

## A Psicobiologia do Autismo – reflexão sobre promessas terapêuticas

*Sofia Nobre<sup>1</sup>, Juan José Maldonado Briegas<sup>2</sup>, Franco Lucchese<sup>3,4</sup>, Florencio Vicente Castro<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Universidade do Porto (Portugal); <sup>2</sup>Universidad de la Extremadura, Badajoz (España); <sup>3</sup>Sapienza Università di Roma; <sup>4</sup>Pain Comorbidity Science and Society, Fondazione CIRNA Onlus (Italia)

**Resumen.** Este estudo conta com a revisão sistemática de aproximadamente meia centena de artigos científicos sobre o autismo, permitindo-nos considerar muito ainda haver a desbravar nesta sensível matéria, como indica a literatura. Todavia reconhece-se a vital importância do sistema da oxitocina fundamentalmente e da vasopressina. Ressalvamos ainda o reforço do sucesso terapêutico verificado com terapias como musicoterapia, teatro e terapias de treino de emoções e de expressão de afectividade.

**Palabras clave:** Autismo, oxitocina, vasopressina, afecto, terapia.

### THE PSYCHOBIOLOGY OF AUTISM - A REFLECTION ON THERAPEUTIC PROMISES

**Abstract.** This study relies on the systematic review of approximately fifty scientific articles on autism, allowing us to consider still a lot to explore in this sensitive matter, as the literature indicates. However, the vital importance of the oxytocin system and vasopressin is fundamentally recognized. We also emphasize the reinforcement of the therapeutic success verified with therapies such as music therapy, theater and therapies of training of emotions and expression of affectivity.

**Key-words:** Autism, oxytocin, vasopressin, affection, therapy.

### LA PSICOBIOLOGIA DELL'AUTISMO – UNA RIFLESSIONE SULLE PROMESSE TERAPEUTICHE

**Riassunto.** Questo studio prende in considerazione una revisione sistematica di circa cinquanta articoli scientifici sull'autismo, permettendoci di considerare che ancora c'è molto da esplorare in questa materia, come indica la letteratura scientifica. Tuttavia, è importante riconoscere il ruolo fondamentale dei sistemi di ossitocina e vasopressina. Sottolineiamo inoltre il rafforzamento del successo terapeutico verificato con terapie quali la musicoterapia, il teatro, nonché il training emozionale e le terapie di espressione dell'affettività.

**Parole chiave:** Autismo, ossitocina, vasopressina, emozioni, terapia

### Considerações prévias

Vivemos numa época de grandes mudanças. O século XXI apresenta-se como um século de grandes transformações pelos inequívocos e grandes progressos da tecnologia e inerente globalização. Podendo ser considerado como um movimento democrático ou de

democratização do conhecimento e esforço por garantir a sua eficácia na exequibilidade de programas mais de promoção da saúde do que de protecção e prevenção da doença, privilegiando modelos de ensino que garantam igualdade de oportunidades ao maior número possível de sujeitos respeitando a sua idiossincrasia e/ou diferenças, contanto com uma vontade de ampli-

tude ou abrangência da adaptabilidade dos modelos adoptando mais estratégias de inclusão e inerentes técnicas de reforço e acolhimento da diferença, do que de exclusão ou punição.

Neste contexto pretendemos aportar maior conhecimento no que à Perturbação do Espectro Autista diz respeito, pretendendo assim contribuir para a eficácia dos modelos de inclusão na Educação, apresentando uma revisão da literatura sobre esta ainda enigmática perturbação.

### Determinantes Biológicos e Sociais

Sabemos que o comportamento social humano se desenvolve sob influência de factores genéticos, ambientais e culturais, como sublinham Skuse, D.H. & Gallagher, L. (1) e que a perturbação do espectro autista é neurodesenvolvimental e resulta de condicionamentos genéticos e ambientais Hadjikhani, N., (2).

Reflectindo sobre o eventual papel que, poderia representar no autismo, a oxitocina, vulgo hormona do amor e do instinto materno, e por conseguinte da empatia e competência social, surge-nos o artigo de Martin-Du Pan, R.C. (3) que nos explica que enquanto um octapeptídeo sintetizado no hipotálamo que estimula a produção do leite materno e as contracções uterinas, no cérebro esta hormona age como um neuropeptídeo, podendo inibir a actividade da amígdala envolvida na resposta ao medo, através do sistema gabaérgico, e também induzir o comportamento protector da mãe ao seu filho através do sistema dopaminérgico, a oxitocina desempenha assim um papel na confiança, empatia, generosidade, stress e sexualidade, estando portanto a ser clinicamente testada de forma a revelar o potencial benefício de administração a pacientes com autismo, depressão e fobia social.

Skuse & Gallagher (1) elucidam que a cognição social contempla a competência para compreender e responder adequadamente aos outros, bem como auto-conhecimento e teoria da mente, ou seja, a competência para pensar sobre as emoções e o comportamento na perspectiva da outra pessoa. É agora reconhecido o papel crucial dos neuropeptídeos oxitocina e vasopressina implicados nas diferenças individuais do comportamento parental, reconhecimento social e

comportamentos de afiliação. A cognição social é processada através dos circuitos da recompensa do sistema dopaminérgico. E são os processos da recompensa que constroem as relações sociais quer parentais quer de ligação a pares, e influenciam as interacções que requerem confiança, ou altruísmo. O impacto da regulação emocional no comportamento social, incluídos humor e ansiedade, são também mediados pelo sistema serotoninérgico, portanto alteração na actividade deste influencia a resposta emocional, incluindo sentimentos subjectivos, respostas fisiológicas, expressões emocionais, e a tendência para se empenhar numa acção é consequência deste estado emocional.

