



MODULAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO E DA NEUROINFLAMAÇÃO NO TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: O PAPEL DA N-ACETILCISTEÍNA E DA GLICINA

VICTÓRIA TOURNILLON COSTA; BRUNO REIS MOREIRA NACANO; JÉSSICA DA SILVA BERTOLINO

RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits na comunicação, interação social e comportamentos repetitivos, muitas vezes acompanhado de comorbidades como ansiedade e esquizofrenia. Embora fatores genéticos estejam envolvidos, evidências recentes destacam a influência crescente de fatores ambientais, como poluição, metais pesados e deficiências nutricionais, que desencadeiam inflamação, estresse oxidativo e disfunções mitocondriais. Nesse contexto, a neuroinflamação tem se mostrado um componente central na fisiopatologia do TEA, com alterações sinápticas e metabólicas relevantes, além de ativação exacerbada de astrócitos e aumento de citocinas pró-inflamatórias. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre os efeitos da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) e glicina no estresse oxidativo em indivíduos com TEA. A pesquisa foi conduzida nas bases de dados PubMed e SciELO, incluindo estudos publicados entre 2020 e 2025, com foco em ensaios clínicos, estudos experimentais e revisões sistemáticas. Os resultados indicaram níveis reduzidos de glutathiona (GSH) e aumento de GSSG em crianças com TEA, além de alterações no fator de transcrição Nrf2, evidenciando um desequilíbrio no sistema redox. A suplementação com NAC demonstrou eficácia na redução de sintomas como irritabilidade e hiperatividade, além de melhorar a sociabilidade. Em modelos animais, observou-se também melhora de comportamentos repetitivos e da função mitocondrial. A glicina apresentou propriedades inibitórias e anti-inflamatórias, atuando ainda na modulação dos receptores NMDA, fundamentais para a plasticidade sináptica. A combinação de NAC e glicina (GlyNAC) revelou efeitos sinérgicos, com benefícios adicionais na restauração da homeostase redox e da função mitocondrial. Conclui-se que a suplementação antioxidante com NAC e glicina apresenta potencial terapêutico promissor no manejo do TEA, contribuindo para a regulação da excitabilidade neuronal, redução da neuroinflamação e proteção contra o estresse oxidativo. No entanto, são necessários mais estudos clínicos de longo prazo para confirmar esses achados e estabelecer protocolos de tratamento seguros e eficazes.

Palavras-chave: glutathiona; glutamato; excitabilidade neuronal.

1 INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro autista (TEA) é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por dificuldades nas interações sociais, comportamentos repetitivos e comprometimento na comunicação verbal. Além disso, há uma associação significativa com comorbidades emocionais e psiquiátricas, como ansiedade, depressão, disforia de gênero, esquizofrenia, catatonia e episódios psicóticos (HODIS *et al.*, 2025).

Embora os fatores genéticos tenham papel relevante no desenvolvimento do TEA, exposições ambientais vêm sendo amplamente investigadas como possíveis contribuintes.

Substâncias tóxicas presentes no ambiente podem induzir inflamação cerebral, estresse

oxidativo e disfunção mitocondrial, resultando em alterações neurológicas. Dentre os principais fatores ambientais de risco destacam-se a poluição do ar, deficiências nutricionais, exposição a pesticidas, metais pesados, infecções e traumas cerebrais (SENEFF *et al.*, 2024).

O diagnóstico do TEA é clínico e demanda tempo e observação cuidadosa, geralmente sendo confirmado após os quatro anos de idade. Segundo dados do CDC (2025), a prevalência entre crianças de 8 anos nos Estados Unidos é de 1 em cada 31. O transtorno costuma se manifestar durante o período crítico de formação e maturação das sinapses, sugerindo que alterações na conectividade sináptica estão fortemente envolvidas na fisiopatologia. Estudos em humanos e modelos animais revelam que indivíduos com TEA apresentam maior número de espinhas dendríticas imaturas e instáveis, o que indica desenvolvimento sináptico anormal (NISAR *et al.*, 2022).

