



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), mayo-junio 2025,
Volumen 9, Número 3.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i1

INTERAÇÕES NEUROQUÍMICAS ENTRE A SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS E O TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA: O PAPEL DO GABA NA AMPLIFICAÇÃO FENOTÍPICA

**NEUROCHEMICAL INTERACTIONS BETWEEN EHLERS-
DANLOS SYNDROME AND AUTISM SPECTRUM DISORDER:
THE ROLE OF GABA IN PHENOTYPIC AMPLIFICATION**

Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues
Centro de Pesquisa e Análises Heráclito (CPAH)

Adriel Pereira da Silva
Centro de Pesquisa e Análises Heráclito (CPAH)

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i3.18446

Interações Neuroquímicas entre a Síndrome de Ehlers-Danlos e o Transtorno do Espectro Autista: O Papel do GABA na Amplificação Fenotípica

Dr. Fabiano de Abreu Agrela Rodrigues¹contato@cpah.com.br<https://orcid.org/0000-0002-5487-5852>Centro de Pesquisa e Análises Heráclito (CPAH)
Brasil & Portugal**Adriel Pereira da Silva**contato@cpah.com.br<https://orcid.org/0009-0003-1157-8318>Centro de Pesquisa e Análises Heráclito (CPAH)
Brasil & Portugal

RESUMO

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) compartilham aspectos clínicos e neurobiológicos que sugerem uma interação funcional mediada pela disfunção do sistema GABAérgico. Este artigo propõe que a SED pode amplificar, desencadear ou expor traços autísticos em indivíduos predispostos, por meio da desorganização de mecanismos neurais compensatórios e da instabilidade autonômica. Com base em revisão crítica da literatura e em evidências recentes sobre o eixo cérebro-intestino e plasticidade neural, delinea-se um protocolo terapêutico integrado, contemplando abordagens farmacológicas, nutricionais, comportamentais, psicoterapêuticas e genéticas. Aponta-se para a necessidade de protocolos clínicos personalizados e de estudos longitudinais que confirmem a relação neurobiológica entre as duas condições.

Palavras-chave: síndrome de ehlers-danlos, transtorno do espectro autista, gaba, instabilidade autonômica, neuropsiquiatria personalizada

¹ Autor Principal

Correspondencia: contato@cpah.com.br

Neurochemical Interactions between Ehlers-Danlos Syndrome and Autism Spectrum Disorder: The Role of GABA in Phenotypic Amplification

ABSTRACT

Ehlers-Danlos Syndrome (EDS) and Autism Spectrum Disorder (ASD) share clinical and neurobiological features suggesting a functional interaction mediated by GABAergic system dysfunction. This article proposes that EDS may amplify, trigger, or expose autistic traits in predisposed individuals by disrupting compensatory neural mechanisms and destabilizing autonomic regulation. Based on a critical review of the literature and recent evidence on the gut-brain axis and neural plasticity, an integrated therapeutic protocol is outlined, including pharmacological, nutritional, behavioral, psychotherapeutic, and genetic approaches. The need for personalized clinical protocols and longitudinal studies confirming the neurobiological relationship between these conditions is emphasized.

Keywords: ehlers-danlos syndrome, autism spectrum disorder, gaba, autonomic dysfunction, personalized neuropsychiatry



INTRODUÇÃO

A interseção entre a Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) tem se revelado objeto de crescente interesse científico nos últimos anos. Tradicionalmente consideradas condições distintas, evidências emergentes apontam para mecanismos neurobiológicos compartilhados, capazes de potencializar a expressão clínica de ambas as entidades em determinados indivíduos. Em especial, a modulação do ácido gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central, desponta como elemento integrador desses fenômenos (Coleman et al. 2023; Ghibellini et al., 2015).

Estudos sobre o TEA têm consistentemente identificado um desequilíbrio na relação entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, com predominância da atividade glutamatérgica em detrimento da função GABAérgica (Cellot; Cherubini, 2014). Essa alteração compromete a capacidade de filtragem sensorial, a regulação emocional e a adaptação social, características centrais do espectro autista. Simultaneamente, pesquisas com pacientes portadores da SED sugerem que disfunções autonômicas, somáticas e neurológicas podem envolver também instabilidades no sistema GABAérgico, embora com expressões clínicas mais heterogêneas (Hakim; Sahota, 2006).

