadas por inteligência artificial possibilitou avanços substanciais na identificação de biomarcadores para TEA (Gkintoni *et al.*, 2025). Classificadores de aprendizado de máquina aplicados a dados de eletroencefalografia (EEG) alcançaram precisão diagnóstica variando de 85 a 99% usando características derivadas de padrões oscilatórios neurais, medidas de conectividade e métricas de complexidade do sinal (Gkintoni *et al.*, 2025). É importante ressaltar que estudos com populações infantis identificaram a janela de desenvolvimento de 9 a 12 meses como crítica para a detecção de biomarcadores e o início de sintomas comportamentais, estabelecendo um quadro temporal para intervenção precoce (Gkintoni *et al.*, 2025).

A variabilidade do EEG entre ensaios — que captura a variabilidade neural dinâmica dentro do sujeito — supera as métricas convencionais de EEG médio para a classificação do TEA, atingindo 70,7% de precisão (M. Shama *et al.*, 2025). A variabilidade nas bandas delta e gama mostrou-se crítica para distinguir o TEA, com resultados robustos de validação

cruzada e correlações significativas com escores comportamentais, apoiando a relevância clínica da variabilidade neural como um biomarcador do TEA (M. Shama *et al.*, 2025). Métricas quantitativas não lineares de EEG (Complexidade de Lempel-Ziv, Entropia de Tsallis e Entropia de Renyi) demonstraram alto poder discriminativo, com canais relacionados ao processamento visual contribuindo de forma proeminente para a classificação, sugerindo que essas métricas podem servir como biomarcadores objetivos para intervenções guiadas por neurofeedback (Tenev *et al.*, 2025).

## 5.2 Integração Multiômica e Perfilamento Molecular

As tecnologias multiômicas — que abrangem genômica, transcriptômica, proteômica, metabolômica e epigenômica — revolucionaram a compreensão dos fenótipos complexos do TEA (Khatami *et al.*, 2026). Os exossomos derivados do cérebro, que são vesículas extracelulares com dimensões de 30 a 150 nm e que atravessam a barreira hematoencefálica, transportam cargas moleculares específicas da doença, incluindo proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, tornando-os biomarcadores promissores (Nikanfar *et al.*, 2025). Avanços recentes identificaram

assinaturas exossômicas específicas para o TEA, incluindo o aumento de miR-146a e IL-6, permitindo a vigilância não invasiva da progressão e resposta à doença (Nikanfar *et al.*, 2025).

Modificações epigenéticas, incluindo metilação do DNA, modificações de histonas e regulação de RNA não codificante, contribuem significativamente para a patogênese do TEA, com alterações epigenéticas bem estabelecidas identificadas em genes como BDNF, COMT, FKBP5, NR3C1, SLC6A4 e DRD2 (Montel Hayes; Mason; Miller, 2025). Essas marcas epigenéticas têm o potencial de servir como biomarcadores adequados para diagnósticos, como preditores de prognóstico e para o desenvolvimento de tratamentos personalizados, embora os desafios na heterogeneidade do tecido, tamanhos de amostra pequenos e falta de replicação continuem a limitar a translação clínica (Montel Hayes; Mason; Miller, 2025).

### **5.3 Fenotipagem Computacional e Diagnóstico de Precisão**

A codificação preditiva, uma estrutura computacional poderosa, oferece uma compreensão mecanística da função cerebral e dos transtornos psiquiátricos,

conceituando os transtornos mentais como alterações específicas na maquinaria de inferência preditiva do cérebro (Shaw; Sumner; Berndt, 2026). Esta estrutura tem implicações clínicas significativas para o desenvolvimento de biomarcadores mecanísticos, abordagens de tratamento personalizadas baseadas em fenótipos computacionais e novas intervenções terapêuticas direcionadas a anormalidades inferenciais específicas (Shaw; Sumner; Berndt, 2026).

A neurodiversidade de precisão — uma mudança de paradigma de modelos patológicos para estruturas personalizadas que consideram as diferenças neurológicas como variações adaptativas — permitiu a identificação de subgrupos neurobiológicos distintos no TEA anteriormente indetectáveis por critérios diagnósticos convencionais (Mohammad *et al.*, 2025). A modelagem de previsão baseada no conectoma, a modelagem normativa, a impressão digital dinâmica e os métodos de aprendizado de máquina caracterizam redes neurais específicas do indivíduo com alta fidelidade, com perfis de rede cerebral personalizados prevendo de forma confiável fenômenos cognitivos, comportamentais e sensoriais (Mohammad *et al.*, 2025).

