

A influência dos níveis de ocitocina e expressão de seus receptores no desenvolvimento de crianças com Transtorno do Espectro Autista (TEA): uma revisão integrativa

Anna Carolina Martins Bandeira¹, Marianna Lisboa Cardoso de Souza¹, Sara Desiderio de Sousa¹, Ana Beatriz Alencar Agostinho¹, Sarah Ingrid Verissimo da Silva Matos Dutra¹, Constanza Thaise Xavier Silva²

1. Discente do curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.

2. Docente curso de Medicina da Universidade Evangélica de Goiás UniEVANGÉLICA.

RESUMO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é um distúrbio do desenvolvimento marcado por dificuldades na interação social e na comunicação, tanto verbal quanto não verbal, além de padrões de comportamento repetitivos e restritos. Os níveis basais de ocitocina podem exercer um papel importante na apresentação do TEA e nos comportamentos sociais. Sendo assim, destaca-se a necessidade da discussão sobre a relação da ocitocina e de seus receptores com o TEA. Nesse sentido, o presente trabalho tem o objetivo de identificar a influência dos níveis de ocitocina e expressão de seus receptores no desenvolvimento de crianças TEA. O estudo trata-se de revisão integrativa realizada nas bases National Institutes of Health/National Library of Medicine (PubMed) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) com a análise de artigos sobre ocitocina e desenvolvimento infantil no TEA, utilizando os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) “oxytocin” e “ocitocina” com o operador booleano AND e “autism spectrum disorder” e “transtorno do espectro autista”. Foram incluídos estudos no idioma inglês e português, disponíveis na íntegra, realizados nos últimos 5 anos, literaturas destoantes da temática abordada e com repetição entre as plataformas foram excluídas. Sob esse viés, os estudos apontam que a ocitocina tem relação com mecanismos: neurofisiológicos, epigenéticos, genéticos e múltiplos fatores, os quais modulam os receptores e os níveis basais desse neuropeptídeo no organismo, de modo a contribuir para as diferentes facetas do espectro. Dessa forma, a ocitocina desempenha papel importante no desenvolvimento de crianças com TEA, ajudando no diagnóstico e na compreensão da gravidade do transtorno. Portanto, é essencial o surgimento de pesquisas com amostras maiores para avaliar efeitos a longo prazo a fim de entender cada vez mais a expressão dos receptores e dos genes relacionados ao TEA.

Palavras-chave:

Ocitocina. Transtorno do espectro autista, desenvolvimento infantil

INTRODUÇÃO

Para além de um hormônio importante para o parto e a lactação a nível periférico, a ocitocina é reconhecida como um neurotransmissor e neuromodulador central no cérebro associada à resposta a

estímulos sociais e à regulação de comportamentos sociais em humanos e mamíferos no geral, como na geração de vínculo entre pares e no condicionamento do medo, por exemplo¹. A partir dessas recentes descobertas, têm-se investigado a possível correlação entre níveis reduzidos de ocitocina e o desenvolvimento de transtornos neuropsiquiátricos, sobretudo o transtorno do espectro autista (TEA), convergindo para a evidência de que anormalidades na produção ou secreção de ocitocina, durante algum estágio do desenvolvimento, são críticas para a patogênese de transtornos como este².

Com base nessas investigações acerca do papel do neuropeptídeo ocitocina e de seus receptores sobre a resposta a estímulos sociais, algumas abordagens terapêuticas utilizando ocitocina intranasal, por exemplo, estão sendo propostas como possíveis alternativas para melhorias em domínios cognitivos relacionados ao comportamento social de indivíduos com TEA, porém muitos dos resultados obtidos até o momento demonstram inconsistência e ambiguidade³.

A partir desse contexto de controvérsia entre etiologia do autismo e possíveis tratamentos com ocitocina, surgiu a pertinência de explorar a literatura conhecida sobre o tema até o momento para melhor compreender os aspectos que relacionam a ocitocina e o TEA⁴. Nesse sentido, levantou-se a seguinte questão norteadora: “Como os níveis de ocitocina e a expressão de seus receptores influenciam no desenvolvimento de crianças com TEA?”