Green, J.J. & Hollander, E. (4) referem que a oxitocina é um nonapeptídeo (i.e., tem nove aminoácidos) sintetizada nos neurónios magnocelulares do núcleo paraventricular e no núcleo supraóptico do hipotálamo, e é libertada por intermédio dos terminais dos axónios da pituitária posterior, simultaneamente, via sistema periférico, em que está envolvida na produção do leite e facilitação da contracção uterina, e sistema central onde age enquanto neuromodulador conjuntamente com a vasopressina, peptídeo de semelhante estrutura. Atendendo a que o autismo é uma perturbação neurodesenvolvimental caracterizada por disfunção em três domínios: discurso e comunicação, comportamentos compulsivos e repetitivos com interesses restritos e défice social, a oxitocina e vasopressina têm um papel na etiologia do autismo, particularmente no défice social. Uma vez que a prevalência de perturbações sociais como o autismo e esquizofrenia é mais elevada e de grau mais severo nos homens do que nas mulheres, o que sugere poder tratar-se de alguma contribuição das hormonas sexuais, e tendo em conta o elevado grau de hereditariedade, Murakami et al (5), avaliaram a interacção social com expressão genética para dois neuropeptídeos a oxitocina e a vasopressina usando cobaias adultas, tendo observado correlação positiva entre a interacção social e receptores da oxitocina e vasopressina, as quais obtinham maior expressão, quanto maior a interacção social, apresentando correlação com o estrogénio, indicando que os sistemas da oxitocina e vasopressina são regulados pelos receptores do estrogénio.

Aiello & Whitaker-Azmitia (6) demonstraram que a expressão fenotípica das perturbações do espectro autista variam amplamente em severidade e

características, indicando que um número de factores etiológicos estejam envolvidos. Um resultado consistente é a incidência do autismo se verificar mais em meninos do que em meninas, e por conseguinte poder indicar que os comportamentos autistas são uma forma extrema de típico comportamento masculino (extremo macho), incluindo falta de empatia e défices da linguagem e um vulgo denominado comportamento sistematizado elevado, como atenção para o detalhe e colecção. Apontando assim para a possibilidade de que uma alteração durante a diferenciação sexual do cérebro, possa ocorrer no autismo. Durante a diferenciação sexual do cérebro, duas regiões cerebrais são muito dimórficas sexualmente – a amígdala e o hipotálamo. Veja também Guidetti et al. (44). Ambas implicadas na hipótese neuroendócrina do autismo, onde o equilíbrio entre oxitocina e cortisol pode contribuir para a perturbação. Pfaff, Rapin & Goldman (7) apontam dois factores de interacção primordiais para o desenvolvimento do autismo no sexo masculino: os efeitos moleculares da testosterona em combinação com o stress ambiental que os meninos possam experienciar no útero, no período neonatal ou durante os primeiros anos de vida. De facto, as meninas não só não têm altos níveis de testosterona que causam impacto na amígdala como estão protegidas pelas hormonas de estrogénio, oxitocina e receptores da oxitocina. Olza Fernández, Marín Gabriel, López Sánchez & Malalana Martínez (8) discutem o possível efeito da manipulação da oxitocina durante o período perinatal na etiologia do autismo, uma vez que o estudo dos processos neuro-hormonais e comportamentais e dos mecanismos neuronais envolvidos no desenvolvimento da vinculação entre mãe e bebé receberam imensa atenção nos últimos anos, tendo sido reconhecido o papel central da oxitocina na regulação do comportamento social, incluindo o comportamento sexual, vinculação mãe-bebé e reconhecimento e memória social, bem como a importância do alto nível plasmático da oxitocina atingido na circunstância de nascimento vaginal que foi relacionado com a presença de um período sensível que parece facilitar a inicial vinculação mãe-bebé.

Neste contexto, referindo Gurrieri & Neri (9) temos que as perturbações do espectro autista são de apresentação clínica complexa e de etiologia amplamente desconhecida, embora o papel preponderante

de factores genéticos colha grande aceitação e que os estudos identifiquem genes ou variações cuja alteração está associada ao autismo, ainda não se encontrou um factor específico responsável por um substancial número de casos, assim as alterações epigenéticas podem ter aqui um papel, como demonstrado pela ocorrência de autismo com condições genéticas causadas por mutações genéticas ou de regiões. Referem ainda o artigo de Gregory et al do mês anterior que reporta alterações genómicas e epigenéticas do gene responsável pela recepção da oxitocina (OXTR). O envolvimento deste gene foi equacionado quando “apagado” num paciente autista e na subsequente análise de um grupo de pacientes sem autismo mostrava não estar apagado. Estes resultados ilustram os dois maiores pontos do actual debate sobre a etiologia e patogénese do autismo: o papel da oxitocina, reconhecido pelo seu envolvimento na modelação do comportamento humano e o possível envolvimento em mecanismos epigenéticos.