#### **5.4 Mapeamento da interação genética e ambiental**

As abordagens da medicina de precisão em distúrbios neuropsiquiátricos enfatizam cada vez mais a integração de dados genéticos com fatores ambientais para aprimorar a compreensão e o planejamento do tratamento (Milic *et al.*, 2025). A compreensão das interações gene-ambiente é particularmente crítica para o TEA, onde interações genéticas e ambientais complexas impulsionam a patogênese da doença (Guo *et al.*, 2026). Análises de randomização mendeliana identificaram relações causais significativas entre fatores dietéticos específicos e o risco de TEA, com macarrão integral e queijo cremoso mostrando associações positivas, enquanto bananas demonstraram efeitos protetores (Guo *et al.*, 2026).

A exposição ambiental a metais pesados, particularmente a coexposição ao chumbo e ao cádmio, demonstra associações significativas com o aumento da gravidade dos comprometimentos da comunicação social em crianças com TEA (Mao *et al.*, 2026). Níveis elevados de chumbo e cádmio no soro mostraram correlações positivas com déficits de comunicação social, com o índice combinado de exposição a metais pesados permanecendo significativamente

associado a esses comprometimentos após o controle do tempo de tela, ressaltando a importância de integrar a avaliação ambiental em estratégias de intervenção personalizadas (Mao *et al.*, 2026).

### **6. Abordagens terapêuticas adjuvantes e complementares**

#### **6.1 Intervenções nutricionais e dietéticas**

As estratégias dietéticas e nutricionais representam importantes abordagens adjuvantes em planos abrangentes de manejo do TEA. A dieta sem glúten e sem caseína (SGSC), uma das intervenções dietéticas mais frequentemente adotadas, opera com base na hipótese de que concentrações elevadas de peptídeos opioides derivados da digestão incompleta do glúten e da caseína podem contribuir para a gravidade dos sintomas do TEA (Öztürk *et al.*, 2026). Embora os resultados preliminares sejam promissores, ainda faltam evidências conclusivas sobre a eficácia da dieta SGSC, embora estudos clínicos demonstrem potenciais efeitos imunomoduladores (Guo *et al.*, 2026).

A vitamina D e os ácidos graxos poli-insaturados ômega-3 (PUFAs), devido aos seus papéis neurobiológicos na neurotransmissão, inflamação e neuroplasticidade, surgiram como candidatos promissores para modular a

desregulação emocional e comportamental (Berni *et al.*, 2026). A suplementação combinada de vitamina D e ômega-3 tem sido associada a melhorias na irritabilidade, hiperatividade, agitação e comportamentos autolesivos, com esses efeitos clínicos acompanhados por alterações bioquímicas específicas, incluindo redução das razões AA/EPA e diminuição dos níveis urinários de HVA e VMA (Berni *et al.*, 2026). No entanto, mais estudos randomizados guiados por biomarcadores permanecem essenciais para confirmar a eficácia e estabelecer estratégias de dosagem ideais (Berni *et al.*, 2026).

A suplementação de zinco mostra benefício modesto como terapia de aumento, com evidências sugerindo aproximadamente 25-30 mg/dia como uma dose apropriada, embora a segurança a longo prazo e as doses ideais para aplicações específicas de TEA permaneçam incompletamente caracterizadas (Faa *et al.*, 2025). O açafrão (*Crocus sativus* L.) exibe efeitos neuroprotetores pleiotrópicos por meio da modulação da sinalização neuroinflamatória (inibição de NF- $\kappa$ B/NLRP3), ativação da resposta antioxidante (via Nrf2/ARE) e restauração do equilíbrio GABAérgico-glutamatérgico (Wei *et al.*, 2026),

sugerindo potencial como um agente terapêutico natural adjuvante.

## **6.2 Probióticos e terapias direcionadas à microbiota**

Os probióticos — microrganismos vivos que conferem benefícios à saúde do hospedeiro — têm sido propostos para modular o eixo intestino-cérebro através de vias imunes, metabólicas e neuroquímicas (Jafari *et al.*, 2025). Cepas probióticas específicas demonstram capacidade de melhorar os sintomas neurológicos, reduzindo a neuroinflamação, apoiando a integridade da barreira intestinal e influenciando a produção de neurotransmissores, com evidências que apoiam seu potencial como tratamentos adjuvantes, particularmente em pacientes com disbiose intestinal ou comorbidades gastrointestinais (Jafari *et al.*, 2025).

