

Daniella de França Menezes

Oxitocina: Uma esperança para a integração dos autistas

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pela Professora Doutora Leonor Martins Almeida e apresentada à
Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Daniella de França Menezes, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009008919, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 11 de Julho de 2014

(Daniella de França Menezes)

A Tutora

(Professora Doutora Leonor Martins Almeida)

A Aluna

(Daniella de França Menezes)

Resumo

As Perturbações do Espectro do Autismo (PEA) são distúrbios do desenvolvimento de foro neurológico, que se caracterizam por défices na interacção social, dificuldades na comunicação, comportamento repetitivo e interesse restrito, demonstrando grande variedade de manifestações e gravidade. Estas perturbações incluem o Autismo, a Síndrome de Asperger e a Perturbação Global do Desenvolvimento sem Outra Especificação. Actualmente, não existe nenhum tratamento para o Autismo que actue a nível da interacção social, com a agravante das causas não estarem esclareci, nem haver diagnóstico laboratorial. A oxitocina é um neuropeptídeo, conhecido pelo seu efeito periférico de estimular as contracções uterinas e a libertação de leite materno, que começa a ganhar enorme relevância como “hormona do amor”, com efeito central responsável pelo comportamento social, emoção, comunicação e ansiedade. Os estudos realizados comprovam que a oxitocina pode desempenhar um papel na etiologia do Autismo e que uma administração única de oxitocina intranasal é capaz de melhorar a função social. Assim, a oxitocina pode representar um potencial tratamento para as Perturbações do Espectro do Autismo com alvo nos principais défices.

Abstract

The Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopment disorder characterized by abnormalities in speech and communication, impaired social functioning, repetitive behaviors and restricted interests. ASD includes Autism, Asperger Syndrome and Pervasive Developmental Disorder with no Other Specification (PDD-NOS), with the same core symptom domains, but differing in the specific symptoms and in their severity. There is no actual treatment for the social deficits of Autism, and the etiology is unknown. Oxytocin is a neuropeptide, known for its peripheral effects on facilitating uterine contractions and milk let-down, however, it is starting to show a role as the “love hormone” due to its central effects as a modulator of social behavior, emotion, communication and anxiety. Extensive data from several studies suggest that oxytocin may play a role in the etiology of Autism and that a single intranasal administration of oxytocin enhances social function. Thus, oxytocin may become a potential treatment targeting the core deficits of Autism Spectrum Disorder.

Índice

1.	Lista de abreviaturas	2
2.	Introdução.....	3
3.	Autismo.....	4
3.1.	Contextualização histórica.....	4
3.2.	Diagnóstico.....	5
3.3.	Manifestações clínicas.....	7
3.4.	Co-morbilidades.....	9
3.5.	Epidemiologia	10
3.6.	Limitações do estudo do Autismo	11
3.7.	Etiologia.....	11
3.7.1	Teoria genética.....	12
3.7.2	Teoria neurológica	13
3.7.3	Teoria neuroquímica.....	13
3.7.4	Teoria ambiental	14
3.7.5	Teoria imunológica.....	14
4.	Oxitocina.....	15
4.1.	Sistema oxitocinérgico.....	15
4.2.	A deficiência do sistema oxitocinérgico como possível causa do Autismo	16
4.2.1	Teores plasmáticos de oxitocina mais baixos	17
4.2.2	Teores plasmáticos aumentados do precursor da oxitocina.....	17
4.2.3	Alterações no gene do receptor da oxitocina	17
4.2.4	Activação da amígdala cerebral.....	18
5.	Tratamento do Autismo	19
5.1.	Administração intranasal da oxitocina.....	19
5.1.1	Mecanismo intranasal.....	21
5.2.	Vantagens da administração intranasal	22
5.3.	Outros tratamentos	23
6.	Conclusão.....	24
7.	Bibliografia	25
8.	Anexo.....	27
8.1.	Classificação da Perturbação do Espectro do Autismo segundo a DSM-V	27

I. Lista de abreviaturas

ASD – *Autism Spectrum Disorder* (Perturbação do Espectro do Autismo)

QI – Quociente de Inteligência

DSM – *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders* (Manual de Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais)

ICD – *International Classification of Disease* (Classificação Internacional de Doenças)

PEA – Perturbação do Espectro do Autismo

PDD-NOS – *Pervasive Developmental Disorder – No Other Specification* (Perturbação Global do Desenvolvimento sem outra especificação)

SNC – Sistema Nervoso Central

U.I. – Unidades Internacionais

2. Introdução

“As crianças autistas têm sim um fascínio que reside em parte no sentimento de que dentro delas quem sabe onde, deve haver uma chave que abrirá o tesouro escondido. O investigador hábil encontrará de facto um tesouro (...) mas este tesouro será cada dia de trabalho e o humanismo que pomos nele, nem sempre ouro! Em resposta à nossa dedicação, estas crianças podem dar-nos a chave para a linguagem humana, que é a chave para a própria humanidade.” John Wing (1976), traduzido e adaptado por Melo (1998).

O Autismo é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que vem sendo estudado já há quase 100 anos, mas sobre o qual permanecem ainda muitas questões e divergências. No entanto, actualmente já se sabe que pertence a um espectro de perturbações caracterizadas por problemas de interacção social e por comportamento estereotipado, sendo variável a gravidade com que se manifestam, mas em que o Autismo é a forma mais grave destas perturbações.

É desconhecida a etiologia e a fisiopatologia que determinam os diferentes fenótipos de Autismo, o que limita o diagnóstico, sendo este feito apenas através da observação das manifestações clínicas. Devido à complexidade desta doença, à heterogeneidade, e limitações no seu estudo, existe apenas tratamento para os sintomas que se manifestam e para os problemas associados. No entanto, não há nenhum tratamento farmacológico para as dificuldades na interacção social. Tendo em conta as dificuldades que os autistas enfrentam na integração na sociedade, é importante um tratamento que tenha acção a nível da função social, de modo a facilitar o seu quotidiano e não os impeça de alcançar objectivos comuns, como frequentar a universidade, ter sucesso no trabalho e formar uma família.

Muitos têm sido os estudos e investigações que abordam o Autismo com o objectivo de entendê-lo e encontrar uma cura. Este distúrbio apresenta um grande peso na sociedade e só em Portugal, 1 em cada 1000 crianças apresenta alguma forma desta perturbação.

Com este trabalho pretendo elucidar algumas causas que podem estar associadas ao desenvolvimento do Autismo e avaliar a oxitocina como potencial fármaco capaz de melhorar a interacção social, forma de comunicar e o seu comportamento, exibindo uma esperança para o tratamento do Autismo.

3. Autismo

3.1. Contextualização histórica

A palavra “autismo” deriva do grego “autos” que significa próprio e “ismo” que significa orientação, o que traduz “voltar-se para si mesmo”. Este termo foi utilizado pela primeira vez por Eugen Bleuler, em 1911, para referir um sintoma da esquizofrenia. Em 1943, o psicólogo norte-americano Leo Kanner estudou com mais atenção 11 crianças diagnosticadas com esquizofrenia e observou nelas o autismo como característica em comum, passando a designá-lo como “autismo infantil”, diferenciando-o da esquizofrenia. Kanner não acreditava no envolvimento de atraso mental, visto que as crianças pareciam ser inteligentes e obtinham bons resultados no teste de Quociente de Inteligência (QI).¹ Em 1944, Hans Asperger fez a primeira apresentação desta perturbação à comunidade científica através de um artigo que se intitulava de “*Die Autistischen Psychopathen im Kindesalter*”. Embora, tanto Kanner como Asperger acreditassem num isolamento social e em dificuldades no desenvolvimento, Asperger observou em algumas crianças um QI superior ao normal e sem atraso na linguagem, não sendo coincidente com a teoria inicial de Kanner. Ao longo do tempo, o significado e o conceito do termo autismo foi sofrendo alterações, apesar da limitação da função social ser um fenómeno constante desde a primeira vez que foi descrita.

Em 1979, Lorna Wing constatou que o défice social seria o núcleo de um espectro de perturbações de desenvolvimento, designado de Espectro do Autismo, que apresentavam grande variedade de manifestações clínicas. Verificou ainda que esse espectro exibia 3 áreas afectadas em comum, ilustradas na Figura 1, com o nome de Tríade Sintomática, nomeadamente défice na comunicação social, na interacção social e na imaginação social.¹



Figura 1 – Tríade sintomática proposta por Lorna Wing, em que núcleo do Espectro de Autismo é o défice social.

O Autismo foi considerado um distúrbio mental, em 1980, pela terceira edição do manual psiquiátrico *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-III), publicado pela Associação Psiquiátrica Americana. Segundo esse manual, o Autismo é um subtipo de Perturbações Globais de Desenvolvimento. Em 1994, foi publicado a quarta edição do manual, a DSM-IV, que expandiu o número de subtipos de Perturbações Globais do Desenvolvimento para cinco, incluindo então, o Autismo, Síndrome de Asperger, Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação do inglês *Pervasive Developmental Disorder with no other specification* (PDD-NOS), Síndrome de Rett e Perturbação desintegrativa da segunda infância.² Estas perturbações eram caracterizadas por déficit social, dificuldades na comunicação e comportamento restrito e repetitivo. Na última edição do manual, lançada em Maio de 2013, designada de DSM-V, surgiram as maiores alterações conceituais, onde foi substituído o termo de Perturbação Global do Desenvolvimento por Perturbação do Espectro do Autismo, designação que passa a incluir apenas o Autismo, a Síndrome de Asperger e a Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS).³

3.2. Diagnóstico

Actualmente, o Autismo é reconhecido como um distúrbio do desenvolvimento, complexo, crónico e que quase nunca é igual em dois indivíduos.