Genes comumente alterados no TEA participam da regulação da estrutura e função sináptica, e suas mutações estão associadas a sintomas clínicos complexos como déficits cognitivos, hiperatividade, convulsões e alterações sensoriais, decorrentes do desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios (BOSNI *et al.*, 2022). Em particular, mutações nos genes responsáveis pelas proteínas neuroligina e neurexina, fundamentais para a formação sináptica, afetam a transmissão neural e contribuem para os sintomas do TEA (GENOVESE *et al.*, 2023). Pesquisas recentes também apontam o papel dos astrócitos, células gliais abundantes no sistema nervoso central, na fisiopatologia do transtorno. A liberação anormal de cálcio por essas células leva à produção excessiva de citocinas inflamatórias como IL-6, prejudicando a sinaptogênese e contribuindo para alterações comportamentais (CANO *et al.*, 2024). Outros fatores relevantes são as alterações na barreira hematoencefálica, os desequilíbrios de citocinas e os níveis alterados de neurotransmissores, como observado em crianças com TEA, que frequentemente apresentam elevação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , eotaxina e MCP-1, reforçando o papel da neuroinflamação (PETROSINO *et al.*, 2020). Entre as alterações fisiológicas, destaca-se a disfunção no metabolismo da transulfuração, essencial para a síntese da glutatona (GSH), o principal antioxidante intracelular. Essa rota depende da conversão de metionina em cisteína, ocorrendo principalmente no fígado. A glutatona é crucial para o equilíbrio redox celular, e sua deficiência tem sido amplamente documentada em indivíduos com TEA (CUI *et al.*, 2024). Crianças com TEA apresentam frequentemente um desequilíbrio na razão GSH/GSSG, além de anormalidades mitocondriais, como super-replicações e deleções no DNA mitocondrial, que não são observadas em crianças neurotípicas. A análise dessas vias bioquímicas é fundamental para o avanço de terapias específicas (ARTEAGA-HENRÍQUEZ *et al.*, 2023).

O estresse oxidativo, por sua vez, é outro componente central na fisiopatologia do autismo. Ele causa danos às células neuronais e gliais em áreas relacionadas aos sintomas do TEA, promovendo alterações comportamentais. Diante disso, terapias antioxidantes vêm sendo propostas, embora ainda demandem validação científica por meio de ensaios clínicos mais robustos (ZHANG *et al.*, 2023). Evidências sugerem que desequilíbrios vitamínicos precoces também podem estar associados ao desenvolvimento do transtorno, dada a importância das vitaminas na maturação do sistema nervoso e imunológico (Cui *et al.*, 2024).

A neuroinflamação, definida como qualquer processo inflamatório no sistema nervoso central ou periférico, é considerada um elo entre o sistema imunológico e o cérebro. Células como mastócitos, micróglias e astrócitos — denominadas células não neuronais — são fundamentais para a homeostase neural, mas sua hiperativação pode contribuir para a neurodegeneração. Essa ativação exacerbada leva à liberação de citocinas inflamatórias, reforçando a ligação entre inflamação sistêmica e sofrimento neuronal (PETROSINO *et al.*, 2020; FARHADIAN *et al.*, 2020).

No TEA, o estresse oxidativo está frequentemente relacionado à excitotoxicidade do glutamato. A redução da enzima GAD, responsável por converter glutamato em GABA,

favorece esse desequilíbrio. A super ativação de receptores de glutamato leva ao influxo excessivo de cálcio, ativando enzimas como iNOS e quinase C, o que resulta na produção excessiva de radicais livres e mediadores inflamatórios (BUSTILLO *et al.*, 2020). Esses eventos comprometem a fosforilação oxidativa, prejudicam a produção de ATP e resultam em morte neuronal (NISAR et al., 2022). A glutathiona, formada por glutamato, cisteína e glicina, é o antioxidante tiol mais importante do sistema nervoso central. Sua função vai além da neutralização de radicais livres, atuando também na sinalização redox, desintoxicação e neuroproteção. Níveis reduzidos de GSH e aumentados de GSSG, além da baixa razão GSH/GSSG, são observados no plasma e em regiões cerebrais de crianças com TEA (SENEFF et al., 2024). A nutrição desempenha papel essencial na saúde cerebral. Vitaminas e minerais são cofatores indispensáveis em reações neurológicas, e sua deficiência pode comprometer funções cognitivas. Estudos apontam que nutrientes como vitaminas A, B6, B9, B12, C, E, selênio, zinco, colina, acetilcisteína e glicina contribuem para a melhora da memória, prevenção do declínio mental e reversão de alterações cerebrais (ASKARI *et al.*, 2024).