O transplante de microbiota fecal (TMF) representa uma intervenção emergente que modula os sintomas do TEA através do eixo microbiota-intestino-cérebro (Lin *et al.*, 2025). Protocolos clínicos que avaliam o TMF em crianças com TEA moderado a grave avaliam a melhora dos sintomas gastrointestinais, a redução da gravidade do TEA e as alterações da microbiota por meio de análise metagenômica (Lin *et al.*, 2025).

No entanto, a heterogeneidade significativa nos protocolos de TMF, nas linhas de base da microbiota dos pacientes e nos resultados limita a translação imediata, necessitando de desenhos padronizados com integração de biomarcadores multiômicos (Zhang *et al.*, 2025).

### **6.3 Intervenções Comportamentais e de Neurofeedback**

A Análise do Comportamento Aplicada (ABA) e as intervenções comportamentais intensivas precoces (EIBI) continuam sendo abordagens fundamentais baseadas em evidências para o tratamento do TEA (Han *et al.*, 2025). Uma meta-análise abrangente revelou que as intervenções baseadas em ABA produzem melhorias significativas no comportamento adaptativo, nas habilidades da vida diária, nas habilidades de linguagem e no comportamento de atenção conjunta em comparação com os controles, com intervenções de alta intensidade produzindo efeitos notavelmente maiores nas habilidades de linguagem do que intervenções de baixa intensidade (Han *et al.*, 2025).

A terapia de neurofeedback (NFT) surgiu como uma intervenção não invasiva promissora para o TEA, visando sintomas centrais como déficits de comunicação

social e desregulação emocional por meio da modulação da atividade cerebral em tempo real (Zhang *et al.*, 2026). Mecanicamente, a NFT pode modular a atividade da banda gama pré-frontal, aumentar a neuroplasticidade em redes cerebrais sociais e otimizar o processamento cognitivo por meio de alterações no potencial evocado relacionado a eventos (Zhang *et al.*, 2026). Abordagens híbridas emergentes que combinam NFT com estimulação magnética transcraniana repetitiva e protocolos guiados por inteligência artificial mostram-se promissoras, embora ainda existam desafios na padronização do protocolo e na validação da eficácia a longo prazo (Zhang *et al.*, 2026).

A musicoterapia demonstrou eficácia na melhoria dos sintomas comportamentais, com meta-análises revelando reduções significativas nas pontuações do Autism Behavior Checklist (ABC) e nas pontuações totais da Childhood Autism Rating Scale (CARS) (Wu *et al.*, 2026). A musicoterapia melhorou significativamente as habilidades sociais, as habilidades comportamentais, o funcionamento sensorial, emocional e verbal em crianças com TEA, embora seja necessário cautela ao interpretar os

resultados devido à pesquisa limitada em algumas análises (Wu *et al.*, 2026) .

#### **6.4 Novas terapias baseadas em células e neuromodulação**

Os exossomos derivados de células-tronco mesenquimais (MSCExos) surgiram como candidatos promissores para a terapia do TEA devido às suas propriedades imunomoduladoras, neuroprotetoras e de entrega direcionada (Sun *et al.*, 2026) . Os MSCExos melhoram a neuroinflamação, aumentam a plasticidade sináptica e restauram a função da rede neural através da entrega de moléculas bioativas, apresentando baixa imunogenicidade e perfis de segurança favoráveis (Sun *et al.*, 2026) . Uma abordagem de alvo duplo, utilizando hUCMSCs sistêmicas com vesículas extracelulares direcionadas ao SNC, demonstrou efeitos terapêuticos sinérgicos em modelos animais, normalizando os níveis de citocinas neuroinflamatórias, restaurando a ultraestrutura sináptica e promovendo a homeostase da microbiota intestinal (Wu *et al.*, 2025) .

A tecnologia de Transportador Assimétrico Radioelétrico (REAC), uma abordagem de neuromodulação não invasiva, mostrou-se promissora em resultados clínicos reais por meio de seus

protocolos de Otimização Neuro Postural e Otimização de Ondas Cerebrais (Rinaldi *et al.*, 2025) . A estimulação transcutânea do nervo vago auricular (taVNS) funciona por meio de circuitos ascendentes e descendentes para modular o sistema locus coeruleus-norepinefrina e suprimir a produção de citocinas pró-inflamatórias por meio da via anti-inflamatória colinérgica (Tyler, 2025) .

