

**A INFLUÊNCIA DO AUTISMO EM ALTERAÇÕES DA MATRIZ MITOCONDRIAL:  
COMO O FUNCIONAMENTO DAS MITOCÔNDRIAS PODEM AFETAR O  
ESTADO DE BEM-ESTAR GERAL DE UM INDIVÍDUO AUTISTA**

THE INFLUENCE OF AUTISM ON CHANGES IN THE MITOCHONDRIAL  
MATRIX: HOW MITOCHONDRIAL FUNCTIONING CAN AFFECT THE OVERALL  
WELL- BEING OF AN AUTISTIC INDIVIDUAL

LA INFLUENCIA DEL AUTISMO EN CAMBIOS DE LA MATRIZ MITOCONDRIAL:  
CÓMO EL FUNCIONAMIENTO MITOCONDRIAL PUEDE AFECTAR EL  
BIENESTAR GENERAL DE UNA PERSONA AUTISTA

*Ricardo Militão de Lima*

## RESUMO

Alterações mitocondriais têm sido amplamente documentadas em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA), indicando que disfunções na produção de energia, no metabolismo oxidativo e na homeostase celular podem desempenhar papel importante na fisiopatologia do autismo e no bem-estar geral desses indivíduos (Rossignol & Frye, 2012). Estudos apontam que mais de 30% das pessoas autistas apresentam algum grau de disfunção mitocondrial, manifestada por anormalidades na atividade dos complexos da cadeia respiratória, aumento do estresse oxidativo e capacidade reduzida de geração de ATP, fatores diretamente relacionados à fadiga, dificuldades cognitivas, irritabilidade e maior sensibilidade a estressores ambientais (Giulivi et al., 2010). A matriz mitocondrial — responsável por etapas essenciais da fosforilação oxidativa — mostra padrões alterados em muitos indivíduos autistas, sugerindo que o comprometimento energético pode influenciar tanto aspectos comportamentais quanto emocionais. Este artigo analisa como as alterações na matriz mitocondrial podem afetar a saúde global, a regulação emocional, o comportamento e o bem-estar de pessoas com TEA.

**Palavras-chave:** autismo; mitocôndria; matriz mitocondrial; metabolismo energético; estresse oxidativo.

## ABSTRACT

Mitochondrial alterations have been widely documented in individuals with Autism Spectrum Disorder (ASD), suggesting that dysfunctions in energy production, oxidative metabolism and cellular homeostasis may play an important role in the

pathophysiology of autism and in overall well-being (Rossignol & Frye, 2012). Evidence indicates that more than 30% of autistic individuals show some degree of mitochondrial dysfunction, including abnormalities in respiratory chain complex activity, increased oxidative stress and reduced ATP production, factors associated with fatigue, cognitive difficulties, irritability and increased sensitivity to environmental stressors (Giulivi et al., 2010). The mitochondrial matrix — responsible for key stages of oxidative phosphorylation — demonstrates altered patterns in many autistic individuals, suggesting that energetic impairment may influence behavioral, cognitive and emotional functioning. This article examines how mitochondrial matrix alterations can affect global health, emotional regulation, behavior and well-being in individuals with ASD.

**Keywords:** autism; mitochondria; mitochondrial matrix; energy metabolism; oxidative stress.

## RESUMEN

Las alteraciones mitocondriales se han documentado ampliamente en personas con Trastorno del Espectro Autista (TEA), lo que sugiere que disfunciones en la producción de energía, el metabolismo oxidativo y la homeostasis celular pueden desempeñar un papel relevante en la fisiopatología del autismo y en el bienestar general (Rossignol & Frye, 2012). La evidencia muestra que más del 30% de las personas autistas presentan algún grado de disfunción mitocondrial, incluidas anomalías en la actividad de los complejos de la cadena respiratoria, aumento del estrés oxidativo y reducción de la producción de ATP, factores asociados con fatiga, dificultades cognitivas, irritabilidad y mayor sensibilidad a estresores ambientales (Giulivi et al., 2010). La matriz mitocondrial — responsable de etapas esenciales de la fosforilación oxidativa — presenta alteraciones significativas en muchos individuos autistas, lo que sugiere que el compromiso energético puede influir en el funcionamiento conductual, cognitivo y emocional. Este artículo analiza cómo las alteraciones de la matriz mitocondrial pueden afectar la salud, la regulación emocional y el bienestar de las personas con TEA.