A presente revisão integrativa de literatura buscou destacar os mecanismos neurofisiológicos por trás da correlação entre ocitocina e o autismo, e não as alternativas terapêuticas com esse neuropeptídeo que se sucedem, tendo, portanto, como objetivo geral avaliar os aspectos relacionados a essa influência do neurotransmissor em questão no desenvolvimento do TEA.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura desenvolvida com as seguintes etapas: (1) elaboração da questão norteadora e objetivo do estudo; (2) definição de critérios de inclusão e exclusão das produções científicas; (3) busca de estudos científicos nas bases de dados e bibliotecas virtuais; (4) análise e categorização das produções encontradas; (5) resultados e discussão dos achados⁵.

Para a elaboração da questão norteadora, utilizou-se a estratégia PICO, metodologia que auxilia na construção de uma pergunta de pesquisa e busca de evidências para uma pesquisa não clínica, em que P é crianças com transtorno do espectro autista (população/paciente), I é níveis de ocitocina e expressão de seus receptores (interesse) e Co é o desenvolvimento de crianças com TEA (contexto). Para a localização dos estudos relevantes, aqueles que respondessem à questão norteadora, utilizou-se de descritores indexados nos idiomas inglês, português e espanhol. Os descritores “oxytocin” e “ocitocina” com o operador booleano AND e “autism spectrum disorder” e “transtorno do espectro autista” foram obtidos a partir do Medical Subject Headings (MESH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

A coleta de dados foi realizada por meio de busca eletrônica no período de setembro a outubro de 2024, nas seguintes bases de dados: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da

Saúde (LILACS) e PubMed. Para a seleção dos artigos, utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos originais, disponíveis na íntegra gratuitamente, publicados nos últimos 5 anos em inglês e/ou português, que respondessem à questão norteadora. Foram excluídas meta-análises, revisões sistemáticas, teses de mestrado, revisões, trabalhos que abordam tratamentos com a ocitocina.

Sendo assim, na base de dados PubMed foram encontrados 181 resultados com a utilização dos descritores “oxytocin” e “ocitocina” com o operador booleano AND e “autism spectrum disorder” e “transtorno do espectro autista”. Desses, 34 artigos foram selecionados de forma primária a partir da leitura de título e resumo por responderem à questão norteadora e com a adição por meio do operador booleano AND do descritor “child development” e “desenvolvimento infantil”. 18 artigos foram escolhidos após a aplicação dos critérios de exclusão. Os estudos encontrados na LILACS, 3 no total, foram excluídos por serem estudos do tipo revisão, apesar de responderem à questão norteadora. A figura 1 ilustra o processo de identificação, triagem, elegibilidade e inclusão segundo a metodologia Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA).

RESULTADOS

De acordo com a metodologia PRISMA, foram identificados nas bases de dados Pubmed e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) um total de 184 artigos. Desses, 147 foram excluídos após leitura prévia do resumo por não responderem à pergunta norteadora. Na triagem, 37 artigos foram avaliados e 3 foram excluídos por serem revisões integrativas. Durante a etapa de elegibilidade, os 34 artigos foram submetidos a uma avaliação detalhada e houve a exclusão de 16 artigos por serem trabalhos que abordam unicamente aspectos do tratamento com a ocitocina, revisões sistemáticas, teses de mestrado e meta-análises. Assim, chega-se ao número de 18 artigos incluídos na presente revisão integrativa de literatura (Figura 1).