A oxitocina, tal como também indicam Scantamburlo, G., Ansseau, M., Geenen, V. & Legros, JJ. (10), Kato et al (11) é da maior relevância no estudo da perturbação do espectro autista, sendo crucial atentar no seu papel, uma vez que é reconhecida como fundamental quer na interacção social quer na redução do stress, relacionada assim com o envolvimento social, sexual, com os laços mãe-criança, ansiedade, humor, controlo alimentar e memória e tal como reforçam Campbell et al (12), as variações no sistema de sinalização da oxitocina contribuem para a susceptibilidade da perturbação. Bethlehem, van Honk, Auyeung & Baron-Cohen (13) reforçam o papel do sistema da oxitocina, tendo em conta as suas projecções difusas pelo cérebro e interacções com outros sistemas tais como o dopaminérgico, afirmando que a oxitocina não só tem o papel de modular a actividade num conjunto específico de regiões cerebrais, mas também a conectividade funcional entre essas regiões. E Inoue et al (14) demonstraram que o sistema da oxitocina esta associado com o volume da amígdala, uma das regiões do cérebro com maior densidade de oxitocina, sublinhando que obter a sua medida, através de ressonância magnética, se revelara uma ferramenta de grande utilidade para avaliar a ligação complexa entre a oxitocina e a disfunção social no autismo.

Segundo Insel (15) a neurociência explora o complexo território da socialização entre percepção e

acção onde se insere o reconhecimento, valor e significado, sendo a oxitocina e também a vasopressina o caminho de exploração do “assunto obscuro” da neurociência do social e, portanto, importantes para a cognição social nomeadamente no que concerne os défices sociais do autismo. Também a dopamina, tal como ilustram Baskerville & Douglas (16), representa um papel preponderante enquanto um importante neuromodulador com abrangentes efeitos no sistema nervoso central (SNC), uma vez que a disrupção do sistema dopaminérgico pode causar profundos efeitos no humor e comportamento, e tal como é sabido, com implicações em várias perturbações comportamentais neuropsiquiátricas como o autismo, e a oxitocina emerge assim neste contexto, dado o notório défice social observado, enquanto influenciada pela alteração dos níveis da dopamina. A oxitocina deve, portanto, ser encarada como uma substância neuronal chave relacionada com os sistemas centrais da dopamina, o que sugere a existência de uma relação positiva dopamina/oxitocina no comportamento social e associada a perturbações como disfunção sexual, autismo, adição, anorexia/bulimia e depressão. Referem ainda que embora sejam necessários mais estudos para estabelecer a ligação dopamina/oxitocina nas perturbações humanas, os estudos com animais parecem indicar a existência de circuitos cerebrais em que as interações dopamina e oxitocina representam no mínimo, em parte, um papel de mediador dos comportamentos sócio-afiliativos, reconhecendo-se o seu potencial terapêutico na melhoria do humor e comportamentos sócio-afiliativos em pacientes com profundos défices sociais e/ou com dependência de drogas.

Tobin, V.A. et al (17) explicam que vários peptídeos quando libertados enquanto mensageiros químicos no cérebro têm influência poderosa em comportamentos complexos. Principalmente a oxitocina e vasopressina, que anteriormente entendidas enquanto hormonas cuja acção se resumia aos órgãos periféricos, é agora conhecida a sua libertação no cérebro onde desempenham um papel fundamental nos comportamentos sociais e em que nomeadamente os polimorfismos do receptor V1a da vasopressina foram associados ao autismo, e relativamente a esta dinâmica, o seu estudo com ratos reporta que ao bloquear as acções da vasopressina no bulbo olfactivo é comprometida a

habilidade de reconhecimento social e que agonistas e antagonistas da vasopressina podem modular o processamento de informação, indicando que a informação social é processada em parte pelo sistema intrínseco da vasopressina do sistema olfactivo.

Brang, D. & Ramachandran, V.S. (18) atendendo a que o autismo é uma perturbação caracterizada por um comprometimento social, défice na linguagem e empatia, e uma profunda incapacidade em adoptar o ponto de vista de outro – falha na construção de uma “teoria da mente” para interpretação de pensamentos e intenções dos outros, demonstraram que estes sintomas podem ser explicados em parte pela escassez dos neurónios-espelho, e em adição, a uma congénita aplasia/displasia do bulbo olfactivo e consequente redução dos receptores da vasopressina e oxitocina, podendo também dever-se a epilepsia no lobo temporal que afecte o recentemente descoberto terceiro sistema visual rico em neurónios-espelho da “empatia”, causando deficiências nestes e inerente perda de empatia e introspecção.

Odent, M. (19) testou a hipótese de que quando duas patologias partilham o mesmo período crítico de interacção gene-ambiente esperam-se mais semelhanças entre ambas em termos de perspectivas clínica e patofisiológica. Na sua pesquisa pelas palavras-chave “autismo” e “anorexia nervosa” (mas não bulimia nervosa) levou-a a estudos que sugeriam como crítico o período perinatal para ambas e várias equipas de investigação clínica enfatizaram a importância de traços autistas na anorexia nervosa, bem como défices no processamento da oxitocina em ambas. Os grupos autistas apresentavam um nível de oxitocina mais baixo no sangue do que os grupos normais, aumentando com a idade apenas no normal, e por outro lado também foi reportado que o nível de oxitocina no líquido cérebroespinal é menor nas mulheres anorécticas do que nas bulímicas ou no grupo de controlo, sugerindo que a anorexia nervosa pode ser considerada uma variação feminina do espectro autista, adiantando que uma interpretação plausível é que a exposição pré-natal a hormonas masculinas possa proteger a expressão da doença: meninas com um irmão gémeo apresentam menor risco de desenvolver anorexia, comparativamente ao grupo com irmã gémea e grupo de controlo. Ainda sublinha que o período perinatal parece ser crítico para todas as perturbações relacionadas com a capacidade de amar

(inclusivamente a si próprio), com a agressão (inclusivamente auto-destrutiva), ou com a sociabilidade. E formula que a grande questão, neste momento em que se aprende que a oxitocina sintética pode ter acção em toda a placenta, é se o período perinatal será crítico para a organização do sistema da oxitocina; por outro lado, no que concerne a génese dos tipos metabólicos, a vida pré-natal é que parece ser crítica.