Os critérios comportamentais apresentados no DSM-V (*Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders*, 5ª edição, publicada a 18 de Maio de 2013) são os critérios utilizados actualmente para a realização do diagnóstico.² O mesmo é realizado por volta dos 3 anos de idade, embora as características clínicas se possam manifestar mais cedo. O diagnóstico é clínico e baseia-se na observação do comportamento e na entrevista clínica. Um diagnóstico adequado depende do conhecimento e experiência do clínico, uma vez que não existem biomarcadores nem métodos específicos de identificação das Perturbações do Espectro do Autismo. Este tipo de diagnóstico tem a vantagem de englobar as diversas variantes do espectro do Autismo e de não depender da sua etiologia.

Actualmente, não existe um diagnóstico para cada subtipo, uma vez que inclui-se o Autismo, a Síndrome de Asperger e a Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação num único diagnóstico, de Perturbação do Espectro do Autismo (Tabela 1). Esta alteração foi feita de modo a facilitar o diagnóstico, pois torna-se mais difícil diagnosticar individualmente cada subtipo do que o do espectro. Outra razão para a alteração baseia-se

na descoberta da mutação genética envolvida na etiologia da Síndrome de Rett, tornando-a num distúrbio isolado de causa conhecida.³

A versão anterior do Manual de Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais (DSM-IV) caracterizava as Perturbações Globais do Desenvolvimento por apresentar 3 sintomas principais em comum, nomeadamente, défice social, défice na comunicação e um comportamento restrito e repetitivo. Na realidade, é difícil separar as dificuldades de comunicação dos défices sociais, uma vez que estas duas áreas se sobrepõem. A nova versão do manual psiquiátrico, a DSM-V, não inclui o atraso na linguagem como um critério de diagnóstico, já que este pode ocorrer por várias razões e por não ser consistente em todo o espectro do autismo, particularmente na Síndrome de Asperger. Embora o diagnóstico do Autismo tenha mudado, as características clínicas principais permanecem as mesmas, variando no grau com que são exibidos. As pessoas que já tenham sido diagnosticadas através da DSM-IV com Autismo, Síndrome de Asperger ou Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação, não necessitam de nova avaliação, passando o distúrbio a ser classificado como Perturbação do Espectro do Autismo.^{2,3}

Tabela 1 – Classificação, categorias do diagnóstico e sintomas das perturbações associadas ao Autismo, de acordo com os Manuais de Diagnóstico e Estatístico de Doenças Mentais, DSM-IV e DSM-V.

	DSM-IV	DSM-V
Classificação do diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Perturbação Global do Desenvolvimento 	<ul style="list-style-type: none"> • Perturbação do Espectro do Autismo
Número de categorias do diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> • Autismo • Síndrome de Asperger • Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação • Síndrome de Rett • Perturbação desintegrativa da segunda infância 	<ul style="list-style-type: none"> • Perturbação do Espectro de Autismo (que inclui Autismo, Síndrome de Asperger e Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação)
Sintomas em comum	<ul style="list-style-type: none"> • Défice social • Défice de comunicação • Comportamento restrito e repetido 	<ul style="list-style-type: none"> • Défice social e de comunicação • Comportamento restrito e repetido

O ICD-10 (*International Classification of Disease – 10ª edição*) é também um manual de diagnóstico, assegurado pela Organização Mundial de Saúde. Em 1994, tornou-se o manual de classificação internacional mais utilizado com novos critérios de diagnóstico de Autismo.

No entanto, o ICD-10, actualmente, caiu em desuso, por não estar actualizado. Existe uma grande relação entre os manuais de diagnóstico psiquiátricos DSM-IV e o ICD-10, uma vez que os dois conjuntos de critérios identificam os mesmos indivíduos, logo, uma criança à qual seja diagnosticada Autismo tendo como base a DSM-IV, dificilmente não o é diagnosticado com base no ICD-10. A grande diferença é que o ICD-10 classifica o autismo como autismo infantil.⁴

3.3. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas desenvolvem-se precocemente e surgem, em geral, até aos 3 anos, embora certos comportamentos apenas sejam notados quando comparados com outras crianças da mesma idade. Na maioria das crianças com Autismo, os sintomas desenvolvem-se progressivamente.⁵

Normalmente, os sinais de alerta começam a surgir entre os 18 e 24 meses de idade, tais como, a indiferença pelas pessoas e ambiente e os problemas de alimentação e sono. Porém, existem casos de desenvolvimento normal até aos 2-3 anos seguido de regressão do desenvolvimento, deixando de falar e de interagir com os outros e revelando-se distante e pouco comunicativo. Ao atingir os 5 anos de idade, tornam-se mais evidentes os problemas de interacção social e de interesse.

As Perturbações do Espectro do Autismo são caracterizadas por apresentar défice social e alterações no comportamento, com manifestações clínicas heterogéneas e com sintomas de gravidade variável. Os sinais de alerta da dificuldade na interacção social e na comunicação podem ser detectados antes do atraso na linguagem, caso este exista, sendo caracterizados pela dificuldade em manter conversas, pelo défice da comunicação não-verbal utilizada para interagir, imaginação restrita, linguagem estereotipada e repetida, pouca expressão de emoção e dificuldade em se expressar (Tabela 2). Esta mesma tabela indica os sinais de alerta da alteração no comportamento, sendo estereotipado e repetitivo, com interesse restrito e apego exagerado a certos objectos.^{1,3,4,5} As alterações no comportamento podem não surgir ao mesmo tempo do que as alterações na função social e capacidade de comunicar, manifestando-se por volta dos 4-5 anos de idade. Algumas crianças podem manifestar-se através de problemas de comportamento, como agressão, auto-agressão (bater com a cabeça, arranhar, morder, puxar o cabelo) ou birras.⁶

Tabela 2 – Alguns sinais e sintomas das Perturbações do Espectro do Autismo.

Défice na interação social e comunicação	Comportamento restrito e repetitivo
<ul style="list-style-type: none"> • Não responde ao nome • Evita manter contacto visual • Olhar vago e distante com fixação sobre um ponto preciso • Prefere brincar sozinho • Não partilha interesses com os outros • Sem expressão facial ou inapropriada • Evita contacto físico • Utiliza poucos gestos • Não aponta os dedos nem responde se apontar • Linguagem repetida (ecolalia) 	<ul style="list-style-type: none"> • Alinha os brinquedos ou outros objectos • Brinca com os brinquedos sempre da mesma maneira sem brincar ao faz de conta • Interesse restrito em partes de objectos • Prefere seguir rotinas e não gosta de alterações • Repete palavras ou frases várias vezes • Baixa sensibilidade a sensações, como não reagir à dor, frio ou calor • Hiperssensibilidade a sensações, como tapar os ouvidos em certos barulhos

Estas perturbações para além das características em comum apresentam algumas variáveis entre si, como indica a Figura 2. Assim, o Autismo representa a forma mais grave destas perturbações e a Perturbação global do desenvolvimento sem outra especificação (PDD-NOS) apresenta sintomas semelhantes aos do Autismo mas com menor gravidade e intensidade. No entanto, as crianças com Síndrome de Asperger apresentam um nível intelectual bastante elevado e sem dificuldades ao nível da linguagem, mas mantêm as incapacidades sociais.¹

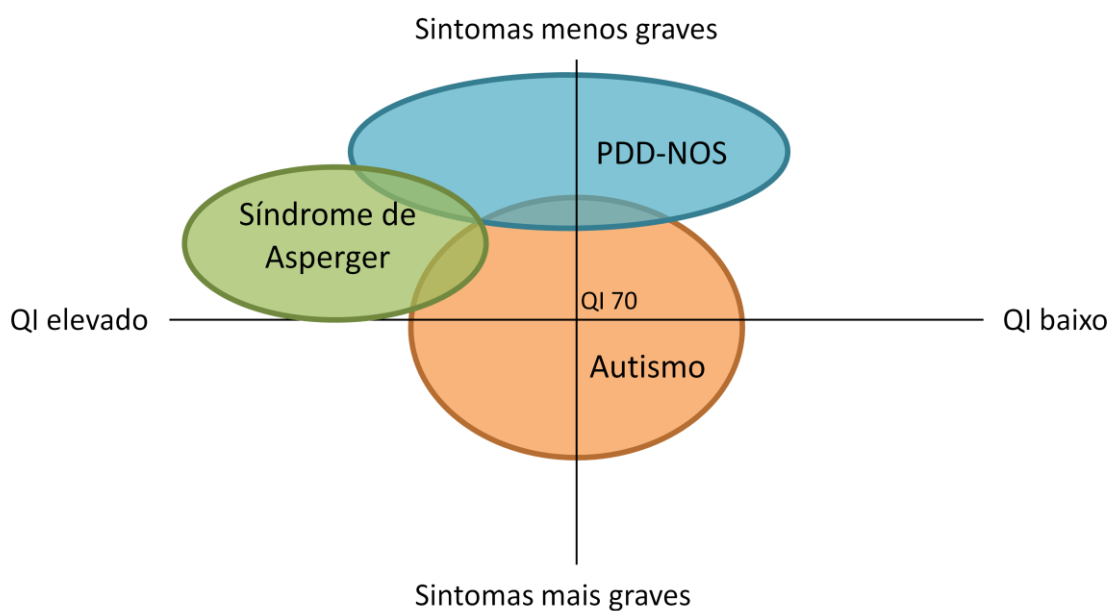


Figura 2 – Perturbações do Espectro do Autismo. A gravidade dos sintomas e o Quociente de Inteligência (QI) são variáveis nos diferentes subtipos.