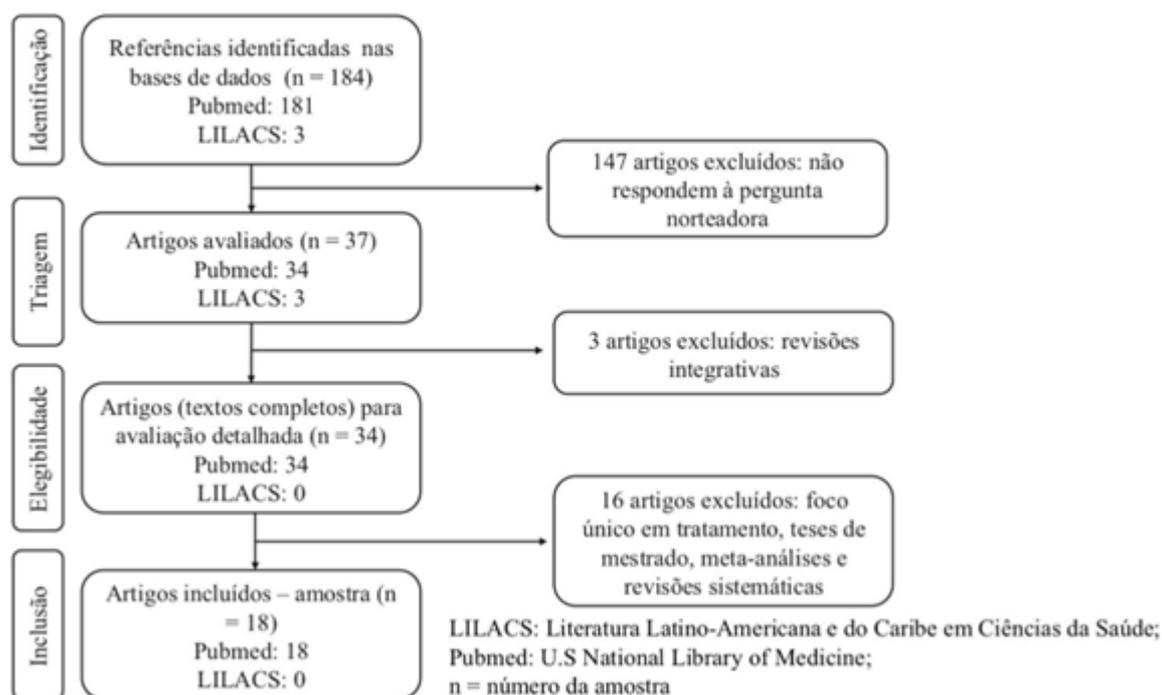


Figura 1. Fluxograma PRISMA

Na presente revisão integrativa da literatura, analisou-se 18 artigos, dentre eles 7 estudos experimentais com seres humanos, 4 estudos experimentais com animais, 4 estudos de coorte, 2 estudos transversais e 1 estudo experimental matemático, que atenderam aos critérios de inclusão preliminarmente estabelecidos e vão de encontro com o objetivo: analisar como os níveis de ocitocina e a expressão de seus receptores influenciam no desenvolvimento de crianças com TEA. Para melhor compreensão dos resultados, foi construído o Quadro 1 que apresenta os autores de cada artigo, seu desenho de estudo, seu respectivo título e seus principais achados.

A partir dessa demonstração metodológica, os artigos foram categorizados conforme ilustra a Figura 2.

Quadro 1. Artigos incluídos na análise da Revisão Integrativa de Literatura, separados por autor/ano, tipo de estudo e amostra, e principais achados.

Código do artigo	Autores/ano	Tipo de estudo e amostra	Principais achados
A	Huang M, <i>et al.</i> (2021)	Estudo de coorte em seres humanos; Amostra: crianças com TEA (n = 39) e grupo controle (n = 44).	Nível de ocitocina do TEA menor que grupo controle saudável; Disbiose do microbioma intestinal congruente com o quadro de níveis baixos de ocitocina séricos;

			Diferenças relacionadas ao sexo, sendo observada em níveis menores de ocitocina em crianças com TEA do sexo masculino, porém o artigo ressalta a pequena amostragem analisada.
B	Oztan O, Del Rosso LA, Simmons SM, et al. (2021)	Estudo experimental em animais; Amostra: macacos Rhesus (n = 76).	Níveis mais altos de ocitocina estavam associados a comportamentos sociais mais frequentes; Macacos com baixos níveis de ocitocina demonstraram comportamentos sociais reduzidos, sugerindo que podem ser um modelo útil para estudar o autismo.
C	Zheng X, et al. (2024)	Estudo de coorte em seres humanos; Amostra: homens adultos (n = 131) e mulheres adultas (n = 124).	Padrões distintos de atividade em áreas cerebrais relacionadas à motivação, recompensa e processamento de saliência, mas não no processamento visual; Variações nos genes receptores de ocitocina modulam conexões neurais durante a visualização de expressões ameaçadoras, sugerindo que o genótipo influencia como o cérebro processa ameaças em pessoas com TEA.
D	Portnova GV, Proskurnina EV, et al. (2023)	Estudo experimental em seres humanos; Amostra: grupo controle (n = 22) e grupo com TEA (n = 21).	Indivíduos com TEA podem ter uma percepção tátil alterada, especialmente no que diz respeito à avaliação da agradabilidade dos estímulos; Níveis mais altos de ocitocina e a maior resposta à estimulação tátil nos indivíduos com TEA podem refletir numa tentativa do organismo de compensar déficits sociais e de comunicação.
E	Le J, Kou J, et al. (2020)	Estudo experimental em seres humanos; Amostra: homens adultos saudáveis (n = 40).	A ocitocina influenciou principalmente o olhar para os olhos e para longe do nariz de rostos com medo; A ocitocina intranasal diminua consistentemente as respostas da amígdala a rostos ameaçadores em homens, mas ele tem o efeito oposto em mulheres; A ocitocina intranasal aumenta a preferência visual por estímulos dinâmicos e sociais versus não sociais em quatro tarefas diferentes sensíveis a traços autistas.