Neuhaus, E., Beauchaine, T.P. & Bernier, R. (20) recordam que embora o autismo seja definido por défices nas três áreas do funcionamento (social, da comunicação e comportamental), comprometimento do interesse social e restrito repertório de comportamentos são centrais para o conhecimento desta perturbação. Pelo que uma melhor compreensão dos sistemas neurobiológicos do comportamento social pode ser útil para a prevenção, bem como para identificação e intervenção precoce. Entre os mecanismos mais promissores dos comportamentos sociais em défice no autismo encontram-se as redes neuronais que envolvem a amígdala, o sistema meso-cortical-límbico da dopamina e o sistema da oxitocina, particularmente os da recompensa.

Kurth, F. et al (21) referem que no autismo a interacção social está comprometida, há desvio no uso da linguagem, assim como padrões de comportamento restrito e estereotipado e que estas características são independentes da idade, Q.I. e género, tendo obtido neuroimagem de diminuída matéria cinzenta na região hipotalâmica que sintetiza as hormonas mais relevantes do comportamento, a oxitocina e vasopressina, concluindo dada a disfunção deste sistema que a oxitocina e neuropeptídeos relacionados devem ser objecto de maior investigação pelo potencial terapêutico revelado.

## Uma historia de Afecto e Ciência

Reflectindo sobre as implicações dos diversos sistemas neurobiológicos, quer da oxitocina e vasopressina, quer da dopamina e serotonina, no autismo, os quais nos exigem reflexão sobre a qualidade das relações de amor, nomeadamente a primeira e primária, a relação mãe-filho, recordamos ser crucial atender ao facto de que as neurociências contribuíram para trazer à luz os mecanismos envolvidos no amor.

E a respeito da neurologia do amor Collongues, N., Cretin, B., de Seze, J. & Blanc, F. (22) reconhecem-lhe um estado emocional complexo de difícil definição e que em consideração aos estudos antropológicos é possível distinguir neste sentimento três comportamentos distintos: luxúria, atracção por um parceiro específico e vinculação conjugal ou filial, em que e para cada qual, os recentes estudos identificaram redes neuronais específicas, apontando a relevância da vasopressina e oxitocina na escolha de parceiro e promoção da vinculação, ressaltando que patologias de vinculação como no autismo começam a ser identificadas.

E reflectindo sobre a necessidade de Bem-estar, essencial ao ser humano, e sobre a vulnerabilidade do autismo, pelos défices evidenciados no processamento emocional e social, derivado dos seus condicionalismos genéticos e ambientais, Ishak, W.W., Kahloon, M. & Fakhry, H. (23), num artigo de revisão da literatura, a respeito dos efeitos da oxitocina no bem-estar, obtiveram, através da pesquisa de artigos científicos de estudos com humanos, com a palavra-chave oxitocina, desde 1959 a 2009 na Medline, Pubmed, and PsychINFO, 287 artigos dos quais seleccionaram para este artigo 102. Referem o papel central da oxitocina no bem-estar e há muito implicada na ligação materna, comportamento sexual e comportamentos sociais, resultando ainda da sua investigação enquanto indutora de uma sensação generalizada de bem-estar, calma, promotora de interacção social, aumento da confiança e diminuição do medo, bem como alterações endócrinas e fisiológicas. Alguns efeitos são temporários e a sua libertação está associada com a indução de acções bioquímicas secundárias mediadoras de benefícios de longo termo como redução da pressão sanguínea, calma e comportamento de afiliação, está envolvida quer na causa como no benefício da interacção social, e a sua disfunção está associada a diminuição da qualidade de vida tal como observado no autismo, esquizofrenia e fobias sociais, representando assim um potencial papel na promoção do bem-estar interpessoal e individual e com aplicações especialmente nas perturbações caracterizadas por medo persistente, comportamentos repetitivos, confiança reduzida e evitamento de interacções sociais.

Durante décadas o autismo foi entendido enquanto fruto de vinculação não adequada, actualmente este

modelo volta a ser questionado, uma vez que a neurobiologia do autismo revela alterações nos sistemas que regulam os laços afectivos e sociais. Não há interacção social adequada, sem estado emocional equilibrado. A aprendizagem desenvolve-se em interacção com o meio. Sem adequada contenção, conteúdos elaborados, não obtemos uma mente que consiga pensar, como desenhou Bion (24), na sua Teoria do Pensamento, e sublinhava Klein (25) o papel fundamental da vinculação precoce para o desenvolvimento saudável do ser humano.

Kortesluoma, S. & Karlsson, H. (26) referem, em relação a este propósito, que a oxitocina tem sido reportada enquanto modulador do comportamento humano, em várias interacções sociais, das quais sublinham ser a ligação entre mãe e criança a primeira relação social, e por conseguinte fundamental, uma vez que a qualidade da vinculação pode afectar a sensibilidade do sistema de regulação do stress, através da modulação do desenvolvimento do sistema da oxitocina da criança, podendo afectar o comportamento social na idade adulta e ser um dos riscos ou um dos factores de resiliência para as perturbações mentais e doenças cardiovasculares. A oxitocina tem sido significativamente associada ao autismo e depressão onde estão significativamente comprometidas as competências sociais e de lidar com as actividades quotidianas da vida, pelo que se faz o alerta de urgir maior estudo sobre os efeitos da oxitocina na construção da vinculação mãe-bebé e desenvolvimento da criança.