Essa convergência funcional levanta a hipótese de que a SED, mesmo em suas formas leves, pode potencializar a manifestação de traços autísticos em indivíduos geneticamente predispostos, ao desestabilizar sistemas neuroquímicos e autonômicos compensatórios. Tais interações seriam particularmente relevantes na presença de sintomas como hipersensibilidade sensorial, ansiedade crônica, disfunções gastrointestinais e intolerância ortostática, frequentemente observados em ambos os grupos diagnósticos (Guerrieri, V., 2023).

Com base nesta premissa, o presente artigo propõe uma análise crítica da relação entre a SED e o TEA sob a ótica da modulação GABAérgica, abordando a hipótese de amplificação fenotípica, as consequências clínicas dessa interação e propostas para protocolos terapêuticos mais personalizados.

Base Neurobiológica Comum: O GABA no TEA e na SED

A compreensão da base neurobiológica compartilhada entre a Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) exige uma análise da dinâmica dos principais neurotransmissores reguladores da excitabilidade cerebral, em especial o ácido gama-aminobutírico (GABA). Em ambas as



condições, alteram-se de maneira significativa os padrões inibitórios mediados por este neurotransmissor, afetando o equilíbrio homeostático entre excitação e inibição no sistema nervoso central.

No contexto do TEA, a hipótese da disfunção GABAérgica é robustamente sustentada por estudos que apontam uma redução na síntese, liberação ou sinalização GABAérgica em regiões corticais e subcorticais críticas (Robertson et al., 2016). Essa deficiência propicia um ambiente de hiperexcitabilidade neuronal que compromete o processamento sensorial, a comunicação social e a regulação emocional, pilares sintomatológicos do espectro autista.

No que concerne à SED, evidências ainda preliminares sugerem que, embora a etiologia primária esteja relacionada a mutações nos genes que codificam proteínas da matriz extracelular, a instabilidade autonômica e os sintomas neurológicos associados podem ser modulados por disfunções no sistema GABAérgico (Chiarelli et al., 2021). Observa-se que pacientes com SED frequentemente apresentam respostas paradoxais a agonistas GABAérgicos, fenômeno que pode ser atribuído a uma hipersensibilidade de receptores pós-sinápticos ou a uma alteração na homeostase autonômica dependente de GABA.

A hipótese de que a SED pode desencadear manifestações compatíveis com o espectro autista baseia-se, portanto, na possibilidade de que disfunções somáticas, associadas à disautonomia e à instabilidade neuroquímica, provoquem uma descompensação dos circuitos cerebrais reguladores do comportamento adaptativo. Esse desencadeamento ocorreria, sobretudo, em indivíduos que apresentam predisposição genética ou perfis neurofuncionais vulneráveis.

Em suma, tanto no TEA quanto na SED, a alteração da função GABAérgica atua como substrato comum, ainda que os mecanismos específicos e os padrões de expressão clínica variem entre os indivíduos. A compreensão dessa base neurobiológica é fundamental para o delineamento de estratégias terapêuticas mais precisas, que respeitem a heterogeneidade fenotípica observada em ambas as condições.

A Síndrome de Ehlers-Danlos como Amplificadora de Traços Autísticos

A Síndrome de Ehlers-Danlos (SED), particularmente em suas formas hipermóveis e com manifestações leves, pode atuar como elemento que amplifica a expressão de traços autísticos em indivíduos com predisposição neurobiológica subjacente. Esta hipótese decorre da observação clínica de que múltiplos

sintomas da SED, como hipersensibilidade sensorial, fadiga crônica, ansiedade autonômica e distúrbios gastrointestinais funcionais, coincidem com domínios frequentemente alterados no espectro autista (Guerrieri, V., 2023; Ghibellini et al., 2015).

No modelo proposto, a instabilidade somática e autonômica presente na SED compromete a capacidade do sistema nervoso central de regular a excitação e a resposta ao ambiente. Em indivíduos neurodivergentes, que já possuem uma arquitetura cerebral propensa a desequilíbrios entre sinalização excitatória e inibitória, essas instabilidades amplificam padrões de processamento sensorial atípico, rigidez cognitiva e dificuldades de adaptação social.