3.4. Co-morbilidades

Algumas pessoas para além da Perturbação do Espectro do Autismo podem manifestar co-morbilidades, que consiste na ocorrência de duas ou mais disfunções no mesmo indivíduo. Por vezes, pode tornar-se difícil a distinção entre as co-morbilidades e a sintomatologia do Autismo. Estes distúrbios adicionais não são considerados elementos essenciais para o diagnóstico mas podem agravar o prognóstico e tornar mais complexo o fenótipo.⁶ Algumas das co-morbilidades que surgem com estas perturbações estão indicadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Algumas co-morbilidades associadas à Perturbação do Espectro do Autismo.

	Co-morbilidades	Detalhes
Distúrbios de desenvolvimento neurológico	Perturbação da Hiperactividade e Déficit de Atenção (PHDA)	40% com PEA e 59% dos PEA ⁶
	Deficiência intelectual ou atraso mental	50-75%
	Síndrome de Tourette (tic)	8-10% ⁶
Distúrbios mentais	Ansiedade	43-84% ⁶
	Depressão	2-30% ⁶
	Transtornos Obsessivo-Compulsivo	37% ¹⁰
	Esquizofrenia	
Alterações Genéticas	Síndrome do X frágil	1-2%
	Esclerose Tuberosa	1-4%
	Síndrome de Down	
	Síndrome de Rett	
Outros	Fenilcetonúria	Provoca dificuldade em comer e vómitos
	Cegueira ou dificuldade visual	31%
	Défices na acuidade auditiva	Pode ser confundido quando não responde ao nome
	Insónias	Ocorre em cerca de 50% das crianças com autismo
	Epilepsia	Ocorre em 20-33% das crianças com autismo
Distúrbios Gastrointestinais	Dores de barriga	
	Diarreia	
	Obstipação	8-59% ⁶
	Síndrome do Cólon Irritável	
	Alergia a certos alimentos	

A Síndrome do X Frágil é um distúrbio genético hereditário causado por uma expansão do codão CGG do gene FMRI (*Fragile Mental Retardation*) que inibe a expressão desta proteína, donde resulta uma constrição e fragilidade do cromossoma X nesse ponto. Esta Síndrome caracteriza-se por apresentar atraso mental, alterações na linguagem, hiperactividade e convulsões.⁷ 1 em cada 3 com Síndrome do X frágil são diagnosticadas com Perturbação do Espectro do Autismo, e 1 em 25 crianças com esta perturbação possuem a mutação que causa a síndrome. A Esclerose Tuberosa é outra alteração genética rara, que causa tumores não cancerígenos no cérebro e noutros órgãos vitais, e ocorre em 1-4% das pessoas com Autismo.⁴

Estima-se que entre 20 a 33% das crianças com Autismo sofrem de epilepsia. Esta associação entre epilepsia e autismo foi logo documentada por Kanner. A epilepsia é um distúrbio cerebral caracterizado por ter, no mínimo, um tipo de convulsão e potencial para recorrência das convulsões. A co-ocorrência de epilepsia e estas perturbações é mais provável em indivíduos que tenham deficiência intelectual.

3.5. Epidemiologia

Segundo o estudo epidemiológico realizado no ano lectivo de 1999/2000, coordenado por Guiomar Oliveira, investigadora do Hospital Pediátrico de Coimbra, a prevalência estimada do Autismo em Portugal é de aproximadamente 1 em cada 1000 crianças. Neste mesmo estudo, obteve-se a prevalência da Perturbação do Espectro do Autismo nas várias regiões de Portugal, com excepção do arquipélago da Madeira (Tabela 4).⁸

Tabela 4 – Prevalência estimada de crianças com Perturbação do Espectro do Autismo (ASD-Autism Spectrum Disorder) nas diferentes regiões de Portugal, com excepção do arquipélago da Madeira.⁸

<i>Geographic region</i>	<i>Surveyed children, n</i>	<i>Referred children, n</i>	<i>Selected children, n (% referred)</i>	<i>Children observed, n (% selected)</i>	<i>Children diagnosed with ASD, n (% observed)</i>	<i>Prevalence of ASD per 10000 children (95% confidence interval)</i>
Norte	24 386	73	60 (82.2)	55 (91.7)	28 (50.9)	6.0 (5.0–7.5)
Centro	10 585	46	46 (100.0)	45 (97.8)	23 (51.1)	12.5 (9.6–15.0)
Lisboa e Vale do Tejo	19 359	90	78 (86.7)	70 (89.7)	50 (71.4)	12.3 (10.0–14.0)
Alentejo	2895	9	6 (66.7)	5 (83.3)	3 (60.0)	7.0 (3.0–11.0)
Algarve	2090	8	8 (100.0)	7 (87.5)	3 (42.9)	2.4 (0.3–5.0)
Unknown ^a	163	–	–	–	–	–
Mainland total	59 478	226	198 (87.6)	182 (91.9)	107 (58.8)	9.2 (8.1–10.0)
Azores	8317	25	24 (96)	23 (95.8)	13 (56.5)	15.6 (8.0–23.0)

^aUnknown represents children surveyed but for whom information on school origin was missing in reply. None of these children were referred with four or more positive items in questionnaire.

Um outro estudo demonstrou que os rapazes têm 3-4 vezes mais probabilidade de desenvolverem Autismo do que as raparigas, o que leva a pensar no envolvimento do cromossoma Y.^{4,9}

Inicialmente, os estudos sugeriam taxas muito baixas de prevalência do Autismo que ao longo do tempo foram aumentando. O aumento da taxa pode ser explicado pelo facto de estudos mais recentes incluírem todo o espectro do autismo e pelo aumento da consciencialização e conhecimento.

3.6. Limitações do estudo do Autismo

O Autismo é uma perturbação que não está bem esclarecida, uma vez que esta é heterogénea e complexa. O seu estudo nos humanos é limitado devido a questões éticas e porque a medição dos resultados é um procedimento invasivo e os resultados não são quantificáveis.¹⁰

Nos animais também existem limitações, uma vez que estes não desenvolvem Autismo, nem são capazes de reunir todas as manifestações clínicas que o caracterizam e as áreas cerebrais responsáveis pelo comportamento e interacção social são diferentes nos animais e nos humanos. Assim, estas limitações dificultam a generalização dos resultados obtidos nos animais para humanos.¹¹ No entanto, apesar destas limitações, os modelos animais são muito utilizados, sendo seleccionados consoante o objectivo do estudo, e apresentam várias vantagens.

3.7. Etiologia

O Autismo é um distúrbio do Sistema Nervoso Central (SNC) de causa não definida e mecanismo patogénico não determinado. Inicialmente, Kanner sugeriu que o Autismo resultava de factores sociais e que a culpa desta perturbação se devia ao carácter dos pais, o que não corresponde à realidade, uma vez que o nível intelectual, socioeconómico e afectivo dos pais é variadíssimo entre crianças com Perturbação do Espectro do Autismo. A etiologia parece depender da interacção entre múltiplos factores genéticos, ambientais e epigenéticos, que determina assim os diferentes fenótipos.^{6,7} Devido à complexidade desta perturbação e variedade de sintomas, que torna cada indivíduo com Autismo único, a causa exacta é difícil de determinar. É possível que este resulte de mais do que uma causa, sendo então de etiologia multifactorial, como esquematizado na Figura 4 e como mais à frente será discutido.