### **Perspectivas terapêuticas**

Rossignol (27) procedeu a uma revisão sistemática da literatura sobre os tratamentos mais comuns e inovadores emergentes, para a perturbação do espectro autista, incluindo suplementos nutricionais, dietas, medicações e tratamentos não-biológicos, aos quais atribuíam um grau de recomendação, tendo em conta a qualidade e fidedignidade dos estudos e severidade dos efeitos adversos dos tratamentos e concluíram que os tratamentos mais promissores incluem a melatonina, antioxidantes, inibidores da acetilcolinesterase, naltrexona e musicoterapia.

Harony & Wagner (28) alertam para a potencialidade dos peptídeos da oxitocina e vasopressina para

o tratamento do autismo e Guastella et al (29) fornecem a primeira evidência de que a administração de oxitocina em spray nasal melhora o reconhecimento emocional de jovens (12-15 anos) com autismo. Ebs-tein, Knafo, Mankuta, Chew & Lai (30) reconhecem o contributo fundamental desses sistemas para a comunicação e comportamento social, assim como Meyer-Lindenberg, Domes, Kirsch & Heinrichs (31) os identificaram como alvos emergentes das abordagens terapêuticas, particularmente em combinação sinérgica com psicoterapia para perturbações mentais caracterizadas por disfunção social como as perturbações do autismo, ansiedade social, da personalidade borderline e esquizofrenia. Zink & Meyer-Lindenberg (32) corroboram o papel indelével da oxitocina e vasopressina na modulação dos comportamentos sociais associados às perturbações neuropsiquiátricas caracterizadas por disfunção social como o autismo.

Guastella et al (33) referem o potencial do spray nasal de oxitocina para tratamento de varias psicopatologias, incluindo o autismo e a esquizofrenia, pelo que providenciam um resumo dos factores que influenciam a administração do spray nasal, de forma a poderem contribuir pra o sucesso da terapia, bem como garantir e melhorar o rigor e consequente fidedignidade dos efeitos do spray nasal, uma vez que se encontram pouco descritos na literatura científica os processos de administração e emergem diferenças consoante os métodos adoptados. Chapman et al (34) sublinham a mais valia da administração intranasal de um amplo leque de hormonas, neuropeptídeos que inclui oxitocina comparativamente à oral ou intravenosa que não garantem benefício sem custo, por ser uma opção não invasiva com mínima exposição periférica, para tratamento de enfermidades que envolvam o sistema nervoso central como a obesidade, Alzheimer, Parkinson, Huntington, depressão, ansiedade, espectro autismo, convulsões, comportamentos adictivos, distúrbios alimentares e acidentes vasculares cerebrais. Kosaka et al (35) trouxeram à luz o primeiro caso de tratamento de uma menina de 16 anos com perturbação do espectro autista, através de administração de oxitocina spray nasal de longa duração, verificando melhoria na comunicação e interacção social sem efeitos adversos, reportando ainda um resultado de 69 para 7 na checklist de comportamentos aberrantes.

Miller et al (36) reconhecendo a necessidade de maior pesquisa sobre o papel e potencial terapêutico da oxitocina e vasopressina, e a escassa literatura sobre diferenças de gênero, estudaram uma amostra de pré e adolescentes do gênero masculino e feminino (N 75, 8-18 anos, 40 com autismo: 19 fem, 21 masc, 35 indivíduos com desenvolvimento típico: 16 fem, 19 masc), demonstrando existir relação entre os níveis da oxitocina e vasopressina e o comportamento repetitivo, social, linguagem e medidas de sintomas internalizados, reportando efeitos de gênero significativos: o gênero feminino mostrou níveis de oxitocina mais elevados enquanto o masculino significativamente mais elevados de vasopressina, os resultados reportaram ainda altos valores de oxitocina associados a maior ansiedade em toda a amostra do gênero feminino e melhor linguagem pragmática em todos os indivíduos da amostra, enquanto os níveis de vasopressina foram associados positivamente com comportamentos restritivos e repetitivos no gênero feminino com autismo e negativamente (não significativamente) associados no gênero masculino com autismo, desafiando assim os resultados da literatura de que níveis de oxitocina no plasma são mais baixos em indivíduos com autismo, sugerindo ainda que existem mecanismos de ação da oxitocina e vasopressina distintos e sexualmente dimórficos na ansiedade e comportamentos repetitivos.

Chadman, Guariglia & Yoo (37) desvelam que os sistemas do glutamato e da oxitocina proporcionam novas avenidas para o desenvolvimento de novos psicofármacos para o tratamento de perturbações como o autismo.