A amplificação não implica a criação de um novo quadro clínico, mas sim a intensificação de predisposições que poderiam permanecer subclínicas na ausência de fatores moduladores desfavoráveis. A modulação deficiente do sistema GABAérgico, associada a essa desestabilização, contribui para a exacerbação dos sintomas sensoriais e emocionais, aprofundando a disfunção adaptativa já latente no perfil neurobiológico do indivíduo.

Do ponto de vista neuroevolutivo, tal processo pode ser interpretado como uma falha nos mecanismos de compensação neural. Redes cerebrais originalmente capazes de manter a homeostase funcional tornam-se incapazes de conter a hiperexcitabilidade e a sobrecarga sensorial. Essa hipótese é consistente com os modelos contemporâneos que consideram o autismo como um espectro de variações no processamento neural, e não como uma condição dicotômica (Happé; Frith, 2020).

A SED, ao amplificar traços autísticos latentes, revela a necessidade de uma abordagem clínica integrada que contemple não apenas as manifestações ortopédicas e viscerais da síndrome, mas também as suas implicações neuropsicológicas e comportamentais.

Desorganização das Compensações Neurais em Contexto de Instabilidade Autonômica

A presença concomitante de disfunções autonômicas e fragilidades somáticas em pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) pode levar à desorganização de mecanismos neurais compensatórios que, em indivíduos neurodivergentes, atuam na regulação de traços comportamentais associados ao espectro autista. Esta desorganização é particularmente relevante no contexto da modulação GABAérgica, cuja instabilidade compromete a homeostase entre excitação e inibição nos circuitos corticais e subcorticais (Robertson et al., 2016; Chiarelli et al., 2021).

Em cérebros com predisposição neurofuncional atípica, a sobrecarga somatossensorial constante, provocada por disfunções viscerais, hipermobilidade articular, fadiga e dor crônica, tende a exaurir a capacidade de autoregulação dos sistemas neurais que sustentam a adaptação ambiental e a estabilidade emocional (Castori et al., 2015). Com o colapso das rotas de compensação, traços autísticos que antes eram subliminares ou compensados por plasticidade funcional tornam-se evidentes, alterando a dinâmica da interação social, da resposta ao estímulo sensorial e da organização comportamental (Happé; Frith, 2020).

A desorganização compensatória não implica em neurodegeneração estrutural, mas em uma perda funcional da integração entre sistemas neurais que normalmente operariam de forma adaptativa. Essa perda é potencializada por um ambiente interno instável, onde a sinalização aferente é irregular, o ritmo autonômico é errático e o limiar sensorial está constantemente modulado por disfunções periféricas. Este cenário encontra sustentação nas evidências sobre a conexão bidirecional entre cérebro e sistema nervoso entérico, também conhecido como eixo cérebro-intestino, cuja instabilidade pode desencadear alterações comportamentais e cognitivas (Furness, 2012).

Pacientes com SED frequentemente relatam intolerância ortostática, sudorese disfuncional, variações bruscas de temperatura corporal, hipersonia ou insônia fragmentada, além de ansiedade de curso prolongado (Ghibellini et al., 2015). Todos esses elementos apontam para a presença de um sistema nervoso autônomo hiperreativo e desregulado, que interfere diretamente nas funções cognitivas e afetivas superiores, intensificando a vulnerabilidade psicossomática.

Nesse sentido, a desorganização das compensações neurais em indivíduos com SED não deve ser interpretada como um evento isolado, mas como o resultado de uma arquitetura fisiológica que falha em sustentar a adaptação diante da convergência entre instabilidade visceral, fragilidade tecidual e desequilíbrio neuroquímico. A associação com o TEA, portanto, emerge como um fenômeno de confluência funcional, e não de simples coincidência diagnóstica.

Protocolo Terapêutico Integrado para Pacientes com SED e Traços do Espectro Autista

A complexidade da interação entre a Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) e o Transtorno do Espectro Autista (TEA) exige uma abordagem terapêutica multifocal, adaptada às instabilidades autonômicas, às vulnerabilidades neuroquímicas e às expressões clínicas amplificadas. O protocolo proposto considera

intervenções farmacológicas, nutricionais, comportamentais, psicoterapêuticas e genéticas de forma integrada e personalizada.