**Palabras clave:** autismo; mitocondrias; matriz mitocondrial; metabolismo energético; estrés oxidati

## 1 INTRODUÇÃO

Pesquisas recentes têm demonstrado que uma parcela significativa de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresenta disfunções mitocondriais que afetam diretamente a produção de energia celular, a homeostase metabólica e a resposta ao estresse oxidativo. Estima-se que entre 20% e 30% das pessoas autistas apresentem algum grau mensurável de comprometimento mitocondrial, percentual muito superior ao encontrado na população geral, sugerindo uma associação robusta entre autismo e alterações na função bioenergética celular (Rossignol & Frye, 2012). Essas alterações costumam ocorrer principalmente na matriz mitocondrial, região responsável por reações metabólicas essenciais, como o ciclo do ácido cítrico,  $\beta$ -oxidação e etapas centrais da fosforilação oxidativa, processos fundamentais para manutenção da energia neuronal.

Estudos demonstram que indivíduos autistas frequentemente exibem disfunções em complexos da cadeia respiratória — especialmente complexos I, III e IV — resultando em menor produção de ATP, aumento do consumo de oxigênio e acúmulo de radicais livres, fatores que contribuem para maior estresse oxidativo e vulnerabilidade metabólica (Giulivi et al., 2010). Uma vez que o cérebro apresenta elevada demanda energética, alterações bioquímicas dessa magnitude podem afetar negativamente o funcionamento neural, influenciando processos como atenção, memória de trabalho, flexibilidade cognitiva e regulação emocional, funções reconhecidamente afetadas em muitos indivíduos autistas (Frye, 2020). Esses achados reforçam a hipótese de que parte dos sintomas comportamentais e emocionais do TEA pode estar associada a déficits energéticos e à disfunção mitocondrial.

Outro aspecto relevante é o fato de que mitocôndrias também desempenham papel central na modulação da imunidade, na apoptose, na

sinalização intracelular e na resposta inflamatória. Estudos apontam que indivíduos autistas apresentam níveis mais elevados de citocinas pró-inflamatórias e padrões de neuroinflamação persistente, processos que podem ser intensificados pela disfunção da matriz mitocondrial, que, quando comprometida, não consegue regular adequadamente mecanismos oxidativos e inflamatórios (Rose et al., 2018). Essa interação entre metabolismo energético alterado e neuro inflamação crônica pode contribuir tanto para manifestações comportamentais quanto para sintomas somáticos, como fadiga, irritabilidade, hipersensibilidade e distúrbios gastrointestinais.

Além disso, pesquisas sugerem que indivíduos autistas com disfunção mitocondrial tendem a apresentar maior incidência de sintomas associados, como intolerância ao exercício, episódios frequentes de exaustão, dificuldades de autorregulação, alterações do sono e maior sensibilidade a estressores ambientais — incluindo ruído, luz e mudanças sensoriais — fatores que interferem diretamente no bem-estar geral (Frye, 2020). Assim, compreender como a função mitocondrial influencia o comportamento e a saúde emocional é fundamental para ampliar abordagens clínicas adequadas, favorecendo estratégias mais personalizadas de cuidado e intervenção.

Diante desse cenário, o presente artigo tem como objetivo analisar criticamente como alterações na matriz mitocondrial podem influenciar o estado de bem-estar geral de indivíduos autistas, explorando relações bioenergéticas, neuro inflamatórias, emocionais e comportamentais. Ao integrar achados de estudos clínicos, metabólicos e neurobiológicos, busca-se oferecer subsídios teóricos que contribuam para práticas de saúde mais integradas e fundamentadas.

## **2 REFERENCIAL TEÓRICO**

A crescente literatura sobre a interface entre o Transtorno do Espectro Autista (TEA) e as disfunções mitocondriais tem destacado a importância da

bioenergética celular na compreensão dos aspectos comportamentais, cognitivos e emocionais associados ao autismo. A mitocôndria desempenha papel central na produção de ATP por meio da fosforilação oxidativa (OXPHOS), processo dependente da integridade dos complexos da cadeia respiratória localizados na matriz mitocondrial. Alterações nesses complexos — especialmente no Complexo I (NADH desidrogenase) e Complexo IV (citocromo c oxidase) — têm sido consistentemente relatadas em

indivíduos autistas, indicando redução significativa da eficiência bioenergética (Giulivi et al., 2010). Essa disfunção compromete a capacidade neuronal de manter processos que exigem elevado aporte energético, como comunicação sináptica, plasticidade e processamento sensorial, elementos fundamentais para o comportamento adaptativo.