F	Siecinski SK, Giamberardino SN, et al. (2023)	Estudo de coorte em seres humanos; Amostra: indivíduos com TEA (n = 290).	Genótipos associados aos níveis de ocitocina: alelo A de rs966552 no gene da subunidade 1 do receptor tipo B do GABA e alelo A de rs6500746 no gene RNA RBFOX1. Mudanças na expressão desses genes possuem relação com sistema imunológico, o que inclui "resposta imune" "rastreamento de proteínas" e "processos catabólicos/fosforilação oxidativa".
G	Tanaka S, Komagome A, et al. (2020)	Estudo de coorte em seres humanos; Amostra: crianças com desenvolvimento típico entre os 8 e 9 anos (n= 10) e crianças com TEA entre os 8 e 13 anos (n = 13).	Nível de ocitocina salivar após cada sessão de oficina de arte visual mostrou uma diminuição significativa no grupo de desenvolvimento típico enquanto não houve diferença significativa no grupo com TEA mas, a porcentagem média de ocitocina salivar após cada sessão no grupo com TEA foi significativamente maior do que a do grupo de pessoas com desenvolvimento típico.
H	Wieting J, Jahn K, et al. (2023)	Estudo de coorte em seres humanos; Amostra: homens e mulheres com TEA (n = 20; homens n = 10, mulheres n= 10) e homens e mulheres saudáveis (n= 20; homens n = 10, mulheres n= 10)	Sem diferenças entre os grupos com relação à metilação do receptor de ocitocina; A modificação de 5mC do gene receptor de ocitocina é notável e consistente em todo o gene em ambos os grupos; O SNP rs53576 que tem sido frequentemente relacionado à metilação do receptor de ocitocina e atribuído uma relevância fenotípica no autismo, não mostrou diferenças significativas.
I	Evenepoel M, et al. (2023)	Estudo transversal em seres humanos; Amostra: crianças com TEA entre 8 e 12 anos (n = 80) e crianças com desenvolvimento típico (n = 40)	Níveis significativamente menores de ocitocina “dependentes de traço” matinal em crianças com TEA, em comparação com o grupo de crianças controle; não foram notados níveis diferenciais de ocitocina “dependentes de traço” vespertina em crianças com TEA, em comparação com o grupo controle. Sem mudanças significativas nos níveis de ocitocina "dependentes de estado" induzidos por estresse social os quais são alterados no TEA.

J	Gottlieb MM. (2019)	Estudo experimental matemático	Caso o número de receptores de ocitocina diminua, menos ocitocina é produzida e a concentração basal diminuirá; essa diminuição está associada ao aumento da gravidade do autismo
K	Fujima S, et al. (2021)	Estudo experimental em animais; Amostra: camundongos machos com a proteína CAPS2 e camundongos machos selvagens.	A proteína CAPS2 é um fator crítico para a liberação de ocitocina, consequentemente associado ao comportamento social; sua mediação na liberação de ocitocina pode servir como alvo potencial para a terapia com TEA.
L	Meyer M, et al. (2022)	Estudo experimental em seres humanos; Amostra: cultura de células de rim de embrião humano (células HEK293).	A expressão da mudança de posição desse gene (A218T) tem sido associada a sintomas de TEA e tem diversas consequências, dentre elas: alterações na ativação da MAPK e expressão de vários genes-alvo relacionados ao autismo.
M	Zhang, R (2022)	Estudo experimental seres em humanos; Amostra: 963 genes relacionados à ocitocina e 208 definidos como genes centrais.	Níveis mais baixos de ocitocina em crianças com TEA, em relação a neurotípicas, impactam a gravidade dos sintomas sociais e comunicacionais.
N	AL-ALI, Zainab, et al. (2022)	Estudo experimental em seres humanos; Amostra: pacientes com TEA (n = 60) e pacientes controle saudáveis (n = 60).	Há alta proporção de consanguinidade e histórico familiar de TEA; Maior frequência do genótipo "CT" do gene receptor de ocitocina em pessoas com TEA, em especial homens. Níveis de ocitocina estavam mais altos em pessoas com TEA do que nas pessoas pertencentes ao grupo controle, eles também variaram entre diferentes graus de gravidade do TEA.
O	Wilczyński KM, et al. (2023)	Estudo experimental em seres humanos; Amostra: indivíduos entre 14 e 59 anos com TEA (n = 63) e indivíduos saudáveis na mesma faixa etária (n = 27).	O equilíbrio entre a expressão do gene CD38 (atua na secreção da ocitocina e da vasopressina) e LNPEP (atua na quebra da ocitocina e da vasopressina) impacta o risco de TEA, de modo a afetar as concentrações de ocitocina;
P	Toya, Akie, et al. (2023)	Estudo experimental em animais; Amostra: cultura de células de rim de embrião humano (células HEK293)	O gene NLGN4, expresso em neurônios produtores de ocitocina/vasopressina pode estar associado a funções sociais prejudicadas, mas menos envolvido na