#### **7. Desafios de Implementação e Direções Futuras**

A transposição de novas estratégias farmacológicas e abordagens de medicina de precisão para a prática clínica de rotina enfrenta desafios substanciais. A heterogeneidade metodológica nos estudos, a limitada anotação funcional dos dados multiômicos, a falta de padronização bioinformática e a sub-representação de populações globais em coortes de pesquisa dificultam significativamente a transposição clínica (Tegegne; Savidge, 2025) . Além disso, os desafios no desenho dos ensaios clínicos, incluindo os requisitos de acompanhamento a longo prazo, a avaliação dos efeitos de generalização e a identificação de respondedores ao tratamento, continuam sendo obstáculos formidáveis (Labarca *et al.*, 2025) .

O desenvolvimento de estruturas de psiquiatria de precisão para TEA requer ação coordenada em múltiplas frentes: validação representativa de biomarcadores em diversas populações, infraestruturas de dados interoperáveis que preservem a privacidade, estratégias de implementação centradas no clínico e modelos para implantação escalável e com custo controlado (Bakr *et al.*, 2025). A integração de dados genéticos, fatores ambientais e variáveis de estilo de vida por meio de modelos avançados de aprendizado de máquina promete personalização aprimorada, mas barreiras significativas persistem na acessibilidade aos dados, na redução do viés algorítmico e na incerteza regulatória (Milic *et al.*, 2025).

Olhando para o futuro, a convergência de neuroimagem avançada, inteligência artificial e medicina personalizada oferece oportunidades sem precedentes para intervenções personalizadas, ao mesmo tempo que celebra a diversidade neurológica como uma fonte de força humana (Mohammad *et al.*, 2025). As pesquisas futuras devem priorizar estudos de validação em larga escala com protocolos padronizados, desenhos longitudinais integrando abordagens multiômicas e atenção explícita à equidade e inclusão para garantir que os

avanços da medicina de precisão beneficiem todas as populações afetadas pelo TEA (Gkintoni *et al.*, 2025).

## REFERÊNCIAS

ABHILASHA, Pallavi; SHARMA, Monika. Recent Advances in Pharmacological Management of Autism: A Narrative Review. **Cureus**, 7 jan. 2026.

AKHTAR, Ansab; RAHAMAN, SK Batin. The Interplay of Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neuroinflammation in Autism Spectrum Disorder: Behavioral Implications and Therapeutic Strategies. **Brain Sciences**, v. 15, n. 8, p. 853, 11 ago. 2025.

AL RASBI, Zakeya *et al.* The role of interleukin-37 and interleukin-38 in the development and remission of autism spectrum disorder: a comprehensive review of neuroinflammatory mechanisms and potential therapeutic implications. **Frontiers in Immunology**, v. 16, 5 dez. 2025.

ALJEDAD, Mashal *et al.* Review of Autism Spectrum Disorder (ASD): Epidemiology, Aetiology, Pathology, and Pharmacological Treatment. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 11, p. 1644, 30 out. 2025.

ASHRAFI, Farzad *et al.* Oxidative Stress–Microbiota–Epigenetics Crosstalk: A Missing Link Between Cognition and Social Behavior in Metabolic and Neuropsychiatric Disorders. **Cells**, v. 15, n. 1, p. 3, 19 dez. 2025.

BAKR, Ahmed *et al.* Tailored Therapeutic Strategies for Fetuses, Neonates, Pediatrics, Geriatrics, Athletes, and Critical Cases in the Era of Personalized Medicine. **Diseases**, v. 14, n. 1, p. 12, 29 dez. 2025.

BERNI, Marta *et al.* Vitamin D and Omega-3 Supplementation for Emotional and Behavioral Dysregulation in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, n. 2, p. 745, 16 jan. 2026.

BU, Wanping *et al.* Gut microbiota and its metabolism in autism spectrum disorder: from pathogenesis to therapy. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 15, 5 jan. 2026.

FAA, Gavino *et al.* Perturbations of Zinc Homeostasis and Onset of Neuropsychiatric Disorders. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 22, p. 10877, 9 nov. 2025.

GKINTONI, Evgenia *et al.* Leveraging AI-Driven Neuroimaging Biomarkers for Early Detection and Social Function Prediction in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review. **Healthcare**, v. 13, n. 15, p. 1776, 22 jul. 2025.

GUO, Yan-Shuo *et al.* Exploring the potential association between dietary factors and autism spectrum disorder: a Mendelian randomization analysis and retrospective study. **Frontiers in Nutrition**, v. 12, 12 jan. 2026.