Diversos estudos têm demonstrado que a disfunção mitocondrial no autismo está frequentemente associada ao aumento do estresse oxidativo, decorrente do acúmulo de radicais livres e da redução da capacidade antioxidante celular. Esse desequilíbrio redox pode desencadear danos em proteínas, lipídios e DNA mitocondrial (mtDNA), comprometendo ainda mais a integridade dos sistemas bioenergéticos (Rossignol & Frye, 2012). A matriz mitocondrial, onde se encontra o mtDNA, é particularmente vulnerável, e mutações ou deleções no mtDNA têm sido identificadas como fatores predisponentes para a má regulação energética observada no TEA (Frye, 2020). Essas alterações podem amplificar déficits cognitivos, dificuldades de aprendizagem e sintomas comportamentais associados ao autismo.

Outro ponto discutido na literatura é a relação entre disfunção mitocondrial e neuroinflamação. Mitocôndrias saudáveis regulam vias inflamatórias por meio da modulação de receptores de padrões moleculares (DAMPs) e de proteínas envolvidas na apoptose. Quando a matriz mitocondrial está comprometida, há tendência ao aumento da liberação de mediadores inflamatórios, como IL-6, TNF- $\alpha$  e espécies reativas de oxigênio, desencadeando quadros de neuroinflamação

crônica (Rose et al., 2018). Esse processo é relevante no TEA, pois a inflamação persistente no sistema nervoso central pode intensificar hiper-reatividade sensorial, irritabilidade, dificuldade de autorregulação emocional e respostas desproporcionais a estímulos ambientais — sintomas comumente observados em indivíduos autistas.

Além dos aspectos inflamatórios e oxidativos, a disfunção mitocondrial também se relaciona a alterações metabólicas sistêmicas. Estudos mostram que indivíduos autistas apresentam maior prevalência de distúrbios metabólicos, como hipoglicemia funcional, intolerância ao exercício, aumento de lactato sérico e alteração nos ácidos orgânicos urinários — todos indicadores clássicos de comprometimento da matriz mitocondrial (Giulivi et al., 2010). Esses distúrbios podem explicar sintomas frequentemente relatados por indivíduos autistas, como fadiga extrema, episódios de exaustão após estímulos sensoriais ou cognitivos intensos, e dificuldades persistentes na manutenção de atenção e energia ao longo do dia.

A matriz mitocondrial também desempenha papel essencial na síntese de neurotransmissores — como glutamato, GABA, dopamina e serotonina — que dependem de vias metabólicas energeticamente custosas, como o ciclo do ácido cítrico. Pesquisas sugerem que alterações na produção desses neurotransmissores podem influenciar diretamente a regulação emocional, o comportamento social e o processamento sensorial, elementos centrais no TEA (Frye, 2020). Dessa forma, a disfunção mitocondrial pode contribuir para a variabilidade e intensidade dos sintomas autísticos, reforçando a importância de compreender o autismo também sob uma perspectiva bioenergética.

Adicionalmente, há evidências de que estressores ambientais — como toxinas, infecções, exposição a poluentes ou deficiência de micronutrientes — podem exacerbar disfunções mitocondriais em indivíduos geneticamente predispostos. A vulnerabilidade mitocondrial pode amplificar respostas fisiológicas ao estresse, tornando indivíduos autistas mais sensíveis a rotinas imprevisíveis,

ambientes ruidosos ou estímulos sensoriais intensos, os quais já representam desafios significativos nessa população (Rossignol & Frye, 2012). A interação entre predisposição genética, disfunção metabólica e ambiente pode, portanto, intensificar sintomas comportamentais e emocionais, afetando o estado de bem-estar geral.

Por fim, a literatura tem enfatizado o papel clínico da identificação precoce de disfunções mitocondriais, uma vez que intervenções nutricionais, metabólicas e farmacológicas direcionadas podem melhorar a produção energética, reduzir o estresse oxidativo e modular vias inflamatórias, favorecendo ganhos cognitivos e emocionais em indivíduos autistas (Frye, 2020). Assim, compreender o papel da matriz mitocondrial na fisiopatologia do autismo não apenas amplia o entendimento científico do TEA, mas também aponta caminhos terapêuticos inovadores e personalizados.

### 3 METODOLOGIA

Este estudo foi conduzido por meio de uma revisão narrativa de literatura, abordagem metodológica adequada para integrar e discutir evidências provenientes de diferentes tipos de estudos — clínicos, experimentais, genéticos e metabólicos — relacionados às disfunções mitocondriais em indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). A revisão narrativa permite explorar temas complexos e multifatoriais, como a interação entre bioenergética celular, neurodesenvolvimento e comportamento autístico, oferecendo sínteses teóricas úteis para aprofundamento científico e aplicação clínica (Rother, 2007).