Bales & Perkeybile (38) associam os efeitos da experiência precoce ao sistema da oxitocina e Feldman (45) apresenta um modelo conceptual que detalha o processo de sincronia biocomportamental entre as respostas fisiológicas e comportamentais de vinculação durante o contacto social, sugerindo, através de uma abordagem etológica comportamental, que micro-níveis de comportamentos sociais nas modalidades visuais, vocais, afectivas e de toque estão dinamicamente integradas com os processos fisiológicos e de resposta hormonal para criar díades específicas de afiliação, indicando que o sistema de oxitocina providencia o substrato neuro-hormonal para as vinculações parental, romântica e filial e que os três protótipos de afiliação são expressos em constelações similares de comportamento social e que a oxitocina é estável ao longo do tempo e é mutuamente

influenciada entre parceiros. Refere ainda que os estudos revelam ligações entre os marcadores genéticos e periféricos da oxitocina com a parentalidade e memórias de cuidados parentais, entre a administração de oxitocina a pais e a prontidão fisiológica para o compromisso social das crianças, e entre os neuropeptídeos e a sincronia da resposta cerebral materna e paterna nas redes social-cognitiva e empática apoiando a hipótese de que a vinculação se desenvolve dentro de uma matriz de sintonia biológica e próxima sincronia comportamental, sugerindo assim implicações para o tratamento de perturbações sociais originadas na infância precoce, como o autismo, ou associadas a disrupção na vinculação precoce, como a depressão pós-parto ou abuso ou negligência da criança.

Weisman, Zagoory-Sharon & Feldman (39) sublinharam que a administração de oxitocina aumenta o comportamento afiliativo, incluindo confiança, empatia e reciprocidade social e demonstraram no seu estudo que a administração da oxitocina aos pais aumenta a vinculação pai-bebé, indicando não haver necessidade de administrar a droga às crianças. Naber et al (40) observaram os efeitos positivos da administração do spray intranasal de oxitocina a pais com filhos autistas, traduzido pela qualidade da relação parental, sensibilidade para brincar com a criança e resposta de diminuição dos comportamentos hostis da criança.

Barraza et al (41) referem o papel da oxitocina enquanto modulador do funcionamento do eixo HPA (hipotalâmico-pituitário-adrenal) e regulador de um leque de processos sociais e que os estudos clínicos sobre administração intranasal de oxitocina para o tratamento de sintomas que emergem de um numero significativo de perturbações incluem perturbações como o autismo, esquizofrenia e depressão, sendo baseados em tratamentos de dose única de oxitocina em jovens adultos, pelo que procederam a administração de oxitocina durante 10 dias, com uma amostra de adultos mais velhos, para examinar o seu impacto na saúde e bem-estar psicológico, resultando não se observar mudanças de humor ou estados cardiovasculares durante os 10 dias e tendo-se verificado aumento de gratidão e diminuição desta no grupo de controle (administração de placebo), assim como se verificou na amostra menor fadiga e não se observou declínio da função física comparativamente ao grupo de controlo, o que é indicador da sua potencialidade terapêutica.

Para além dos benefícios terapêuticos de administração de oxitocina para perturbações do espectro autista enunciados por Gurrieri & Neri (9), Scantamburlo, Ansseau, Geenen & Legros (10), Hadjikhani (2), Baskerville & Douglas (16), Odent (19), Ishak, Kahloon & Fakhry (23), Martin-Du Pan (3) e Yamasue et al (42), também Zhang et al (43) apontam a acupuntura como via terapêutica privilegiada para o autismo, uma vez que aumenta os níveis de vasopressina e oxitocina cerebrais, e no seu estudo observaram melhorias significativas dos sintomas gerais da perturbação, no controlo da resposta emocional, medo ou ansiedade e Corbett, B.A. et al (46) indicam o Teatro como potencial ferramenta de intervenção psicoterapêutica, na perturbação do espectro autista, resultando melhoria no funcionamento sócio-emocional, diminuição do stress, melhoria na identificação facial e na capacidade de teoria da mente, sublinhando ainda os benefícios de Modelação por pares e por intermédio do vídeo.

## O respeito pelo Autista

Sabemos que o ser humano enquanto ser idiossincraticamente social, aprende e desenvolve-se na interação com o meio, mediante o equipamento genético e adquirido de que dispõem e vai dispondo, ou seja, do seu processamento emocional e cognitivo, mediante as competências inatas e aprendidas ao longo da vida, tendo em conta os seus estados disposicionais e situacionais e capacidade de elaboração.

Daí considerarmos, e após este estudo de revisão sobre a neurobiologia do autismo, e sabendo que o ser humano se desenvolve consoante o treino que lhe é proporcionado ou os estímulos que se dispõe receber

ou lhe são disponibilizados, que o modelo de intervenção a adoptar deve providenciar os estímulos, a aprendizagem, o treino que assegure o amor, a afectividade e inerente confiança e segurança, essencial ao desenvolvimento, ou seja que privilegie a interação emocional e afectiva para que resulte uma mente que possa pensar, tomar decisões, enfrentar as condições de vida e possa enfim sentir bem-estar, prazer, essencial a uma vida saudável, feliz e sobretudo merecida.

Porque todos, com as suas diferenças ou semelhanças merecem uma vida feliz, merecem o nosso respeito pelas suas vulnerabilidades e resiliência, e se nem todos adquirimos competências para a garantir, devemos fazer por proporcionar e garantir o direito à vida e não somente à sobrevivência. Viver não é sinónimo de sobreviver. Respeitar a Vida passa por saber e ensinar a viver. Aprendamos e ensinemos a viver. Fomentemos a gratidão, vivamos com um mundo emocional mais rico, caminhemos para esse enriquecimento, construindo relações próximas e afectivas, que são fonte de energia e de re-energização quando a adversidade se nos depara. Pois à luz do que aprendemos com o autismo e seus défices sociais, pudemos constatar vias terapêuticas através da regulação dos sistemas da oxitocina fundamentalmente e da vasopressina, maestros na regulação das emoções de vinculação e fundamentais na construção da relação parental, determinantes para as relações sociais e afectivas das nossas crianças e decisivas na construção de confiança, empatia e reciprocidade social, pilares do desenvolvimento de resiliência e inerente satisfação com a vida ou percepção de bem-estar.