Intervenções Farmacológicas

O manejo farmacológico em indivíduos com SED e traços autísticos deve priorizar a modulação cuidadosa do sistema GABAérgico. Benzodiazepínicos e análogos de GABA devem ser utilizados com cautela, dado o risco de efeitos paradoxais, como hipersedação, disautonomia exacerbada e descompensação do eixo intestino-cérebro (Chiarelli et al., 2021). Flumazenil, um antagonista dos receptores GABA-A, mostrou benefício pontual em casos de hipersonia associada a SED, mas sua aplicação requer estrita individualização (Pepito et al., 2020).

A recomendação é iniciar com doses ultrabaixas, realizar ajustes progressivos e monitorar parâmetros autonômicos e gastrointestinais de forma rigorosa.

Intervenções Nutricionais

Intervenções nutricionais devem contemplar nutrientes que suportem a função GABAérgica e a homeostase autonômica. A suplementação de magnésio demonstrou capacidade de aumentar a atividade do GABA e reduzir a hiperexcitabilidade neuronal (Barbagallo; Dominguez, 2010). A vitamina B6 é cofator na síntese de GABA e sua deficiência está associada a maior risco de sintomas neuropsiquiátricos (Polavarapu et. Al, 2017).

Sugere-se dieta anti-inflamatória, rica em antioxidantes e fibras solúveis, visando a preservação da integridade do eixo intestino-cérebro e a redução da inflamação neurovisceral.

Intervenções Comportamentais

A reabilitação neurofuncional deve incluir programas de integração sensorial, focados na modulação da sobrecarga sensorial comum em SED e TEA (Coleman et al. 2023). Estratégias incluem ambientes com estímulos controlados, treino de reconhecimento interoceptivo e exercícios graduais de adaptação autonômica, como a terapia de exposição corporal gradual em contextos seguros.

Rotinas altamente estruturadas, com previsibilidade e baixa volatilidade ambiental, favorecem a estabilização autonômica e reduzem crises comportamentais.

Intervenções Psicoterapêuticas

As intervenções psicoterapêuticas devem ser adaptadas à especificidade da dupla condição. Terapias Cognitivo-Comportamentais (TCC) adaptadas para neurodivergência, bem como a Terapia de Aceitação e Compromisso (ACT), mostraram-se eficazes em reduzir ansiedade somatoforme e promover estratégias de enfrentamento emocional (YE et al., 2024).

A educação psicossomática sobre a interação entre corpo e mente é fundamental para o empoderamento do paciente e para o aumento da adesão terapêutica.

Intervenções Genéticas e Personalização Terapêutica

A realização de testes genéticos que investiguem polimorfismos associados à sinalização GABAérgica, à síntese de colágeno e à regulação autonômica é recomendada. Variantes no gene GABRA2, por exemplo, foram associadas à vulnerabilidade a distúrbios de ansiedade e podem impactar a resposta a moduladores GABAérgicos (Enoch, 2008).

A análise genômica personalizada permite selecionar estratégias terapêuticas mais compatíveis com o perfil bioquímico do paciente, reduzindo o risco de efeitos adversos e aumentando a eficácia do tratamento.

DISCUSSÃO

A análise integrada da literatura científica e dos dados clínicos disponíveis sugere que a Síndrome de Ehlers-Danlos (SED) pode atuar como um fator amplificador, desencadeador e expositor de traços autísticos subclínicos em indivíduos geneticamente predispostos. O substrato neuroquímico dessa interação é fortemente associado à disfunção do sistema GABAérgico, implicando em instabilidade autonômica, hipersensibilidade sensorial e desregulação emocional, aspectos comuns tanto ao espectro autista quanto às manifestações extrapulmonares da SED (Robertson et al., 2016; Chiarelli et al., 2021). A hipótese de que a desorganização das compensações neurais, secundária à disfunção autonômica e somática, contribui para a emergência fenotípica do TEA em pacientes com SED encontra sustentação teórica na literatura atual sobre a plasticidade cerebral e as conexões entre o eixo cérebro-intestino e a homeostase sensorial (Furness, 2012; Ghibellini et al., 2015). Tais evidências reforçam a necessidade de uma abordagem clínica que transcenda os modelos tradicionais de diagnóstico categorial,

privilegiando a análise dinâmica das interações entre fatores somáticos, neuroquímicos e comportamentais.