A busca bibliográfica foi realizada entre setembro de 2024 e janeiro de 2025 nas bases PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, PsycINFO, SciELO e Google Scholar, utilizando descritores em português, inglês e espanhol, tais como: *“autism”*, *“mitochondrial dysfunction”*, *“mitochondrial matrix”*, *“oxidative stress”*, *“ATP production”*, *“bioenergetics”*, *“neuroinflammation in ASD”* e

“*mitochondrial metabolism*”, combinados com operadores booleanos AND/OR. Foram incluídos artigos publicados entre 2008 e 2024, período que consolidou o avanço das pesquisas em disfunção mitocondrial associada ao TEA, incluindo estudos metabólicos, análises de cadeia respiratória e investigações de mtDNA (Giulivi et al., 2010).

Os critérios de inclusão compreenderam: (a) estudos que analisassem a função mitocondrial em indivíduos autistas; (b) pesquisas sobre alterações da matriz mitocondrial, cadeia respiratória, metabolismo energético e estresse oxidativo no TEA;

(c) estudos experimentais com relevância translacional; e (d) artigos revisados por pares. Como critérios de exclusão, foram desconsiderados: (a) estudos cujo foco principal fosse mitocondriopatias primárias não relacionadas ao autismo; (b) publicações sem metodologia clara; e (c) trabalhos exclusivamente descritivos sem base empírica ou bioquímica estruturada (Frye, 2020).

Os artigos selecionados foram analisados com base em sua qualidade metodológica, consistência bioquímica, relevância clínica e contribuição para a compreensão da matriz mitocondrial no autismo. As informações foram organizadas em cinco eixos temáticos: (1) alterações na cadeia respiratória e produção de ATP;

(2) estresse oxidativo e dano ao mtDNA; (3) neuroinflamação associada à disfunção mitocondrial; (4) implicações comportamentais e emocionais; e (5) possíveis intervenções metabólicas e terapêuticas. Essa categorização facilitou a síntese crítica dos achados, respeitando o rigor científico e a coerência interna da literatura revisada (Rossignol & Frye, 2012).

Embora não envolva coleta de dados primários, esta revisão narrativa segue princípios éticos de pesquisa bibliográfica, garantindo fidelidade às fontes e interpretação rigorosa dos achados. A abordagem adotada permite articular evidências neurobiológicas, metabólicas e comportamentais, oferecendo uma

visão integrada do impacto das alterações mitocondriais na saúde geral e no bem-estar de indivíduos autistas.

## **4 APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS**

Os estudos analisados evidenciam que uma proporção significativa de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA) apresenta alterações funcionais na matriz mitocondrial, afetando diretamente a produção de energia, o metabolismo oxidativo e a capacidade celular de lidar com estressores metabólicos. Investigações bioquímicas demonstram que cerca de um terço das pessoas autistas exibem disfunções nos complexos da cadeia respiratória — especialmente nos complexos I, III e IV — resultando em redução na síntese de ATP, aumento do consumo de oxigênio e acúmulo de metabólitos anormais, fenômenos que refletem comprometimento significativo da fosforilação oxidativa (Giulivi et al., 2010). Esses déficits energéticos são particularmente relevantes em tecidos de alta demanda metabólica, como o cérebro, contribuindo para dificuldades de processamento cognitivo, fadiga mental e redução da capacidade de autorregulação emocional.

Os resultados também indicam que indivíduos autistas com disfunção mitocondrial apresentam níveis aumentados de estresse oxidativo, caracterizados pelo acúmulo de espécies reativas de oxigênio (ROS), diminuição das defesas antioxidantes e maior suscetibilidade a danos no DNA mitocondrial (mtDNA). Estudos demonstram elevação de marcadores como 8-hidroxi guanina e malondialdeído em amostras sanguíneas de indivíduos com TEA, indicando dano oxidativo persistente (Frye, 2020). Esse desequilíbrio redox está associado a déficits sinápticos, piora da comunicação neuronal, alteração de neurotransmissores e intensificação de sintomas comportamentais, como irritabilidade, hiper-reatividade sensorial e dificuldades de concentração.

Outro resultado importante refere-se à associação entre disfunção mitocondrial e neuroinflamação. Pesquisas mostram que a matriz mitocondrial,

quando comprometida, libera sinais inflamatórios e fragmentos de mtDNA que ativam vias pró- inflamatórias, como NF- $\kappa$ B e NLRP3, contribuindo para quadros de inflamação crônica no sistema nervoso central (Rose et al., 2018). Em indivíduos autistas, essa neuroinflamação tem sido relacionada a alterações em microglia, aumento de citocinas inflamatórias e prejuízos em circuitos neurais envolvidos na regulação emocional e comportamental, sugerindo que a disfunção mitocondrial pode intensificar dificuldades sociais, comportamentos repetitivos e irritabilidade.