HAN, Dong-Gyun *et al.* Effectiveness and experiences of early intensive behavioral and naturalistic developmental behavior interventions for autism spectrum disorders: a mixed-methods systematic review and meta-analysis. **Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health**, v. 20, n. 1, p. 14, 26 dez. 2025.

HONÓRIO, Caroline Rafaelli de Lima *et al.* Pharmacogenomics of risperidone in autism spectrum disorder: a minireview. **Frontiers in Pharmacology**, v. 17, 9 fev. 2026.

ISMAIL, Manel *et al.* A systematic computational analysis of pharmacological options in neuroinflammatory-induced autism spectrum disorder in children: A potential for drug repositioning. **Journal of Biological Methods**, v. 12, n. 4, p. e99010079, 23 out. 2025.

JAFARI, Mahla *et al.* Probiotics as a Complementary Medicine in Neurologic Disorders. **Health Science Reports**, v. 8, n. 11, 28 nov. 2025.

KHATAMI, Seyyed Hossein *et al.* Multi-omics biomarkers in psychiatric disorders diagnosis and stratification. **Clinica Chimica Acta**, v. 585, p. 120887, abr. 2026.

LABARCA, Pamela *et al.* Effective Interventions in the Treatment of Self-Harming Behavior in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Review. **Children**, v. 12, n. 9, p. 1184, 5 set. 2025.

LAL, Nand *et al.* An overview of oxytocin integrative mechanisms in autism spectrum disorder. **Discover Mental Health**, v. 5, n. 1, p. 185, 25 nov. 2025.

LEVANOVA, N. M. *et al.* In silico reconstruction of the gene network for cytokine regulation of ASD-associated. **Vavilov Journal of Genetics and Breeding**, v. 29, n. 7, p. 1000–1008, 12 dez. 2025.

LIN, Baixian *et al.* Protocol for the efficacy and safety of fecal microbiota transplantation in children with autism spectrum disorder: a prospective single-center, single-arm interventional study. **Frontiers in Pediatrics**, v. 13, 19 dez. 2025.

M. SHAMA, Deeksha *et al.* Harnessing Trial-to-Trial Variability of EEG Spectral Characteristics to Understand Autism. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, 22 nov. 2025.

MADIA, Dilip *et al.* Excitatory/Inhibitory balance in autism spectrum disorders: Integrating genetic, neurotransmitter and computational perspectives. **AIMS Neuroscience**, v. 12, n. 4, p. 635–675, 2025.

MAO, Hongjie *et al.* Co-exposure to lead and cadmium is associated with increased severity of social deficits in children with autism spectrum disorders. **Frontiers in Nutrition**, v. 13, 29 jan. 2026.

MILIC, Jelena *et al.* Exploring the Potential of Precision Medicine in Neuropsychiatry: A Commentary on New Insights for Tailored Treatments Based on Genetic, Environmental, and Lifestyle Factors. **Genes**, v. 16, n. 4, p. 371, 24 mar. 2025.

MOHAMMAD, Suleiman Ibrahim *et al.* Precision neurodiversity: personalized brain network architecture as a window into cognitive variability. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 19, 12 nov. 2025.

MONTEL HAYES, Rachel; MASON, Christopher E.; MILLER, John J. The clinical use of epigenetics in psychiatry: a narrative review of epigenetic mechanisms, key candidate genes, and precision psychiatry. **Frontiers in Psychiatry**, v. 16, 29 out. 2025.

NADEAU, Joshua *et al.* Treatment of comorbid anxiety and autism spectrum disorders. **Neuropsychiatry**, v. 1, n. 6, p. 567–578, dez. 2011.

NIKANFAR, Masoud *et al.* Brain-Derived Exosomes in Neurodevelopmental and Neuropsychiatric Disorders: Molecular Insights, Therapeutic Potential, and Translational Challenges. **Molecular Neurobiology**, v. 62, n. 12, p. 16342–16382, 2 dez. 2025.

ÖZTÜRK, Elif *et al.* Opioid peptides in autism spectrum disorder and gluten-free casein-free diet as a therapeutic approach. **Metabolic Brain Disease**, v. 41, n. 1, p. 24, 31 jan. 2026.

PETRUZZELLI, Maria Giuseppina *et al.* An update on the comorbidity of attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD) and its clinical management. **Expert Review of Neurotherapeutics**, v. 26, n. 1, p. 75–89, 2 jan. 2026.

RINALDI, Arianna *et al.* Targeted Endogenous Bioelectric Modulation in Autism Spectrum Disorder: Real-World Clinical Outcomes of the REAC BWO Neurodevelopment–Autism Protocol. **Journal of Clinical Medicine**, v. 14, n. 21, p. 7500, 23 out. 2025.