		inseridas em coelhos; cultura de células tronco humanas (linha iPSC 610B1) em camundongos.	regulação motora, apoiando, assim, a sua relação com o autismo.
Q	Hörnberg, H., et al. (2020)	Estudo experimental em animais; Amostra: camundongos.	Os camundongos com a mutação no Nlgn3 apresentaram comprometimento na sinalização da ocitocina e alteração nas respostas comportamentais a testes de novidade social. O tratamento com um inibidor específico restaurou a sinalização da ocitocina e melhorou as respostas sociais.
R	Haaf, R., et al. (2024)	Estudo transversal em seres humanos; Amostra: adultos saudáveis adultos com TEA (n = 29; sendo homens n = 17) e adultos saudáveis (n = 27, sendo homens n = 9).	Os níveis de ocitocina estavam positivamente correlacionados com o volume da substância cinzenta no hipotálamo, sugerindo um vínculo potencial entre esses fatores em adultos com transtorno do espectro autista (TEA) sugerindo que a ocitocina pode desempenhar um papel importante na morfologia cerebral associada ao TEA, oferecendo novas perspectivas para intervenções terapêuticas.

Figura 2. Divisão dos aspectos relacionados à influência dos níveis de ocitocina e a expressão de seus receptores conforme demonstrado na literatura analisada

DISCUSSÃO

Diante dos resultados encontrados acerca da influência dos níveis de ocitocina e da expressão de seus receptores no desenvolvimento de crianças com o Transtorno do Espectro Autista (TEA), pode-se agrupar esses achados em 5 categorias:

- (1) Mecanismos neurofisiológicos relacionados;
- (2) Interações genéticas e epigenéticas;
- (3) Níveis de ocitocina e comportamento social no TEA;
- (4) Fatores múltiplos associados;
- (5) Intervenções e efeitos da administração da ocitocina.

1. Mecanismos neurofisiológicos relacionados

O transtorno do espectro autista (TEA) é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por déficits de comunicação social precoce, atraso na linguagem e comportamentos motores sensoriais repetitivos⁶.

Nesse sentido, umas das dificuldades que os indivíduos com TEA possuem é em estabelecer relações interpessoais. Sob esse viés, foi notado que a administração de ocitocina intranasal aumentou especialmente a atenção direcionada aos olhos, contribuindo para um maior engajamento e para o estabelecimento de conexões mais sólidas⁷.

Ademais, em crianças com TEA, a ocitocina basal está mais baixa pela manhã em comparação com o grupo controle, mas essa diferença desaparece à tarde. Contudo, em situações de estresse social, as crianças com TEA não mostram uma mudança significativa nos níveis de ocitocina, o que sugere uma resposta atípica a esses estímulos. Isso pode indicar alterações específicas no sistema de ocitocina em TEA, tanto em termos de níveis basais quanto de resposta ao estresse⁸. Dessa forma, caso o número de receptores de ocitocina diminua, menos ocitocina é produzida e a concentração basal diminuirá, a qual está relacionada ao aumento da gravidade do autismo⁹.

Também foi encontrada uma proteína chamada neuroligina 4 (NLGN4) presente nos neurônios do hipotálamo que produz ocitocina. O peptídeo é especialmente expresso em regiões associadas a interações sociais e a capacidades intelectuais e sua distribuição sugere uma ligação com déficits sociais e cognitivos característicos do autismo, impactando na modulação dessas características¹⁰.