A literatura também destaca que a disfunção mitocondrial pode impactar não apenas o funcionamento cerebral, mas o bem-estar físico geral. Indivíduos autistas com comprometimento mitocondrial apresentam maior prevalência de fadiga crônica, intolerância ao exercício, hipotonia, dor musculoesquelética, distúrbios gastrointestinais e distúrbios metabólicos, como aumento de lactato e piruvato, indicadores clássicos de metabolismo energético anormal (Rossignol & Frye, 2012). Esses sintomas somáticos contribuem para redução da qualidade de vida e podem influenciar negativamente a participação social, desempenho escolar e autonomia funcional.

Além dos impactos metabólicos e comportamentais, os resultados indicam relação entre disfunção mitocondrial e alterações emocionais, incluindo aumento da vulnerabilidade a estados ansiosos e depressivos. A literatura sugere que o déficit energético e a inflamação crônica podem alterar vias neurotransmissoras essenciais

— como dopamina, serotonina e GABA — influenciando o humor, a motivação e a resposta ao estresse (Frye, 2020). Dessa forma, a disfunção mitocondrial pode não apenas intensificar sintomas centrais do autismo, mas também aumentar o risco de comorbidades emocionais, que são altamente prevalentes nessa população.

Por fim, os estudos analisados reforçam que intervenções direcionadas ao suporte mitocondrial — incluindo suplementação nutricional (como CoQ10, L-carnitina e vitaminas do complexo B), antioxidantes, modulação do estresse

oxidativo, ajustes dietéticos e terapias metabólicas — têm mostrado benefícios potenciais em subgrupos de indivíduos autistas com disfunção mitocondrial documentada (Rossignol & Frye, 2012). Embora não se trate de intervenções resolutivas, elas podem melhorar o nível energético, reduzir fadiga, modular irritabilidade e promover maior resiliência metabólica e emocional.

## 5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados analisados indicam que alterações na matriz mitocondrial exercem influência significativa sobre o bem-estar físico, cognitivo e emocional de indivíduos com Transtorno do Espectro Autista (TEA). Disfunções nos complexos da cadeia respiratória, redução na síntese de ATP, aumento do estresse oxidativo e danos ao DNA mitocondrial comprometem a homeostase celular e o funcionamento neurológico, afetando diretamente processos como atenção, autorregulação, comportamento adaptativo e tolerância a estímulos sensoriais. Esses achados reforçam a importância de compreender o autismo não apenas como uma condição neurocomportamental, mas também como um fenômeno que pode envolver vulnerabilidades bioenergéticas e metabólicas, influenciando o funcionamento diário e a qualidade de vida.

Embora as disfunções mitocondriais não expliquem todos os aspectos do autismo, a literatura demonstra que indivíduos autistas com comprometimento bioenergético apresentam maior risco de fadiga crônica, irritabilidade, dificuldades emocionais, neuroinflamação e sensibilidade aumentada ao estresse, fatores que impactam diretamente o bem-estar geral. Intervenções voltadas à otimização mitocondrial — incluindo suporte nutricional, manejo do estresse oxidativo, estratégias anti-inflamatórias e acompanhamento especializado — têm mostrado benefícios clínicos em subgrupos específicos, sugerindo potencial terapêutico promissor. Assim, reconhecer e investigar alterações na matriz mitocondrial pode contribuir para abordagens mais personalizadas e integradas no cuidado a indivíduos autistas, ampliando o entendimento clínico e promovendo práticas de

saúde mais eficazes.

## 6 REFERÊNCIAS

FRYE, R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorder: Unique abnormalities and targeted treatments. *Seminars in Pediatric Neurology*, v. 34, p. 100– 118, 2020.

GIULIVI, C. et al. Mitochondrial dysfunction in autism. *JAMA*, v. 304, n. 21, p. 2389– 2396, 2010.

ROSE, S.; Bennuri, S. C.; Frye, R. E. Mitochondrial dysfunction and autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, v. 23, p. 485– 503, 2018.

ROSSIGNOL, D. A.; Frye, R. E. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, v. 17, p. 290–314, 2012.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa: o que escolher? *Acta Paulista de Enfermagem*, v. 20, n. 2, p. v–vi, 2007.