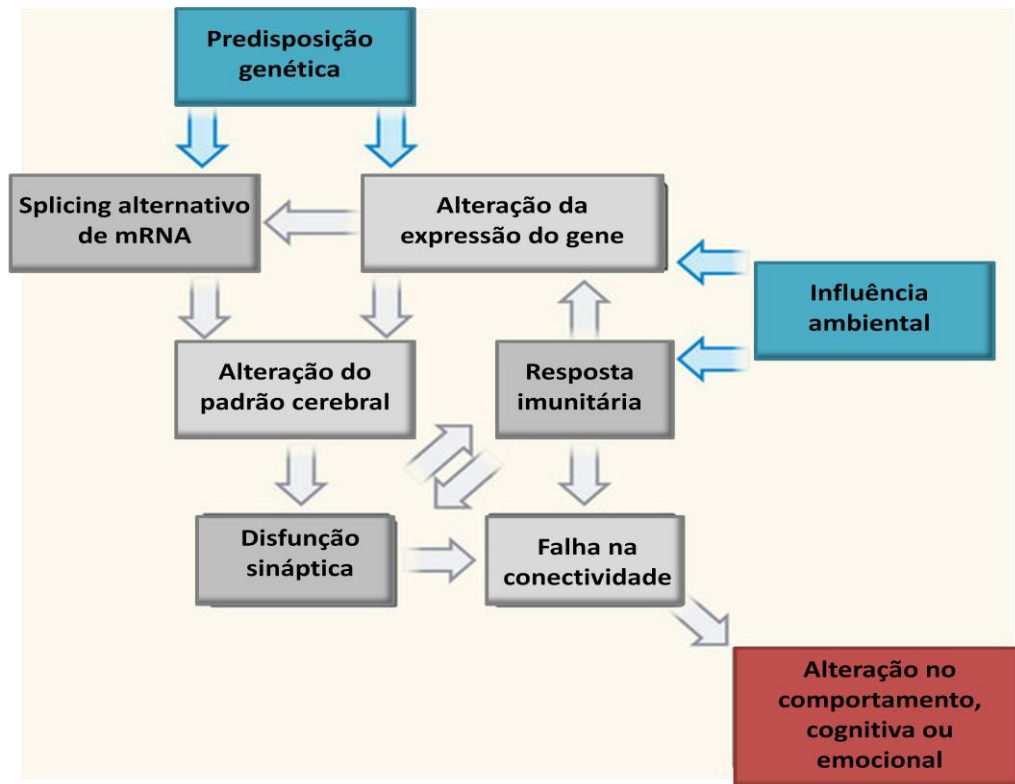


Figura 3 – Interação entre os múltiplos factores genéticos, ambientais e epigenéticos, que determinam assim os diferentes fenótipos.

(Adaptado de: http://www.nature.com/nature/journal/v474/n7351/fig_tab/474294a_F1.html)

3.7.1 Teoria genética

Muitos estudos remetem a possibilidade de que esta perturbação seja de causa genética, embora ainda esteja em estudo a identificação de genes e/ou variações de cópias únicas cujas alterações sejam responsáveis.¹² A componente genética é complexa e estima-se que envolve mais de 12 genes em diferentes cromossomas, resultando da interacção entre várias alterações genéticas e/ou da regulação epigenética da expressão do gene. Cada um dos genes parece estar envolvido em diferentes níveis, ou seja, certos genes podem ser responsáveis pela susceptibilidade, enquanto outros podem causar determinados sintomas ou determinar a sua gravidade. A componente epigenética baseia-se em mutações genéticas hereditárias por hipermetilação do DNA, que corresponde à modificação química de uma citosina seguida de uma guanina, que formam ilhas de dinucleótidos CpG, alterando a expressão proteica.⁷

A teoria que suporta o facto de os factores genéticos poderem contribuir para o risco de Autismo e de ser hereditário surge de estudos feitos em irmãos, que demonstraram em gémeos monozigóticos que se um dos irmãos apresentava Perturbação do Espectro do Autismo, o outro apresentava um risco em cerca de 60-95% de desenvolver também esta perturbação. Além disso, observou-se em gémeos falsos (dizigóticos), que se um deles

apresentasse esta perturbação, então o outro seria afectado em 10% dos casos. Foi reportado, ainda, que se os pais tiverem um filho com a perturbação, estes possuem 20-50 vezes maior probabilidade de ter outro filho com a mesma perturbação.^{6,12} Considerando que cerca de 10% dos casos destes distúrbios sejam de causa genética específica e identificada associada a outro distúrbio, tal como a Síndrome do X Frágil e Esclerose Tuberosa, existem fortes evidências de que se trata de uma patologia hereditária.⁶ No entanto, alguns estudos remetem para a possibilidade destas perturbações resultarem de interacções entre certos genes e factores ambientais. A exposição a factores ambientais, como agentes infecciosos ou químicos, durante a gravidez também foi apontada como uma possível causa do Autismo.⁵

3.7.2 Teoria neurológica

A Perturbação do Espectro do Autismo é um distúrbio de desenvolvimento cerebral, que pode resultar da perturbação de áreas específicas do SNC. Foram evidenciadas diferenças estruturais na amígdala cerebral, hipocampo e cerebelo, que são responsáveis pelo desenvolvimento da função social.⁶ Estas áreas regulam a comunicação, emoção, ansiedade, função cognitiva e a capacidade de se relacionar com os outros (Figura 3).¹³ As alterações cerebrais sugerem que os distúrbios nestas áreas são responsáveis pelos sintomas destas perturbações. Foi comprovado ainda que, o cérebro de autistas é ligeiramente maior e mais pesado, e as alterações na anatomia cerebral podem ocorrer mesmo antes do nascimento.

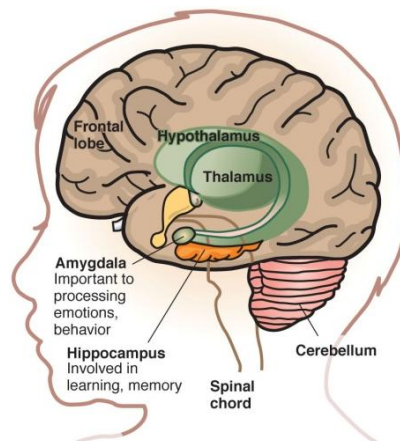


Figura 4 – Áreas do cérebro afectadas nas Perturbações do Espectro do Autismo. (Fonte: <http://theloquitur.com/autism-big-story/>)

3.7.3 Teoria neuroquímica

A nível do estudo subcelular, existem fortes evidências de que alterações neurobiológicas determinadas geneticamente podem estar na base da etiologia das

Perturbações do Espectro do Autismo, nomeadamente a nível da comunicação entre os neurónios, o que dificulta o processamento e a transmissão de informação.¹⁴ A desregulação dos sistemas neuronais pode ser devido a uma mutação nos genes que codificam os neurotransmissores ou neuropeptídeos ou nos dos receptores ou que originam uma perturbação na cascata de libertação daquelas.¹⁵ Os neurotransmissores com valores alterados no Autismo são a dopamina, serotonina, GABA, vasopressina e oxitocina que podem ser úteis como biomarcadores na prática clínica.¹⁴ A serotonina encontra-se normalmente aumentada, o que potencia as sinapses e desempenha um papel importante no desenvolvimento do sistema nervoso. Os valores de serotonina parecem estar relacionados com a gravidade dos sintomas.⁴ A perturbação sináptica pode contribuir para epilepsia, o que pode explicar a co-ocorrência entre estas patologias.

3.7.4 Teoria ambiental

A componente ambiental também pode desempenhar um papel na causa destas perturbações, através de doenças infecciosas, alimentação, toxinas, *stress* pré-natal, entre outros. No entanto, não existem evidências suficientes que comprovem a existência de uma relação causal entre essas exposições e o desenvolvimento de Autismo.¹³

3.7.5 Teoria imunológica

As interacções entre o sistema imunitário e o sistema nervoso iniciam-se na fase embrionária e a resposta imunitária adequada é responsável pelo correcto desenvolvimento cerebral. Um distúrbio na actividade imunitária, durante o desenvolvimento cerebral, está relacionado com uma parte do mecanismo de alguns fenótipos das Perturbações do Espectro do Autismo. No entanto, como os anticorpos não são específicos destas perturbações e não estão sempre presentes, a associação entre o distúrbio imunitário e o Autismo não está determinado. Alguns estudos remetem ainda para a possibilidade da PEA resultar de uma inflamação no cérebro, que pode ser causada através de diversas formas, tais como, por uma anomalia na placenta que forma uma barreira hematoencefálica imatura, por resposta imunitária da mãe a uma infecção durante a gravidez, por parto prematuro, por encefalite no bebé após o parto, ou por uma toxina ambiental.¹⁶ Os dados que comprovam que a neuroinflamação está presente no Autismo baseiam-se na diminuição do número de células de Purkinje, aumento de citocinas inflamatórias, nomeadamente TNF- α (factor de necrose tumoral- α), IL6 (interleucina), IL8 e IL12.¹⁴

4. Oxitocina

4.1. Sistema oxitocinérgico

A oxitocina é um neuropeptídeo constituído por 9 aminoácidos (Figura 5), que possui um efeito central e periférico.¹⁷ Foi descoberta em 1906 por Henry Dale, e foi a primeira hormona peptídica a ser sequenciada e sintetizada em laboratório (pitocina), por Vincent du Vigneau, em 1953, o que lhe permitiu receber um prémio nobel em 1955.¹⁸

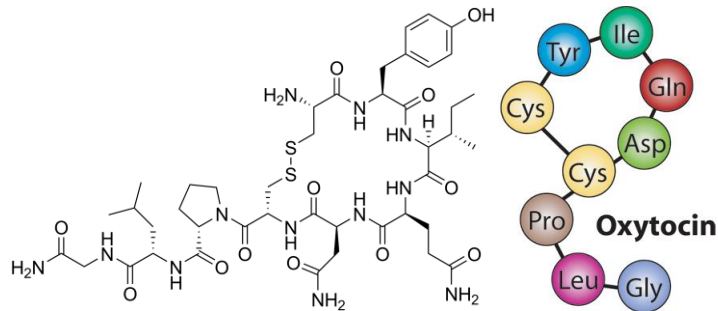


Figura 5 – Estrutura química da oxitocina

O sistema de oxitocina periférico é responsável pela regulação das contracções uterinas durante o parto e libertação do leite materno durante a mamada. A oxitocina é sintetizada nos neurónios magnocelulares, no núcleo supraóptico e paraventricular do hipotálamo, e é secretada através dos axónios terminais para a hipófise posterior, onde é armazenada e posteriormente secretada para a corrente sanguínea.¹⁹ Contudo, a maior parte do efeito no comportamento e no SNC não é feito através deste circuito, pois a oxitocina não atravessa a barreira hematoencefálica.