Para referências de diagnóstico clínico, foi feita referência a: American Psychological Association (2002). DSM-IV-TR (4ª ed.). Lisboa: Climepsi Editores.

### Tabla de resumo

Tratamentos	26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40
Papel neurodesenvolvimental e resulta de condicionalismos genéticos e ambientais	1, 2, 8, 9, 19, 45
Papel da oxitocina, vasopressina, dopamina	3, 4, 5, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 41
Incidência do autismo entre meninos e meninas, diferenças na morfologia cerebral	6, 7, 44, 36
Habilidades sociais, comunicação	1, 15, 18, 20, 21, 35
Desenvolvimento saudável do ser humano	24, 25
Aspectos emocionais relacionais	22, 23
Agopuntura, musicoterapia, teatro	42, 43, 46



## Bibliografia

1. Skuse, D.H. & Gallagher, L. (2011). Genetic influences on social cognition. *Pediatr Res* 69 (5 Pt 2) : 85R-91R
2. Hadjikhani, N. (2010). Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link?. *Medical Hypotheses* 74(5):880-3.
3. Martin-Du Pan, R.C. (2012). Oxytocin: the hormone of love, trust and social bond. Clinical use in autism and social phobia. *Rev Med Suisse* 8:627-30.
4. Green, J.J. & Hollander, E. (2010). Autism and oxytocin: new developments in translational approaches to therapeutics. *Neurotherapeutics* 7(3):250-7.
5. Murakami, G., Hunter, R.G., Fontaine, C., Ribeiro, A. & Pfaff, D. (2011). Relationships among estrogen receptor, oxytocin and vasopressin gene expression and social interaction in male mice. *Eur J Neurosci* 34(3):469-77.
6. Aiello, T.P. & Whitaker-Azmitia, P.M. (2011). Sexual differentiation and the neuroendocrine hypothesis of autism. *Anat Rec (Hoboken)* 294(10):1663-70.
7. Pfaff, D.W., Rapin, I. & Goldman, S. (2011). Male predominance in autism: neuroendocrine influences on arousal and social anxiety. *Autism Res.* 4(3):163-76.
8. Olza Fernández I, Marín Gabriel MA, López Sánchez F, Malalana Martínez AM. (2011). Oxytocin and autism: a hypothesis to research. Can perinatal oxytocinergic manipulation facilitate autism?. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 4(1):38-41.
9. Gurrieri, F. & Neri, G. (2009). Defective oxytocin function: a clue to understanding the cause of autism?. *BMC Medicine* 7:63.
10. Scantamburlo, G., Ansseau, M., Geenen, V. & Legros, J.J. (2009). Oxytocin: From milk ejection to maladaptation in stress response and psychiatric disorders. A psychoneuroendocrine perspective. *Ann Endocrinol* 70(6):449-54.
11. Kato N, Yamasue H, Watanabe K, Jinde S & Sadamatsu M. (2010). Autism spectrum disorders--recent advances in the research on the impairment in social communication. *Brain Nerve.* 62(9):975-86.
12. Campbell, D.B., Datta, D., Jones, S.T., Batey, Lee E., Sutcliffe, J.S., Hammock, E.A. & Levitt, P. (2011). Association of oxytocin receptor (OXTR) gene variants with multiple phenotype domains of autism spectrum disorder. *J Neurodev Disord.* 3(2):101-12.
13. Bethlehem RA, van Honk J, Auyeung B, Baron-Cohen S. (2012). Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies. *Psychoneuroendocrinology pii: S0306-4530(12)00346-0. doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.10.011.*
14. Inoue H, Yamasue H, Tochigi M, Abe O, Liu X, Kawamura Y, Takei K, Suga M, Yamada H, Rogers MA, Aoki S, Sasaki T, Kasai K. (2010). Association between the oxytocin receptor gene and amygdalar volume in healthy adults. *Biol Psychiatry.* 68(11):1066-72.
15. Insel, T.R. (2010). The challenge of translation in social neuroscience: a review of oxytocin, vasopressin, and affiliative behavior. *Neuron* 65(6):768-79.
16. Baskerville, T.A. & Douglas, A.J. (2010). Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors: potential contributions to behavioral disorders. *CNS Neurosci Ther* 16(3):e92-123.
17. Tobin, V.A., Hashimoto, H., Wacker, D.W., Takayana-gi, Y., Langnaese, K., Caquineau, C., Noack, J., Landgraf, R., Onaka, T., Leng, G., Meddle, S.L., Engelmann, M. & Ludwig, M. (2010). An intrinsic vasopressin system in the olfactory bulb is involved in social recognition. *Nature* 464(7287):413-7.
18. Brang, D. & Ramachandran, V.S. (2010). Olfactory bulb dysgenesis, mirror neuron system dysfunction, and autonomic dysregulation as the neural basis for autism. *Med Hypotheses* 74(5):919-21.
19. Odent, M. (2010). Autism and anorexia nervosa: Two facets of the same disease?. *Med Hypotheses* 75(1):79-81.
20. Neuhaus, E., Beauchaine, T.P. & Bernier, R. (2010). Neurobiological correlates of social functioning in autism. *Clin Psychol Rev* 30(6):733-48.
21. Kurth, F., Narr, K.L., Woods, R.P., O'Neill, J., Alger, J.R., Caplan, R., McCracken, J.T., Toga, A.W. & Levitt, J.G. (2011). Diminished gray matter within the hypothalamus in autism disorder: a potential link to hormonal effects?. *Biol Psychiatry* 70(3):278-82.
22. Collongues, N., Cretin, B., de Seze, J. & Blanc, F. (2011). Love and neurology. *Rev Neurol* 167(2):105-13.
23. Ishak, W.W., Kahloon, M. & Fakhry, H. (2011). Oxytocin role in enhancing well-being: a literature review. *J Affect Disord* 130 :1-9.
24. Bion, W.R. (1975). *Second Thoughts*. London: Heinemann.
25. Klein, Melanie (Eds.) (1975). *Notes on some schizoid mechanisms*. Vol 3. London: Hogarth Press. (Obra original publicada em 1946)
26. Kortessluoma, S. & Karlsson, H. (2011). Oxytocin, a neuropeptide regulating affection and social behavior. *Duodecim* 127(9):911-8.
27. Rossignol DA. (2009). Novel and emerging treatments for autism spectrum disorders: a systematic review. *Ann Clin Psychiatry* 21(4):213-36.
28. Harony H, Wagner S. (2010). The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: potential role in autism spectrum disorder. *Neurosignals.* 18(2):82-97.
29. Guastella AJ, Einfeld SL, Gray KM, Rinehart NJ, Tonge BJ, Lambert TJ, Hickie IB. (2010). Intranasal oxytocin improves emotion recognition for youth with autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry.* ;67(7):692-4.
30. Ebstein RP, Knafo A, Mankuta D, Chew SH, Lai PS. (2012). The contributions of oxytocin and vasopressin pathway genes to human behavior. *Horm Behav.* 61(3):359-79.
31. Meyer-Lindenberg A, Domes G, Kirsch P, Heinrichs M. (2011). Oxytocin and vasopressin in the human brain: social neuropeptides for translational medicine. *Nat Rev Neurosci.* 12(9):524-38.
32. Zink CF, Meyer-Lindenberg A. (2012). Human neuroimaging of oxytocin and vasopressin in social cognition. *Horm*