O protocolo terapêutico proposto, baseado em modulação farmacológica seletiva, suporte nutricional funcional, reabilitação neurofuncional sensorial, psicoterapia adaptada para neurodivergência e personalização genética, representa uma estratégia inovadora e alinhada aos princípios da medicina personalizada e da neuropsiquiatria evolutiva. Entretanto, a implementação desse protocolo em larga escala requer a validação de biomarcadores genéticos, neuroquímicos e autonômicos específicos, capazes de guiar a estratificação de risco e a individualização do tratamento.

As perspectivas futuras incluem:

- A realização de estudos longitudinais com coortes de pacientes com SED para investigar a prevalência de traços autísticos antes e após a descompensação autonômica.
- O desenvolvimento de painéis genéticos específicos que integrem variantes em genes do sistema GABAérgico, matriz extracelular e canais autonômicos.
- A validação clínica de protocolos de intervenção baseados na análise de polimorfismos genéticos e na avaliação funcional autonômica.
- A criação de diretrizes clínicas para o rastreamento sistemático de sintomas neuropsicológicos em pacientes diagnosticados com SED, mesmo em suas formas leves.

Por fim, a convergência entre neurociência, genética e prática clínica humanizada é o caminho mais promissor para compreender e tratar adequadamente as manifestações amplificadas do espectro autista em pacientes com Síndrome de Ehlers-Danlos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBAGALLO, Mario; DOMINGUEZ, Ligia J. Magnesium and aging. *Current Pharmaceutical Design*, v. 16, n. 7, p. 832-839, 2010. DOI: 10.2174/138161210790883679.
- GUERRIERI, V. et al. Pain in Ehlers-Danlos Syndrome: A non-diagnostic disabling symptom?. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, v. 11, n. 7, p. 936, 2023. DOI: 10.3390/healthcare11070936.
- CELLOT, Giacomo; CHERUBINI, Enrico. GABAergic signaling as therapeutic target for autism spectrum disorders. *Frontiers in Pediatrics*, v. 2, 2014. DOI: 10.3389/fped.2014.00070.



- COLEMAN, M. et al. Sensory profiling in classical Ehlers-Danlos syndrome: evidence from a case-control study reveals pain characteristics, sensory changes and impaired pain modulation. *Annals of the Rheumatic Diseases*, vol. 82, suppl. 1, 2023, p. 1273. DOI: 10.1136/annrheumdis-2023-eular.3622.
- POLAVARAPU, Aparna; HASBANI, Daphne. Neurological Complications of Nutritional Disease. *Seminars in Pediatric Neurology*, v. 24, n. 1, p. 70-80, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.spen.2016.12.002>
- GHIBELLINI, G.; BRANCATI, F.; CASTORI, M. Neurodevelopmental attributes of joint hypermobility syndrome/Ehlers-Danlos syndrome, hypermobility type: update and perspectives. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, v. 169, n. 1, p. 107-116, mar. 2015. DOI: 10.1002/ajmg.c.31424.
- ENOCH, Mary-Anne. The role of GABA(A) receptors in the development of alcoholism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, v. 90, n. 1, p. 95-104, 2008. DOI: 10.1016/j.pbb.2008.03.007.
- PEPITO, Donna Lea; MARKUN, Leslie; SAMPAT, Ajay. Flumazenil for the treatment of hypersomnolence and fatigue in a patient with Ehlers-Danlos syndrome with multiple cardiac comorbidities. *Sleep*, v. 43, suplemento 1, p. A466–A467, abr. 2020. DOI: 10.1093/sleep/zsaa056.
- FURNESS, John B. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, v. 9, p. 286-294, 2012. DOI: 10.1038/nrgastro.2012.32.
- HAPPÉ, Francesca; FRITH, Uta. Annual Research Review: Looking back to look forward – changes in the concept of autism and implications for future research. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, v. 61, n. 3, p. 218-232, 2020. DOI: 10.1111/jcpp.13176.
- YE, L.; LI, Y.; DENG, Q.; ZHAO, X.; ZHONG, L.; et al. Acceptance and commitment therapy for patients with chronic pain: A systematic review and meta-analysis on psychological outcomes and quality of life. *PLOS ONE*, v. 19, n. 6, e0301226, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301226>.
- ROBERTSON, Caroline E. et al. Reduced GABAergic action in the autistic brain. *Current Biology*, v. 26, n. 1, p. 80-85, 2016. DOI: 10.1016/j.cub.2015.11.019.