Existe um sistema de autorregulação positivo de oxitocina, sendo esta sintetizada nos neurónios magnocelulares, no núcleo supraóptico e paraventricular e depois secretada pelas dendrites para esses mesmos núcleos, em resposta ao aumento dos níveis de oxitocina.

O sistema de oxitocina central é responsável pela regulação do comportamento social, sexual e maternal e pelo efeito ansiolítico. A oxitocina também é libertada no SNC através dos neurónios parvocelulares, localizados no núcleo paraventricular, para certas áreas do SNC, como a amígdala, hipocampo, tronco cerebral e para espaços extracelulares.^{19,20} O mecanismo de acção responsável pelo efeito central da oxitocina não está bem determinado, mas é certo que esta age como neuromodulador em diversos processos. O seu efeito já se tornou conhecido e ganhou a designação de “hormona do amor”, devido ao facto de facilitar a interacção social. Assim, a sua actividade desempenha um papel essencial ao longo da vida, como demonstrado na Figura 6.

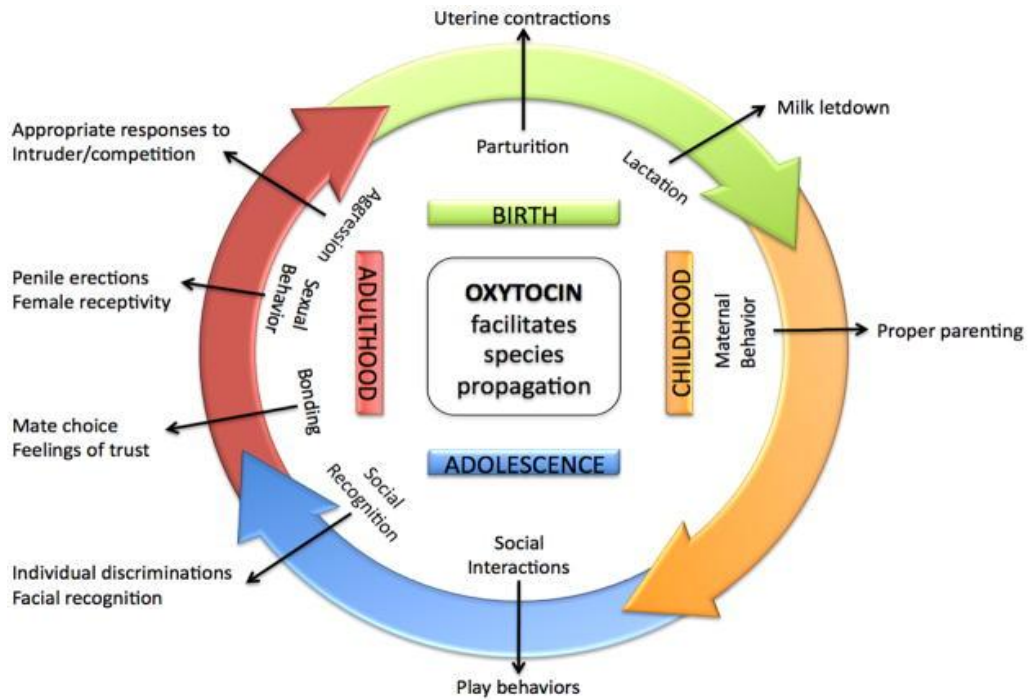


Figura 6 – Importância da oxitocina ao longo da vida.

(Fonte: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2689929/pdf/nihms109583.pdf>)

A sua acção é mediada por um receptor que pertence à família dos receptores acoplados à proteína G, sendo expresso no útero, glândula mamária, placenta, ovário, timo, coração, rim e no cérebro.¹³

4.2. A deficiência do sistema oxitocinérgico como possível causa do Autismo

Considerando que a oxitocina é responsável pela interacção social e pela regulação do comportamento e que estes encontram-se comprometidos no Autismo, é possível que a oxitocina desempenhe um papel na fisiopatologia desta perturbação.¹⁰

Estudos experimentais em ratinhos geneticamente modificados comprovaram que os animais que não tinham oxitocina apresentavam défices no reconhecimento social e os que não tinham os receptores de oxitocina apresentavam, para além do défice social, um comportamento mais agressivo e maior susceptibilidade para epilepsia.^{9, 21}

A oxitocina está extensamente distribuída no SNC, sendo responsável pelo reconhecimento social, memória, afecto, e controlo do comportamento.²¹ Em pessoas com Autismo, o sistema oxitocinérgico pode apresentar perturbações, que originam défices na interacção social, responsáveis pelo desenvolvimento da doença. Alterações no comportamento social, neste distúrbio, podem ser devido a perturbações na produção e/ou

função da hormona ou do seu receptor.^{9, 17} Neste contexto, foi reportado que os rapazes apresentam 3-4 vezes maior probabilidade de desenvolver Autismo, o que pode ser explicado pelo facto de as raparigas apresentarem valores mais elevados de estrogénio, e este estimula a produção de oxitocina e do seu receptor.⁹

Diversos estudos realizados em autistas revelaram uma associação entre o Autismo e a alteração do sistema oxitocinérgico. Esta associação é demonstrada com base em vários estudos, a seguir indicadas.

4.2.1 Teores plasmáticos de oxitocina mais baixos

Vários estudos demonstraram que crianças com Autismo apresentam teores plasmáticos de oxitocina mais baixos do que em crianças sem esta perturbação. Os valores normais de oxitocina no plasma estão na gama de 1,25-5 µg/L, podendo atingir no Autismo valores de cerca de 0.64 µg/L.²⁰ Assim, a oxitocina surge como um potencial biomarcador para esta doença, embora apresente algumas desvantagens, tais como, a falta de especificidade, o líquido cefalorraquidiano ser o fluido usado como amostra e os teores plasmáticos poderem não corresponder aos níveis cerebrais, devido à baixa permeabilidade da oxitocina pela barreira hematoencefálica.^{10, 13}

4.2.2 Teores plasmáticos aumentados do precursor da oxitocina

Uma das alterações que pode ocorrer no sistema de oxitocina é ao nível do seu processamento, sem comprometimento da síntese. O gene da oxitocina codifica uma proteína inactiva que necessita de ser processada de modo a separá-la da neurofisina I, que é uma proteína transportadora (*carrier*), da oxitocina (Figura 7). Se ocorrer uma falha no processamento não se forma oxitocina e assim esta não exerce a sua acção, observando-se teores plasmáticos baixos e teores aumentados da preproxitocina.

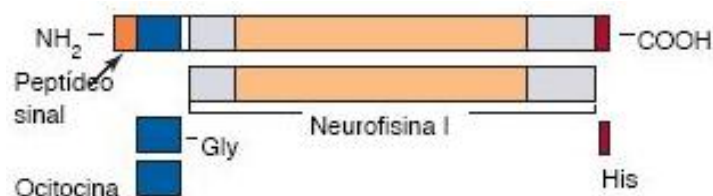


Figura 7 – Processamento da oxitocina, a partir da preproxitocina.

(Fonte: http://lion.freeoda.com/files/page_851.html)

4.2.3 Alterações no gene do receptor da oxitocina

A oxitocina tem um papel importante na regulação do comportamento social com grande distribuição dos seus receptores no SNC, que determinam assim a qualidade do comportamento.

A hipermetilação do DNA no promotor do receptor da oxitocina inibe a sua transcrição, pois diminui os níveis de mRNA do receptor, reduzindo a sua expressão.¹³ A metilação do gene do receptor reduz os níveis circulantes de oxitocina e impede o mecanismo de feedback positivo, baixando os níveis de oxitocina no SNC.