A cisteína, aminoácido essencial para a síntese de GSH, pode ser obtida pela dieta ou pela conversão de metionina. A N-acetilcisteína (NAC), por sua vez, é uma forma acetilada de cisteína que atua como precursor da glutathiona e modulador da atividade glutamatérgica, com efeitos promissores. (MONDAL, A *et al.*, 2023).

Este estudo teve como objetivo analisar, por meio de uma revisão integrativa da literatura, os efeitos da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) e glicina sobre o estresse oxidativo em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os bancos de dados eletrônicos PubMed,e SciELO foram examinados de forma independente com o objetivo de identificar artigos relevantes publicados entre 1º de janeiro de 2020 e 10 de abril de 2025. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados, estudos experimentais com modelos animais, revisões sistemáticas, revisões narrativas e meta-análises que abordassem diretamente os efeitos da suplementação com N-acetilcisteína (NAC) e/ou glicina no contexto do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Autor(es)	Título	Objetivo	Metodologia	Conclusão
CHELCHO WSKA <i>et al.</i> , 2025	Estresse oxidativo indicado pelo fator de transcrição nuclear Nrf2 status glutathiona sangue crianças pequenas transtorno do espectro autista: estudo piloto	Investigar a relação entre o fator de transcrição Nrf2 e a homeostase da glutathiona em crianças com transtorno do espectro autista (TEA), e o papel do estresse oxidativo na fisiopatologia do TEA.	Estudo piloto com 23 crianças com TEA e 21 controles neurotípicos; medição de Nrf2, Keap1, GSH, GSSG, glutathione redutase (GR) e peroxidase (GPx3) em amostras de sangue.	O estudo demonstra que crianças com transtorno do espectro autista apresentam comprometimento na homeostase do Nrf2 e da glutathiona, refletindo uma resposta antioxidante insuficiente ao estresse oxidativo. Níveis baixos de Nrf2, glutathiona reduzida e uma relação GSH/GSSG alterada.

BJØRKLUND <i>et al.</i> 2021	O Impacto do metabolismo da glutathione no transtorno do espectro autista	Analisar o papel da glutathione (GSH) na fisiopatologia do Transtorno do Espectro Autista (TEA), considerando seu papel na desintoxicação, no equilíbrio redox celular e nas possíveis implicações epigenéticas e neuroinflamatórias	Revisão de literatura com base em estudos recentes sobre o metabolismo da GSH e sua relação com o TEA, abordando aspectos moleculares, bioquímicos e neurológicos.	A análise estatística dos estudos revisados confirma diferenças significativas nos níveis plasmáticos de GSH, GSSG e na relação GSH:GSSG entre crianças com TEA e indivíduos saudáveis. Dessa forma, o sistema da glutathione representa um componente chave na fisiopatologia do TEA.
LEE TSUNG-MIN <i>et al.</i> 2020	Eficácia da N-acetilcisteína em TEA: uma meta-análise de ECRs	Avaliar a eficácia da N-acetilcisteína (NAC) no tratamento do transtorno do espectro autista (TEA).	Revisão sistemática e meta-análise de 5 ECRs, com dados do PubMed, Embase e Cochrane. Uso de escalas ABC, SRS e RBS-R.	Concluímos que a N-acetilcisteína é segura e tolerável, reduz a hiperatividade e a irritabilidade e aumenta a consciência social em crianças com transtorno do espectro autista. No entanto, devem ser procuradas mais provas antes de uma recomendação geral.
ZHANG YING HUA <i>et al.</i> 2023	A N-acetilcisteína melhora o comportamento semelhante ao autismo	Investigar os efeitos terapêuticos da NAC no autismo induzido por VPA e seus mecanismos moleculares.	Estudo experimental com modelo animal (ratos expostos ao ácido valproico). Avaliação comportamental e análise de vias moleculares (autofagia e Notch-1/Hes-1).	NAC melhorou comportamentos anormais causados por VPA ao inibir a via de sinalização e restaurar autofagia. Isso sugere que o NAC pode corrigir defeitos celulares relacionados à autofagia, melhorando sintomas autistas como comportamento repetitivo e dificuldades sociais, indicando seu potencial terapêutico.