2. Interações genéticas e epigenéticas

No que diz respeito aos aspectos genéticos e epigenéticos de receptores de ocitocina, vale apontar que os trabalhos analisados tiveram apontaram condições multifatoriais como: mudança na expressão e na posição de genes, equilíbrio entre genes de quebra e de secreção de ocitocina, presença de metilação, diferença níveis de ocitocina entre grupo controle e grupo com TEA e diferença nos níveis de ocitocina dentro do grupo de pessoas com TEA^{11, 12, 13, 14, 15}.

A mudança na expressão desses genes ligados aos níveis de ocitocina possui relação com o sistema imunológico, especialmente na resposta imune¹¹, sendo que a mudança de posição desses genes ocasiona alteração em vias de sinalização intracelular como a via da MAP quinase (MAPK) levando a expressão de vários genes-alvo relacionados ao autismo¹³. Foi percebido que são necessários maiores estudos para identificar quais seriam esses genes-alvo com objetivo de se traçar terapêuticas para o TEA a fim de melhorar a qualidade de vida e o desenvolvimento dos indivíduos com o transtorno.

O equilíbrio entre genes que atuam na quebra da ocitocina com genes que comandam a secreção desse hormônio impactam o risco de desenvolvimento de TEA, bem como seu grau, porque esse balanço pode afetar as concentrações da ocitocina¹⁵. E a metilação, processo que causa silenciamento gênico sem alterar a sequência do ácido desoxirribonucleico (DNA), não causou diferenças nos receptores de ocitocina entre os grupos com desenvolvimento típico e com TEA apesar desses dois grupos sofrerem da mesma modificação no receptor¹².

Também foi notado que os níveis de ocitocina estavam mais altos em pessoas com TEA do que nas pessoas pertencentes ao grupo controle, e que dentro do grupo com pessoas com TEA esse nível variou de acordo com os diferentes graus desse transtorno; há uma associação entre consanguinidade e histórico familiar de autismo que não foi apontada em outros estudos analisados sugerindo que o TEA pode ser considerado hereditário¹⁴, mas que seu diagnóstico depende de outras análises além da genealógica, uma vez que esse transtorno é considerado de origem multifatorial.

3. Níveis de ocitocina e comportamento social no TEA

É do conhecimento da comunidade científica até o momento que a expressão do TEA se dá por meio de uma herança poligênica, marcada por mais de 100 genes de suscetibilidade relacionados ao distúrbio¹⁶, o que sugere, a partir desse contexto, a necessidade de encontrar possíveis padrões de semelhanças entre marcadores biológicos e comportamentos sociais correspondentes para a investigação de possíveis abordagens terapêuticas.

Oztan et al. e Hörnberg et al. concordam na medida em que apresentam não apenas os níveis de ocitocina, mas também de arginina vasopressina (AVP), como medidas biológicas robustas para possível avaliação do transtorno em questão. Quanto ao primeiro estudo, as descobertas indicaram que a concentração de AVP no líquido cefalorraquidiano (LCR) é uma medida estável e ligada à variação quantitativa de características sociais em primatas, no caso, em macacos rhesus machos. Quando em baixos níveis nesses indivíduos, a AVP demonstrou anormalidades no processamento de informações sociais, expressas em gestos de aversão ao olhar e déficits de reconhecimento facial, por exemplo^{17, 18}.

Já em estudos diversos com humanos, como o de Huang et al., que correlaciona a ocitocina sérica e a presença de disbiose intestinal em crianças com TEA, e o de Tanaka et al., que observa o aumento de secreção de ocitocina em crianças autistas ao realizarem atividades artísticas, as conclusões foram mais robustas e relevantes para a avaliação fisiopatológica humana^{6,19}. Portnova et al., por meio de uma investigação que envolvia a percepção tátil em adultos com TEA por um dispositivo robótico e posterior avaliação da ocitocina salivar e

alterações na capacidade antioxidante, chegaram a conclusões relevantes até o presente momento. O achado principal deste último estudo é o de que o nível aumentado de ocitocina em participantes com TEA ao serem estimulados de forma tátil não se correlacionou com a agradabilidade desse estímulo, mas a uma excitação mais alta durante essa percepção, sendo induzida pelo estresse e não às emoções positivas causadas por sensações agradáveis e geralmente associadas ao hormônio ocitocina²⁰.

4. Fatores múltiplos associados

Inúmeras pesquisas genéticas e epidemiológicas demonstram que o autismo é um transtorno de etiologia complexa e resultante de uma combinação de fatores genéticos e ambientais, e as interações intrínsecas entre esses aspectos²¹. De modo semelhante, quando analisados em conjunto os níveis de ocitocina demonstram estar relacionados a polimorfismos e mutações de seus receptores, bem como a diversos fatores epigenéticos que modificam sua expressão, secreção e processamento, sendo, portanto, uma associação multidimensional⁴.