Uma variação genética no receptor da oxitocina pode afectar não só o seu número, como a sua organização ou função, o que pode influenciar a sinalização mediada pela oxitocina e a função do sistema límbico. Assim, estas alterações conduzem a diferenças nas características do comportamento normal e da função social. Recentemente, foi identificado um caso de deleção genómica que continha o gene do receptor da oxitocina em pessoas com Autismo.²² Os SNPs (*Single-Nucleotide Polymorphism*), identificados na Figura 8 com a designação de rs, assinalados na figura de cor verde, são algumas alterações genéticas que são suspeitas de apresentar associação com a Perturbação do Espectro do Autismo, sugerindo um papel no aumento da sua susceptibilidade.¹³

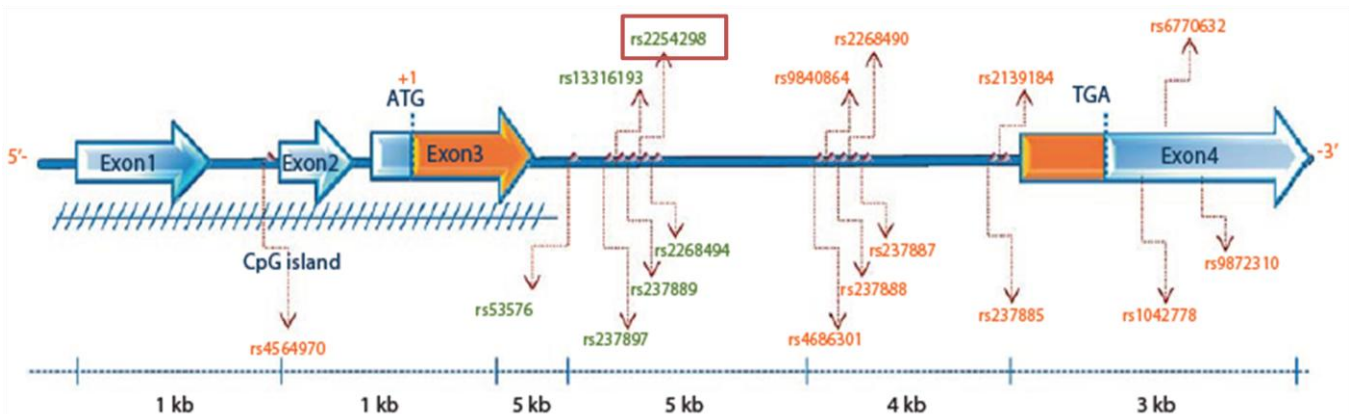


Figura 8 – Gene do receptor da oxitocina (~19kb) com indicação das SNPs (*Single-Nucleotide Polymorphisms*) assinaladas a verde, que já foram associadas à Perturbação do Espectro do Autismo, apresentando uma possível associação.¹³

4.2.4 Activação da amígdala cerebral

A disfunção da amígdala cerebral parece desempenhar um papel relevante no desenvolvimento das Perturbações do Espectro do Autismo, devido à sua acção na regulação da ansiedade, emoção e medo. A oxitocina desempenha um papel inibidor sobre a amígdala, que apresenta grande expressão dos seus receptores. Assim, uma perturbação ao nível do sistema oxitocinérgico conduz a maior activação da amígdala, provocando aumento do stress, ansiedade, medo e problemas emocionais, o que prejudica a função social.

5. Tratamento do Autismo

5.1. Administração intranasal da oxitocina

Actualmente, a administração intranasal de oxitocina é utilizada para estimular a expulsão de leite em mulheres com dificuldade na amamentação ou na aspiração de leite, na prevenção e tratamento do ingurgitamento dos seios e na prevenção da mastite puerperal. Foi aprovada pelo INFARMED a 16 de Dezembro de 2007 com o nome comercial de Syntocinon® em frasco nebulizador de 5 ml de solução doseada a 40 U.I. de oxitocina por ml.²³

Apesar do mecanismo neurobiológico da oxitocina não estar completamente esclarecido, muitos estudos comprovam a sua importância na regulação do comportamento social e emocional. Por isso, o sistema oxitocinérgico é um alvo terapêutico em estudo para perturbações mentais como, Perturbação do Espectro do Autismo, Transtorno Obsessivo Compulsivo, esquizofrenia, ansiedade e depressão.²⁴

Actualmente, não existe nenhum tratamento farmacológico para as dificuldades de interacção social características das Perturbações do Espectro do Autismo. No entanto, o efeito central da oxitocina na regulação do comportamento e da função social tornou-a num potencial fármaco para o tratamento destas perturbações.²¹

Vários estudos demonstraram que a administração intranasal de oxitocina reduz a gravidade e a frequência de comportamentos repetitivos, aumenta a confiança e o tempo de contacto entre olhos, melhora a memória social, aumenta a interacção recíproca, leva à melhor interpretação das emoções dos outros e tem efeito ansiolítico. Assim, os resultados dos estudos publicados concluem que a administração intranasal de oxitocina conduz a benefícios no tratamento do Autismo, facilitando a capacidade de interacção social e promovendo a confiança.^{18,19,21,25,26,27}

A via mais eficaz de administração da oxitocina, para obter um efeito central, é a via nasal, já que a oxitocina apresenta através da via sistémica um curto tempo de meia-vida, cerca de 20 minutos na circulação central e de 5 minutos na circulação periférica, devido à acção das aminopeptidases. Sendo esta uma molécula grande e carregada, apresenta baixa permeabilidade através da barreira hematoencefálica.²⁴

Foi evidenciado que o efeito de uma única dose de oxitocina intranasal pode durar até 7 horas após a sua administração, com base nos níveis de oxitocina presentes na saliva. A dose óptima estabelecida foi de 24 U.I., duas vezes ao dia.²⁰

Assim, diferentes estudos comprovam a eficácia e a segurança da oxitocina no tratamento do défice social e embora ainda não existam muitas experiências a longo prazo, verificou-se que a administração intranasal de 24 U.I. (cerca de 6 pulverizações) duas vezes ao dia é bem tolerada e sem efeitos secundários graves. Os efeitos adversos que mais ocorreram foram a fadiga, dor de cabeça, tremor na perna, irritabilidade e reacção alérgica.²¹ Por outro lado, recentemente, foi reportado que a administração a longo prazo de oxitocina aumentou o comportamento social numa rapariga diagnosticada com Autismo, de acordo com a DSM-IV. De facto, um mês após iniciar a terapêutica diária com 8 U.I. de oxitocina por via nasal, verificou-se alguma melhoria no comportamento social e após 6 meses, a melhoria manteve-se sem efeitos secundários.²⁵

Além disso, foi demonstrado que a administração de oxitocina aumenta o feedback positivo e tem influência no aumento de oxitocina durante a interacção social. De facto, o convívio e o afecto estimulam a produção de oxitocina e permitem aumentar os níveis já existentes. Estas conclusões foram comprovadas em estudos que envolveram pais e filhos com menos de 1 ano. A oxitocina foi administrada apenas aos pais, por via nasal, tendo-se verificado um aumento de afecto e ternura destes, o que estimulou a produção de oxitocina no filho, com aumento do foco social o que permite a criação de um laço paternal (Figura 9).²⁶

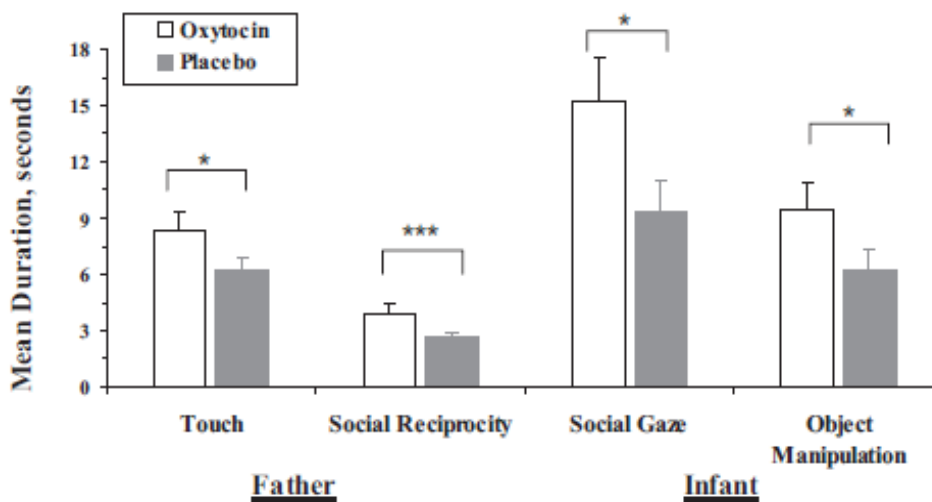


Figura 9 – Influência da administração de oxitocina no comportamento social dos pais e filhos, em comparação com a de um placebo.²⁶

As alterações cerebrais responsáveis pelo comportamento social em crianças diagnosticadas com Autismo foram observadas após administração da oxitocina intranasal através das imagens por ressonância magnética funcional. Os resultados demonstram que a oxitocina intranasal melhora a actividade cerebral durante o processamento da informação

social, desempenhando, assim, um papel relevante no tratamento da disfunção social em crianças com Autismo. Na Figura 10, estão representadas a laranja as estruturas cerebrais activadas durante o processamento social, o que demonstra a acção da oxitocina na activação das áreas cerebrais que se encontram inibidas no Autismo.²⁷