LIU YI YI <i>et al.</i> 2022	Intervenções antioxidantes em transtornos do espectro autista: uma meta-análise	Avaliar a eficácia dos antioxidantes nos sintomas de pacientes com TEA.	Meta-análise de 13 ensaios clínicos randomizados, duplo-cegos e controlados por placebo, utilizando escalas como ABC, RBS, SRS, DBC e CGIS.	A intervenção antioxidante pode ter um papel potencial no manejo de alguns sintomas em pacientes com TEA, indicando a viabilidade do uso de antioxidantes no tratamento do autismo no futuro.
KUMAR et al. 2021	A suplementação de glicina e N-acetilcisteína (GlyNAC) em idosos melhora a deficiência de glutathione, estresse oxidativo, disfunção mitocondrial, inflamação, resistência à insulina e disfunção endotelial.	Testar o efeito da suplementação retirada de GlyNAC nas concentrações intracelulares de GSH, OxS, MFO, inflamação, função endotelial, genotoxicidade, metabolismo muscular e da glicose, composição corporal, força e cognição.	Ensaio clínico aberto de 36 semanas foi conduzido em idosos. Os participantes receberam cápsulas de glicina (1,33 mmol/kg/dia) e cisteína (0,81 mmol/kg/dia), fornecidas como N-acetilcisteína durante 24 semanas e suspensão do GlyNAC por 12 semanas.	A suplementação de GlyNAC por 24 semanas foi bem tolerada e reduziu o OxS, corrigiu a deficiência intracelular de GSH e disfunção mitocondrial, diminuiu a inflamação, a resistência à insulina e a disfunção endotelial e danos genômicos e melhorou a força, velocidade da marcha, cognição e composição corporal.
HSENI et al. 2023	Efeitos da N-acetilcisteína em biomarcadores de estresse oxidativo, depressão e sintomas de ansiedade em pacientes com esclerose múltipla	Avaliar os efeitos da NAC oral sobre o estresse oxidativo, depressão e sintomas de ansiedade em pacientes com esclerose múltipla	Ensaio clínico foi conduzido em 42 pacientes com EM, aleatoriamente designados para os grupos intervenção e controle. O grupo intervenção recebeu 600 mg de NAC duas vezes ao dia durante 8 semanas, e o grupo controle recebeu um placebo.	A suplementação de NAC por 8 semanas diminuiu a peroxidação lipídica e melhorou os sintomas de ansiedade em pacientes com EM. Os resultados acima mencionados sugerem que a terapia adjuvante com NAC pode ser considerada uma estratégia eficaz para o manejo da EM.

Os estudos reforçam o envolvimento do estresse oxidativo na fisiopatologia do TEA. Chelchowska et al. (2025) observaram, em crianças com TEA, níveis significativamente reduzidos de GSH, Nrf2 e glutathione redutase, além de menor razão GSH/GSSG, indicando