SABADINI, Gianfranco *et al.* Mapping Global Research Trends on Autism Spectrum Disorder: A Bibliometric Analysis of Pharmacology and Pharmacy Studies. **Pharmaceuticals**, v. 19, n. 1, p. 102, 7 jan. 2026.

SÁNCHEZ-CEREZO, Javier *et al.* Antipsychotic Treatment and Longitudinal Body Mass Index Trajectories in Youth with and Without Autism Spectrum Disorder. **Journal of Clinical Medicine**, v. 15, n. 2, p. 508, 8 jan. 2026.

SCLABASSI, Eva *et al.* Pharmacological Interventions in Autism Spectrum Disorder: A Comprehensive Review of Mechanisms and Efficacy. **Biomedicines**, v. 13, n. 12, p. 3025, 10 dez. 2025.

ȘERBAN, Matei; TOADER, Corneliu; COVACHE-BUSUIOC, Răzvan-Adrian. The Endocannabinoid System in Human Disease: Molecular Signaling, Receptor Pharmacology, and Therapeutic Innovation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 26, n. 22, p. 11132, 18 nov. 2025.

SHAW, Alexander D.; SUMNER, Rachael L.; BERNDT, Lioba C. S. Predictive coding and neurocomputational psychiatry: a mechanistic framework for understanding mental disorders. **Frontiers in Psychiatry**, v. 16, 7 jan. 2026.

SIVAMARUTHI, Bhagavathi Sundaram *et al.* Gut dysbiosis in neurodevelopmental disorders: linking microbiota signatures to cognitive rigidity in autism spectrum disorder. **Frontiers in Microbiology**, v. 17, 27 jan. 2026.

SUN, Zhaojian *et al.* Harnessing MSC-derived exosomes to modulate the pathophysiology of ASD: Recent advances and therapeutic implications (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 57, n. 3, p. 60, 13 jan. 2026.

TEGEGNE, Henok Ayalew; SAVIDGE, Tor C. Gut microbiome metagenomics in clinical practice: bridging the gap between research and precision medicine. **Gut Microbes**, v. 17, n. 1, 31 dez. 2025.

TENEV, Aleksandar *et al.* Entropy and Complexity in QEEG Reveal Visual Processing Signatures in Autism: A Neurofeedback-Oriented and Clinical Differentiation Study. **Brain Sciences**, v. 15, n. 9, p. 951, 1 set. 2025.

THOMAS, Shilu Deepa *et al.* The Emerging Role of Phosphodiesterase Inhibitors in Fragile X Syndrome and Autism Spectrum Disorder. **Pharmaceuticals**, v. 18, n. 10, p. 1507, 8 out. 2025.

TRIFONOVA, Ekaterina A. *et al.* Genetic and Pathogenic Overlaps Between Autism Spectrum Disorder and Alzheimer's Disease: Evolutionary Features and Opportunities for Drug Repurposing. , 24 set. 2025.

TYLER, William J. Transcutaneous Auricular Vagus Nerve Stimulation for Treating Emotional Dysregulation and Inflammation in Common Neuropsychiatric Disorders. **Brain Sciences**, v. 16, n. 1, p. 8, 20 dez. 2025.

WEI, Mengzhen *et al.* Saffron (*Crocus sativus* L.): A multi-target phytochemical with potential therapeutic relevance for autism spectrum disorder – A review of pharmacological mechanisms and future perspectives. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 361, p. 121299, abr. 2026.

WU, Caixia *et al.* Dual-target hUCMSCs/EVs therapy for autism spectrum disorder: remodeling gut microbiota and modulating neuroimmune crosstalk in a valproic acid-induced C57BL/6 mice model. **Stem Cell Research & Therapy**, v. 17, n. 1, p. 32, 12 dez. 2025.

WU, Li *et al.* Effectiveness of music therapy for children with autism spectrum disorder: meta-analysis and potential biological mechanisms. **Frontiers in Psychiatry**, v. 16, 30 jan. 2026.

ZHANG, Hongjuan *et al.* Role of the gut-brain axis in neurological diseases: Molecular connections and therapeutic implications (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 56, n. 5, p. 1–24, 11 set. 2025.

ZHANG, Yan *et al.* Neurofeedback for autism spectrum disorder: Current evidence, challenges, and future directions. **World Journal of Psychiatry**, v. 16, n. 2, 19 fev. 2026.