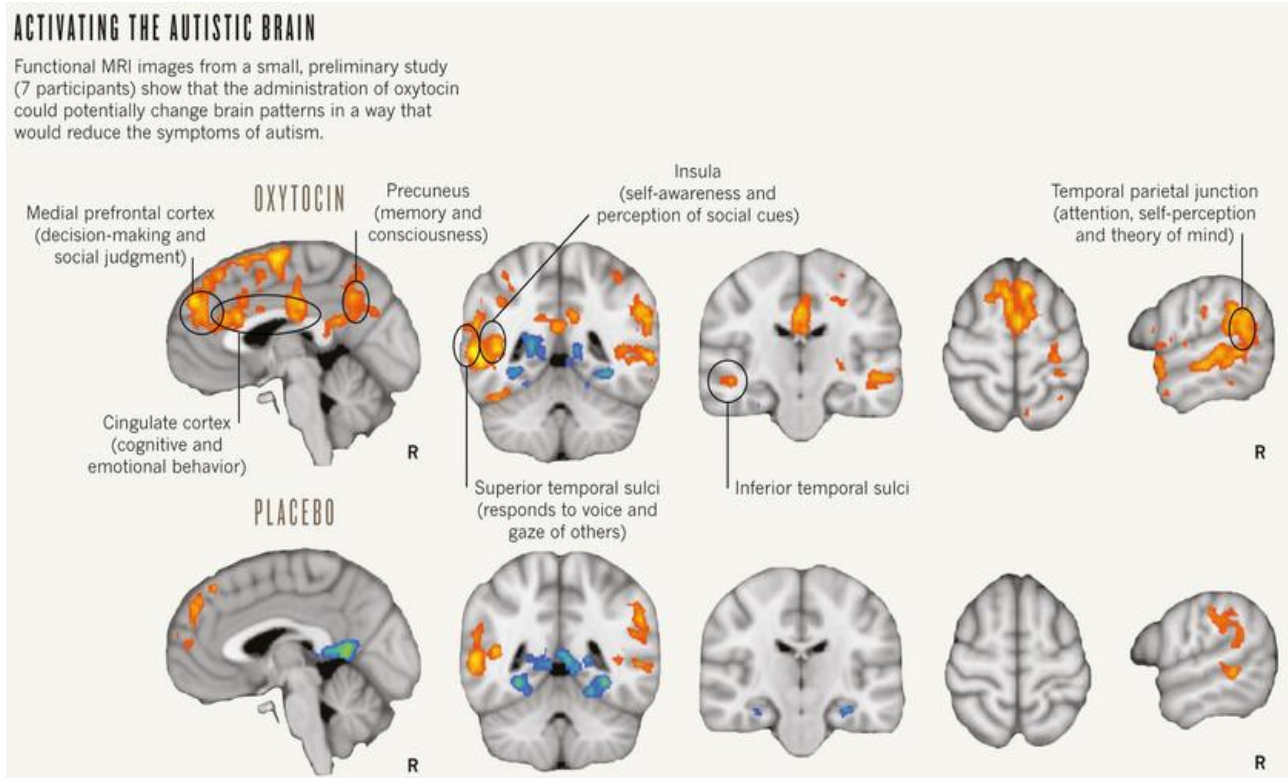


Figura 10 – Imagens do cérebro, obtidas por ressonância magnética funcional, após administração de oxitocina por via nasal, em comparação com a de placebo. As regiões a laranja indicam zonas activas durante o processamento social. (Fonte: <http://sfari.org/news-and-opinion/specials/2012/outlook-autism/treatments-in-the-waiting-room>)

Apesar dos extensos ensaios já feitos, ainda há muitos estudos por fazer, principalmente a nível da dose e posologia adequada, efeitos adversos e contra-indicações. Existem algumas divergências quanto à sua administração em mulheres, pois há a possibilidade de provocar alterações no ciclo menstrual e provocar espasmos uterinos. Está estabelecido que o seu uso está contra-indicado em mulheres grávidas.

5.1.1 Mecanismo intranasal

A administração do fármaco por via nasal apresenta 2 vias de passagem para o cérebro, pelo nervo olfactivo, através da parte superior da cavidade nasal, entrando no bulbo olfactivo e integrando posteriormente o sistema límbico ou pelos ramos nasais do nervo trigémeo seguindo até ao tronco cerebral (Figura 11). De acordo com a mesma figura o transporte das moléculas feita através do nervo olfatório e trigémeo é mais lento, enquanto

que o transporte adjacente a esses nervos permite uma distribuição mais extensa pelo cérebro.^{9, 24}

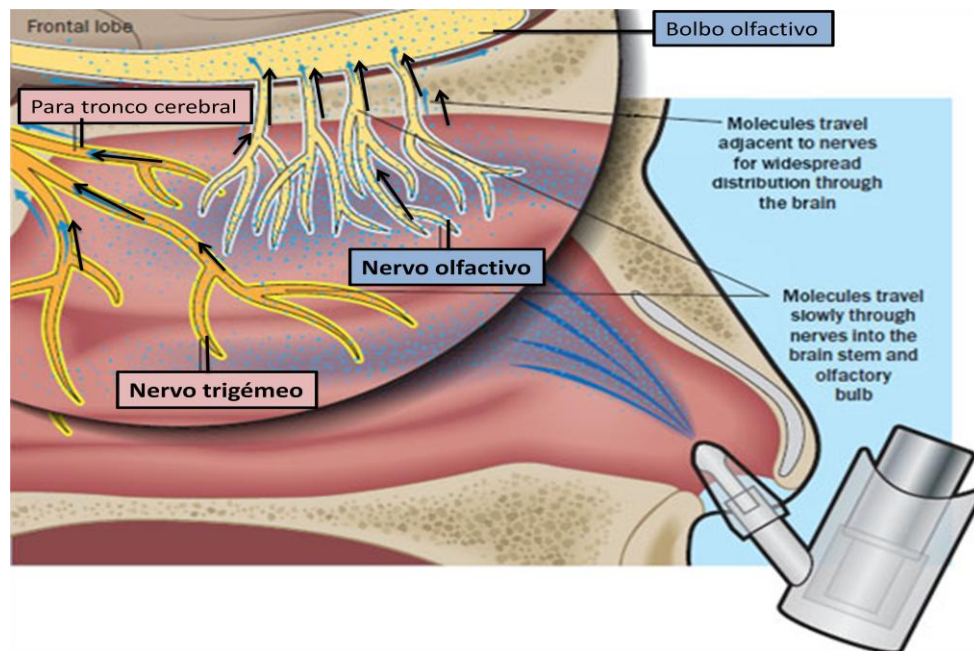


Figura 11 – Administração intranasal e vias de distribuição das moléculas.

(Adaptado de :CAITLIN, S., A Sniff of Therapy. Scientific American Mind 24 (2013), 14-15)

5.2. Vantagens da administração intranasal

A administração intranasal está a ganhar protagonismo, por ser uma opção não-invasiva para administrar fármacos ao SNC e por apresentar baixa exposição periférica, o que evita certos efeitos secundários. Esta via de administração apresenta grandes vantagens em relação à via oral, pois nesta ocorre o metabolismo de primeira passagem ou pré-sistémico que pode reduzir significativamente a bioactividade do fármaco, devido ao facto de apenas uma pequena porção de fármaco activo atingir a corrente sanguínea e posteriormente o cérebro. Além disso, pode ocorrer a sua ligação às proteínas plasmáticas, o que influencia a duração e a intensidade da sua acção, reduzindo assim a eficácia da sua passagem pela barreira hematoencefálica. De acrescentar ainda que a administração intravenosa demora muito tempo a atingir o SNC, o que em situações agudas, como epilepsia, aumenta o risco de morte enquanto espera pela distribuição.²⁴

Em alternativa à via sistémica existe a injeção intracerebroventricular de fármacos directamente no cérebro, mas com a desvantagem de ser altamente invasivo e não aplicável na clínica.²⁴

Como a oxitocina é uma molécula hidrófila e de grande dimensão, é pouco permeável pela barreira hematoencefálica. Assim, a administração intranasal parece ser a via mais adequada, capaz de distribuir rapidamente a oxitocina directamente ao SNC, sem ser invasivo, sem complicações e sem efeito periférico significativo.²⁴

5.3. Outros tratamentos

Ao contrário da maioria das doenças para as quais existe um tratamento específico definido, não existem protocolos de tratamento para as Perturbações do Espectro do Autismo. Os principais objectivos do tratamento nas crianças autistas baseiam-se em melhorar os sintomas comportamentais, da linguagem e da comunicação verbal e não-verbal. Nestas perturbações é importante um trabalho multidisciplinar, que inclui psiquiatras, terapeutas da fala, terapeutas ocupacionais, psicólogos, pediatras e neurologistas, e assim, adequar um tratamento específico para cada autista, de acordo com a gravidade e sintomas que apresentam.

O tratamento do Autismo exige abordagens psicológicas e sociais, no entanto os sintomas associados podem ser controlados com tratamento farmacológico. Quanto mais cedo é feito o diagnóstico mais eficaz será o tratamento, e com resultados mais visíveis.

Fármacos tendo como alvo o sistema dopaminérgico, tais como a risperidona e olanzepina, podem ser utilizados para melhorar os sintomas comportamentais de agressão, ansiedade, depressão e irritabilidade.⁴ Os antidepressivos, inibidores selectivos da recaptação de serotonina (ISRS) e os tricíclicos, também são utilizados para diminuir a irritabilidade e a agressividade. No entanto, é crucial o apoio familiar e o acompanhamento de psicólogos e mesmo dos professores para a melhoria dos sintomas.