disfunção nas defesas antioxidantes endógenas. Achados semelhantes foram reportados por Bjørklund et al. (2021), com redução de GSH e aumento de GSSG, sugerindo desequilíbrio redox como alvo terapêutico. A suplementação com N-acetilcisteína (NAC) tem demonstrado efeitos positivos nesse contexto. Meta-análise de Lee et al. (2021) evidenciou redução de irritabilidade e hiperatividade, com melhora na consciência social em indivíduos com TEA, utilizando doses orais entre 500 e 2700 mg/dia por 8 a 12 semanas. Zhang et al. (2023), em modelo animal, mostrou que a NAC também recupera a função autofágica e melhora déficits comportamentais semelhantes ao autismo. Liu et al. (2022) reforçaram esses achados ao revisar 13 ensaios clínicos, concluindo que antioxidantes como a NAC têm efeito superior ao placebo na redução de sintomas como irritabilidade e distúrbios de comunicação. Mohseni et al. (2023), por sua vez, mostraram que a NAC reduz biomarcadores inflamatórios e sintomas de ansiedade, ampliando sua aplicabilidade em distúrbios neuropsiquiátricos.

A combinação de NAC com glicina (GlyNAC) tem sido estudada em outras populações, como em idosos por Kumar e colaboradores (2021), onde demonstrou melhora na homeostase da glutatona, função mitocondrial e cognição, sugerindo um potencial terapêutico adicional também para o TEA. Os dados apontam a NAC como intervenção adjuvante segura e promissora. Estratégias como a associação com glicina podem ampliar sua eficácia antioxidante e neuroprotetora, reforçando a importância de mais estudos clínicos controlados, especialmente em populações pediátricas.

4 CONCLUSÃO

Apesar das limitações metodológicas observadas, como heterogeneidade nas doses e medidas avaliativas predominantemente subjetivas, os estudos analisados sugerem que a N-acetilcisteína apresenta segurança e benefício potencial no manejo dos sintomas associados ao TEA, especialmente na redução de irritabilidade, ansiedade e melhora na comunicação social. A baixa biodisponibilidade oral da NAC reforça a importância de estratégias combinadas, como a associação com glicina, visando potencializar seus efeitos antioxidantes e neuroprotetores. Esses achados indicam uma direção promissora, mas que exige validação por meio de ensaios clínicos bem controlados, metodologicamente robustos e com foco em populações específicas.

BIBLIOGRAFIA

ARTEAG A-HENRÍQUEZ, G.; GISBERT, L.; RAMOS-QUIROGA, J. A. **Immunoregulatory and/or anti-inflammatory agents for the management of core and associated symptoms in individuals with autism spectrum disorder: a narrative review of randomized, placebo-controlled trials.** CNS Drugs, v. 37, n. 3, p. 215–229, 2023.

ASKARI, M.; FARYABI, R.; MOZAFFARI, H.; DAROOGHEGI MOFRAD, M. **The effects of N-Acetylcysteine on serum level of inflammatory biomarkers in adults: findings from a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.** Cytokine, v. 135, p. 155239, 2020.

BJÖRKLUND, G.; KERN, J. K.; GEIER, D. A.; GEIER, M. R. **The impact of glutathione metabolism on the spectrum of autism.** Pharmacological Research, v. 166, 2021.

BOSNI, P.; DE JACO, A.; FASANO, L.; GUBELLINI, P. **Postsynaptic autism spectrum disorder genes and synaptic dysfunction.** Neurobiology of Disease, v. 162, p. 105564, jan. 2022.

BUSTILLO, J. R.; ROWLAND, L. M.; REITE, M. L.; LAURIENTI, P. J. **Glutamatergic**

hypofunction in the left superior and middle temporal gyri in early schizophrenia: a three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopic imaging study.

Neuropsychopharmacology, v. 45, p. 1851–1859, 2020.

CANO, A. C. S. S.; SANTOS, D.; BELTRÃO-BRAGA, P. C. B. **The interplay of astrocytes and neurons in autism spectrum disorder.** Advances in Neurobiology, v. 39, p. 269–284, 2024.

CHEŁCHOWSKA, M.; GAJEWSKA, J.; SZCZEPANIK, E.; MAZUR, J.; CYCHOL, A.; KUŹNIAR-PALKA, A.; AMBROSZKIEWICZ, J. **Oxidative stress indicated by nuclear transcription factor Nrf2 and glutathione status in the blood of toddlers with autism spectrum disorder: a pilot study.** Antioxidants, 2025.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. CDC – National Center for Health Statistics – Homepage.