Tendo essa premissa em consideração, foram observados outros componentes, sejam externos ou internos ao organismo, que promoviam interações importantes sobre relação ocitocina-TEA, não podendo, portanto, ser simplificada a uma relação puramente bilateral e causal. Dentre os estudos selecionados, houve a observação de fatores como a presença de disbiose intestinal, os níveis de cortisol associados e a resposta antioxidativa causada no organismo, por exemplo^{6, 8, 14}.

Indivíduos com menores concentrações de ocitocina sérica convergiam para achados de crescimento excessivo de vários gêneros patogênicos de enterobactérias e de níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias circulantes. Desse modo, houve uma correlação negativa entre ocitocina, sintomas gastrointestinais e regulação imunológica, evidenciando o papel regulador desse neurotransmissor tanto na sinalização imunológica quanto na regulação dos eixos entéricos e cerebrais⁶.

Outros tipos de interações influenciaram na expressão de ocitocina em pacientes com TEA, desde relações ambientais, por exemplo com a ativação do sistema de estresse cortisol do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal em situações específicas (HPA) e a maior secreção de ocitocina quando as crianças com TEA analisadas realizaram atividades artísticas, até relações intrínsecas genéticas e epigenéticas, como alterações na metilação de receptores de ocitocina expressas em autistas de alto funcionamento e polimorfismos em genes específicos, conforme analisou^{8, 15, 12, 14}.

5. Intervenções e efeitos da administração de ocitocina

Quanto às possíveis alternativas terapêuticas estudadas, torna-se importante ressaltar primeiramente que a ocitocina é um peptídeo de 9 aminoácidos que não consegue atravessar a barreira hematoencefálica e entrar no sistema nervoso central. A administração principal de ocitocina em humanos até o momento tem sido por via intranasal²².

O estudo de Tanaka *et al.*, foi pioneiro em avaliar as concentrações de ocitocina salivar em crianças com TEA em resposta a uma atividade social positiva, e mostrou que após cada sessão de oficina de arte a porcentagem média de ocitocina salivar aumentaram em crianças com TEA. Já o nível de cortisol não aumentou, indicando que a ocitocina é liberada como resultado de atividades sociais positivas, e não em situações de estresse¹⁹.

De acordo com o estudo de Hörnberg *et al.*, camundongos com mutação no gene *Ng3* apresentaram comprometimento na sinalização da ocitocina, o que levou a alterações nas respostas comportamentais. Foi usado um tratamento com um inibidor específico que restaurou a sinalização da ocitocina e melhorou as respostas sociais¹⁸.

Por fim, o estudo de Haaf *et al.*, correlaciona uma relação entre o volume da substância cinzenta no hipotálamo com os níveis de ocitocina, sugerindo um vínculo potencial entre esses fatores em adultos com TEA, mostrando que a ocitocina pode desempenhar um papel importante na morfologia cerebral²³.

CONCLUSÃO

Os estudos analisados constataam que a ocitocina é um componente bastante influente no desenvolvimento de crianças com TEA, uma vez que a mensuração de seus níveis no indivíduo pode auxiliar no diagnóstico. Além disso, o conhecimento sobre o mecanismo de expressão de seus receptores e de quais genes são ativados ou inativados, é de suma importância para se entender os efeitos na fisiologia e no comportamento social dessa população. Foi percebido que os níveis de ocitocina na população analisada é maior que na população de desenvolvimento típico, porém devido a uma elevada excitabilidade frente a situações estressoras e não por sentimentos positivos. Dessa forma, é evidente a necessidade de pesquisas futuras acerca do tema para maior esclarecimento dos genes-alvo para esse transtorno com amostragens maiores do que as apresentadas neste trabalho para melhorar diagnósticos e intervenções.

REFERÊNCIAS

1. RIGNEY, N. et al. Oxytocin, vasopressin, and social behavior: From neural circuits to clinical opportunities. **Endocrinology**, v. 163, n. 9, 2022.