6. Conclusão

As Perturbações do Espectro do Autismo têm sido objecto de grande interesse na tentativa de compreender a etiologia e os factores que influenciam o risco de ocorrência, assim como os padrões de desenvolvimento e os distúrbios associadas. O ideal seria descobrir biomarcadores específicos que ajudassem a encontrar a causa do Autismo e fossem clinicamente úteis para complementar e melhorar o diagnóstico comportamental e ainda ajudar na detecção precoce destes distúrbios.

Apesar da extensa informação e resultados que comprovam a eficácia da oxitocina intranasal na melhoria da disfunção social, são necessários muito mais estudos para demonstrar os efeitos da administração a longo prazo, os efeitos adversos e as contra-indicações. Actualmente, segundo o *clinicaltrials.gov*, existem já ensaios clínicos em curso para o tratamento social do autismo com oxitocina na fase 2 e alguns na fase 3.

O principal objectivo do tratamento do Autismo é tornar o individuo independente, porém, enquanto os outros tratamentos farmacológicos actuam, em particular, nos sintomas associados, a oxitocina vai actuar no foco do Autismo e melhorar dessa forma os problemas sociais e comportamentais.

Assim, existem evidências de que a oxitocina permite uma integração na sociedade, facilitando as interacções sociais que são importantes para desempenhar tarefas normais do dia-a-dia. A administração intranasal de oxitocina em conjunto com a intervenção de uma equipa multidisciplinar e do acompanhamento da família, demonstra grandes melhorias.

7. Bibliografia

1. KLIN, A., **Autism and Asperger syndrome: an overview**. Revista Bras Psiquiatr 28 (2006), S3-S11.
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5th edition** (2013).
3. LAURITSEN, M., **Autism spectrum disorders**. European Child & Adolescent Psychiatry 22 (2013), 37-42.
4. VOLKMAR, F.; PAULS, D., **Autism**. The Lancet 362 (2013), 1133-1141.
5. MILES, J.; MCCATHREN, R.; STICHTER, J.; SHINAWI, M., **Autism spectrum disorders**. In GeneReviews [Internet] (2010) PAGON, R., et al, University of Washington, Seattle 1993-2014.
6. LEVY, S.; MANDELL, D.; SCHULTZ, R., **Autism**. The Lancet 374 (2009), 1627-1638.
7. BANERJEE, S.; RIORDAN, M.; BHAT, M., **Genetic aspects of autism spectrum disorders: insights from animal models**. Front Cell Neurosci 8:58 (2014), 1-18.
8. OLIVEIRA, G.; ATAIDE, A.; MARQUES, C.; MIGUEL, T.; COUTINHO, A.; MOTA, L.; GONÇALVES, E.; RODRIGUES, V.; CARMONA, H.; VICENT, A., **Epidemiology of autism spectrum disorder in Portugal: prevalence, clinical characterization and medical conditions**. Dev Med Child Neurol 49 (2007), 726-733.
9. MACDONALD, K; FEIFEL, D., **Helping oxytocin deliver: considerations in the development of oxytocin-based therapeutics for brain disorders**. Front Cell Neurosci 7 (2013), 1-21.
10. GREEN, J; HOLLANDER, E, **Autism and Oxytocin: New Developments in Translational Approaches to Therapeutics**. Neurotherapeutics 7 (2010), 250-257.
11. MODI, M; YOUNG, L, **The oxytocin system in drug discovery for autism: Animal models and novel therapeutic strategies**. Horm Behav 61 (2012), 340-350.
12. GUPTA, A; STATE, M, **Autismo: genética**. Revista Bras Psiquiatr 28 (2006), S29-S38.
13. HARONY, H; WAGNER, S, **The contribution of oxytocin and vasopressin to mammalian social behavior: Potencial role in autism spectrum disorder**. Neurosignals 18 (2010), 82-97.
14. ALABDALI, A; AL-AYAADHI, L; EL-ANSARY, A, **Association of social and cognitive impairment and biomarkers in autism spectrum disorders**. J Neuroinflammation 11:4 (2014), 1-14.
15. POLSEK, D.; JAGATIC, T.; CEPANEC, M.; HOF, P.; SIMIC, G., **Recent development in neuropathology of autism spectrum disorders**. Transl Neurosci 2 (2011), 256-264.
16. RATAJCZAK, H., **Theoretical aspects of autism: causes – a review**. J Immunotoxicol 8 (2011), 68-79.
17. LAPATINA, O.; INZHUTOVA, A.; SALMINA, A.; HIGASHIDA, H., **The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors**. Front Cell Neurosci 6 (2013), 1-12.
18. VIERO, C.; SHIBUYA, I.; KITAMURA, N.; DAYANITHI, G.; et al, **Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy**. CNS Neurosci Therapeutics 16 (2010), e138-e156.

19. BASKERVILLE, T.; DOUGLAS, A., **Dopamine and Oxytocin interactions underlying behaviors potential contributions to behavioral disorders.** CNS Neurosci Therapeutics 16 (2010), e92-e123.
20. BETHLEHEM, Richard; et al. – **Oxytocin, brain physiology, and functional connectivity: A review of intranasal oxytocin fMRI studies.** Psychoneuroendocrinology 38 (2013), 962-974.
21. ANAGNOSTOU, E.; SOORYA, L.; CHAPLIN, W.; et al, **Intranasal oxytocin versus placebo in the treatment of adults with autism spectrum disorders: a randomized controlled trial.** Mol Autism 3:16 (2012), 1-9.
22. GURRIERI, F.; NERI, G., **Defective oxytocin function: a clue to understanding the cause of autism?** BMC Medicine 7:63 (2009), 1-4.
23. Folheto informativo do Syntocinon® (Oxitocina).
24. CHAPMAN, C.; FREY, W.; CRAFT, S.; DANIELYAN, L.; HALLSCHMID, M.; SCHIOTH, H.; BENEDICT, C., **Intranasal treatment of Central Nervous System Dysfunction in humans.** Pharm Res 30 (2013), 2475-2484.
25. KOSAKA, H.; MUNESUE, T.; ISHITOBI, M.; ASANO, M.; OMORI, M.; SATO, M., **Long-term oxytocin administration improves social behaviors in a girl with autistic disorder.** BMC Psychiatry 12 (2012), 1-4.
26. WEISMAN, O.; ZAGOORY-SHARON, O.; FELDMAN, R., **Oxytocin administration to parente enhances infant physiological and behavioral readiness for social engagement.** Biol. Psychiatry 72 (2012), 982-989.
27. Gordon, I.; VANDER, B.; BENNETT, R., et al., **Oxytocin enhances brain function in children with autism.** PNAS 110 (2013),20953-20958.

8. Anexo

8.1. Classificação da Perturbação do Espectro do Autismo segundo a DSM-V

Critérios de diagnóstico:

- A. Défices persistentes na comunicação e interacção social (têm que se manifestar os 3 critérios seguintes):
1. Défice na reciprocidade socio-emocional:
 - Interacção social anormal
 - Incapacidade de estabelecer uma conversa
 - Capacidade reduzida de partilhar interesses, emoções e afecto
 - Ausência de iniciativa de interacção social
 2. Défice na comunicação não-verbal usados na interacção social:
 - Reduzida integração entre as comunicações verbal e não-verbal
 - Contacto visual e linguagem corporal anormais
 - Défice no entendimento e uso da comunicação não verbal
 - Ausência total de expressões faciais e gestos
 3. Défice no desenvolvimento e manutenção de relacionamentos próprios do nível etário:
 - Dificuldade no ajustamento do comportamento a diferentes contextos sociais
 - Dificuldade na partilha de brincadeiras imaginativas e em fazer amigos
 - Aparente ausência de interesse nas pessoas
- B. Padrões de comportamento, interesses e atividades restritos e repetitivos (apenas têm que ser manifestados dois dos seguintes):
1. Diálogo, movimentos motores ou uso de objetos estereotipados ou repetitivos:
 - Estereótipos motores simples
 - Repetição automática de vocalizações
 - Uso repetitivo de certos objetos e frases idiossincrática
 2. Adesão excessiva a rotinas, padrões ritualizados de comportamentos verbais e não verbais ou resistência excessiva a mudanças:
 - Rituais motores
 - Insistência na mesma rotina ou alimento e questionamento repetitivo
 - Stress extremo em pequenas mudanças
 3. Interesses anormalmente restritos e fixos, na intensidade ou foco:
 - Forte apego ou preocupação com certos objetos
 - Interesses excessivamente limitados ou repetitivos
 4. Hiper ou hiporeactividade a estímulos sensoriais:
 - Aparente indiferença a algumas sensações
 - Resposta adversa a sons ou texturas específicos
 - Fascínio por luzes ou certos objetos
- C. Estes sintomas têm que estar presentes no início da infância (podem não se manifestar todos até que as exigências sociais excedam as capacidades limitadas das crianças).
- D. Os sintomas em conjunto limitam e prejudicam as atividades do dia-a-dia.