CUI, J.; ZHANG, L.; ZHOU, X.; LIU, Y. **The role and impact of abnormal vitamin levels in autism spectrum disorders.** Food & Function, v. 15, n. 3, p. 1099–1115, 2024.

FARHADIAN, S.; MORAWSKA, L.; KIM, S.; SANCHEZ, M. **Acute encephalopathy with elevated cerebrospinal fluid inflammatory markers as the initial presentation of COVID-19.** BMC Neurology, v. 20, p. 248, 2020.

FERNANDES, B. S.; ZUNES, R.; AZEVEDO, M. R.; MACHADO-VIEIRA, R. **Anti-inflammatory agents for the management of core and associated symptoms in individuals with autism spectrum disorder: a narrative review of randomized, placebo-controlled trials.** CNS Drugs, v. 37, n. 3, p. 215–229, 2023.

GENOVESE, A.; BUTLER, M. G. **Autism spectrum disorder: behavioral, psychiatric, and genetic associations.** Genes (Basel), v. 14, n. 3, p. 677, 9 mar. 2023.

HODIS, B.; MUGHAL, S.; SAADABADI, A. **Autism Spectrum Disorder.** In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing,

KUMAR, R. S.; BENAVIDES, A.; MOLINA, A.; FERNÁNDEZ, C. **Glycine and N-acetylcysteine (GlyNAC) supplementation in older adults improves glutathione deficiency, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, insulin resistance, endothelial dysfunction, genomic damage, strength, gait speed, and cognition: results of a pilot clinical trial.** Clinical and Translational Medicine, v. 11, n. 3, e372, 2021.

LEE, T. M.; WANG, Y. J.; CHENG, M. H.; LIU, H. Y. **Effectiveness of N-acetylcysteine in autism spectrum disorders: a meta-analysis of randomized controlled trials.** Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, v. 55, n. 2, p. 196–206, 2021.

LIU, Y.; CHEN, Y.; ZHAO, L.; SUN, Y. **Antioxidant interventions in autism spectrum disorders: a meta-analysis.** Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry, v. 113, p. 110476, 2022.

MOHSENI, G. K.; HASHEMI, S. M.; ROSTAMI, M.; NAZARI, M. **The effects of N-acetylcysteine on oxidative stress biomarkers, depression and anxiety symptoms in**

patients with multiple sclerosis. Neuropsychopharmacology Reports, v. 43, n. 2, p. 233–241, 2023.

MONDAL, A.; VERMA, R.; RATHORE, A.; SINGH, P. **A spectrum of solutions: unveiling non-pharmacological approaches for treating autism spectrum disorder.** Medicina (Kaunas), v. 59, n. 9, p. 1584, 2023.

NISAR, S.; QURESHI, S.; KHAN, A. R.; AHMAD, W. **Genetics of glutamate and its receptors in autism spectrum disorder.** Molecular Psychiatry, v. 27, n. 5, p. 2380–2392, 2022.

PETROSINO, S.; MORIELLO, A. S. **Palmitoylethanolamide: a nutritional approach to keep neuroinflammation within physiological range – a systematic review.** International Journal of Molecular Sciences, v. 21, n. 24, p. 9526, 2020.

SENEFF, S.; KYRIAKOPOULOS, A. M.; NIGHT, G. **Is autism a PIN1 deficiency syndrome? A proposed etiological role for glyphosate.** Journal of Neurochemistry, v. 168, n. 9, p. 2124–2146, 2024.

ZHANG, Y. H.; WANG, J. L.; CHEN, Y. Q.; LIU, Z. Y. **N-acetylcysteine improves autism-like behavior by restoring autophagic deficiency and decreasing Notch-1/Hes-1 pathway activity.** Experimental Biology and Medicine (Maywood), v. 248, n. 11, p. 966–978, 2023.