2. HAVRANEK, T.; BACOVA, Z.; BAKOS, J. Oxytocin, GABA, and dopamine interplay in autism. **Endocrine regulations**, v. 58, n. 1, p. 105–114, 2024.
3. SIKICH, L. et al. Intranasal oxytocin in children and adolescents with autism spectrum disorder. **The New England journal of medicine**, v. 385, n. 16, p. 1462–1473, 2021.
4. ZHANG, R. Oxytocin - A key to etiology and treatment for Autism Spectrum Disorder. **EBioMedicine**, v. 81, n. 104126, p. 104126, 2022.
5. SOUZA, M. T. DE; SILVA, M. D. DA; CARVALHO, R. DE. Integrative review: what is it? How to do it? **Einstein (Sao Paulo, Brazil)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, 2010.
6. HUANG, M. et al. Serum oxytocin level correlates with gut microbiome dysbiosis in children with autism spectrum disorder. **Frontiers in neuroscience**, v. 15, p. 721884, 2021.
7. LE, J. et al. Oxytocin biases eye-gaze to dynamic and static social images and the eyes of fearful faces: associations with trait autism. **Translational psychiatry**, v. 10, n. 1, p. 142, 2020.
8. EVENEPOEL, M. et al. Endogenous oxytocin levels in children with autism: Associations with cortisol levels and oxytocin receptor gene methylation. **Translational psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 235, 2023.
9. GOTTLIEB, M. M. Mathematical models for possible roles of oxytocin and oxytocin receptors in autism. **Computational and mathematical methods in medicine**, v. 2019, p. 7308197, 2019.
10. TOYA, A. et al. The distribution of neuropilin4, an autism-related postsynaptic molecule, in the human brain. **Molecular brain**, v. 16, n. 1, p. 20, 2023.
11. SIECINSKI, S. K. et al. Genetic and epigenetic signatures associated with plasma oxytocin levels in children and adolescents with autism spectrum disorder. **Autism research: official journal of the International Society for Autism Research**, v. 16, n. 3, p. 502–523, 2023.
12. WIETING, J. et al. A targeted long-read sequencing approach questions the association of OXTR methylation with high-functioning autism. **Clinical epigenetics**, v. 15, n. 1, p. 195, 2023. WIETING, J. et al. A targeted long-read sequencing approach questions the association of OXTR methylation with high-functioning autism. **Clinical epigenetics**, v. 15, n. 1, p. 195, 2023.
13. MEYER, M. et al. Structure-function relationships of the disease-linked A218T oxytocin receptor variant. **Molecular psychiatry**, v. 27, n. 2, p. 907–917, 2022.
14. AL-ALI, Z. et al. The oxytocin receptor gene polymorphism rs2268491 and serum oxytocin alterations are indicative of autism spectrum disorder: A case-control pediatric study in Iraq with personalized medicine implications. **PLoS one**, v. 17, n. 3, p. e0265217, 2022.
15. WILCZYŃSKI, K. M. et al. Association of OXTR, AVPR1a, LNPEP, and CD38 genes' expression with the clinical presentation of autism spectrum disorder. **Current issues in molecular biology**, v. 45, n. 10, p. 8359–8371, 2023.
16. FUJIMA, S. et al. CAPS2 deficiency impairs the release of the social peptide oxytocin, as well as oxytocin-associated social behavior. **The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience**, v. 41, n. 20, p. 4524–4535, 2021.

17. OZTAN, O. *et al.* Autism-associated biomarkers: test-retest reliability and relationship to quantitative social trait variation in rhesus monkeys. **Molecular autism**, v. 12, n. 1, p. 50, 2021.
18. HÖRNBERG, H. *et al.* Rescue of oxytocin response and social behavior in a mouse model of autism. **Nature**, v. 584, n. 7820, p. 252–256, 2020.
19. TANAKA, S. *et al.* Participatory art activities increase salivary oxytocin secretion of ASD children. **Brain sciences**, v. 10, n. 10, p. 680, 2020.
20. PORTNOVA, G. V. *et al.* Salivary oxytocin and antioxidative response to robotic touch in adults with autism spectrum disorder. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 15, 2023.
21. CHASTE, P.; LEBOYER, M. Autism risk factors: genes, environment, and gene-environment interactions. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 14, n. 3, p. 281–292, 2012.
22. JONES, C. *et al.* Oxytocin and social functioning. **Dialogues in clinical neuroscience**, v. 19, n. 2, p. 193–201, 2017.
23. HAAF, R. *et al.* Peripheral oxytocin levels are linked to hypothalamic gray matter volume in autistic adults: a cross-sectional secondary data analysis. **Scientific reports**, v. 14, n. 1, p. 1380, 2024.