- Behav. 61(3):400-9.
33. Guastella AJ, Hickie IB, McGuinness MM, Otis M, Woods EA, Disinger HM, Chan HK, Chen TF, Banati RB. (2012) Recommendations for the standardisation of oxytocin nasal administration and guidelines for its reporting in human research. *Psychoneuroendocrinology* doi: 10.1016/j.psyneuen.2012.11.019.
  34. Chapman CD, Frey WH 2nd, Craft S, Danielyan L, Hallschmid M, Schiöth HB, Benedict C. (2012). Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *Pharm Res.*
  35. Kosaka H, Munesue T, Ishitobi M, Asano M, Omori M, Sato M, Tomoda A, Wada Y. (2012). Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder. *BMC Psychiatry.* 12:110.
  36. Miller M, Bales KL, Taylor SL, Yoon J, Hostetler CM, Carter CS, Solomon M. (2013). Oxytocin and Vasopressin in Children and Adolescents With Autism Spectrum Disorders: Sex Differences and Associations With Symptoms. *Autism Res* doi: 10.1002/aur.1270.
  37. Chadman KK1, Guariglia SR, Yoo JH. (2012) New directions in the treatment of autism spectrum disorders from animal model research. *Expert Opin Drug Discov.* 2012 May;7(5):407-16.
  38. Bales KL, Perkeybile AM. (2012). Developmental experiences and the oxytocin receptor system. *Horm Behav.* 61(3):313-9.
  39. Weisman O, Zagoory-Sharon O, Feldman R. (2012). Oxytocin administration to parent enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement. *Biol Psychiatry*72(12):982-9.
  40. Naber FB, Poslowsky IE, van Ijzendoorn MH, van Engeland H, Bakermans-Kranenburg MJ. (2013) *J Autism Dev Disord.* 43(1):224-9.
  41. Barraza JA, Grewal NS, Ropacki S, Perez P, Gonzalez A, Zak PJ. (2013). Effects of a 10-Day Oxytocin Trial in Older Adults on Health and Well-Being. *Exp Clin Psychopharmacol*
  42. Yamasue H, Yee JR, Hurlemann R, Rilling JK, Chen FS, Meyer-Lindenberg A, Tost H. (2012). Integrative approaches utilizing oxytocin to enhance prosocial behavior: from animal and human social behavior to autistic social dysfunction. *J Neurosci.* 32(41):14109-17.
  43. Zhang R, Jia MX, Zhang JS, Xu XJ, Shou XJ, Zhang XT, Li L, Li N, Han SP, Han JS. (2012) Transcutaneous electrical acupoint stimulation in children with autism and its impact on plasma levels of arginine-vasopressin and oxytocin: a prospective single-blinded controlled study. *Res Dev Disabil.* 33(4):1136-46.
  44. Guidetti V, Lucchese F, Bellini B. (2012). Is the migrainous female brain different? Some new evidence.. *Brain*, vol. 135, p. 2311-2313.
  45. Feldman R. (2012). Oxytocin and social affiliation in humans. *Horm Behav.* 61(3):380-91.
  46. Corbett, B.A., Gunther, J.R., Comins, D., Price, J., Ryan, N., Simon, D., Schupp, C.W. & Rios, T. (2011). Brief report: theatre as therapy for children with autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord* 41(4):505-11.