

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS  
BIOMEDICINA

Manuella Cândida Felipe

**Via ocitocina e arginina-vasopressina no Transtorno do Espectro Autista:  
uma revisão integrativa.**

GOIÂNIA  
2025



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DE GRADUAÇÃO NO REPOSITÓRIO INSTITUCIONAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio do Repositório Institucional (RI/UFG), regulamentado pela Resolução CEPEC no 1240/2014, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei no 9.610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo dos Trabalhos de Conclusão dos Cursos de Graduação disponibilizado no RI/UFG é de responsabilidade exclusiva dos autores. Ao encaminhar(em) o produto final, o(s) autor(a)(es)(as) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

### 1. Identificação do Trabalho de Conclusão de Curso de Graduação (TCCG)

Nome(s) completo(s) do(a)(s) autor(a)(es)(as): Manuella Cândida Felipe

Título do trabalho: "Via ocitocina e arginina-vasopressina no Transtorno do Espectro Autista: uma revisão integrativa"

### 2. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador) Concorda com a liberação total do documento [ X ] SIM [ ] NÃO<sup>1</sup>

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante: a) consulta ao(à)(s) autor(a)(es)(as) e ao(à) orientador(a); b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo do TCCG. O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

#### Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro.

**Obs.: Este termo deve ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.**



Documento assinado eletronicamente por **Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo**, Coordenadora, em 01/12/2025, às 10:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Manuella Candida Felipe, Discente**, em 09/12/2025, às 21:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

---



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5823245** e o código CRC **95C7F93D**.

---

Referência: Processo nº 23070.059603/2025-56

SEI nº 5823245

Manuella Cândida Felipe

**Via ocitocina e arginina-vasopressina no Transtorno do Espectro Autista:  
uma revisão integrativa.**

Trabalho de Conclusão de Curso  
apresentado ao Instituto de Ciências  
Biológicas da Universidade Federal de  
Goiás, como requisito para obtenção do  
título de Bacharela em Biomedicina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Lucilene Arilho  
Ribeiro Bicudo.

GOIÂNIA  
2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

Felippe, Manuella Cândida  
Via ocitocina e arginina-vasopressina no Transtorno do Espectro Autista:  
uma revisão integrativa. [e-book] / Manuella Cândida Felippe. - 2025.  
XL, 40 f.: 2025

Orientadora: Prof(a). Dra. Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo  
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de  
Goiás, Instituto de Ciências Biológicas (ICB), Biomedicina, Goiânia, 2025.  
Bibliografia.  
Inclui: siglas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Autista, Ocitocina, Arginina-vasopressina, Polimorfismos, OXTR.

I. Bicudo, Lucilene Arilho Ribeiro, orient. II. Título.

CDU 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

## ATA DE DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

Aos vinte e oito dias do mês de novembro de dois mil e vinte e cinco iniciou-se a sessão pública de defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) intitulado “Via ocitocina e arginina-vasopressina no Transtorno do Espectro Autista: uma revisão integrativa” de autoria de Manuella Cândida Felipe, do curso de Biomedicina, do Instituto de Ciências Biológicas da UFG. Os trabalhos foram instalados pelo(a) Dra. Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo - Instituto de Ciências Biológicas/UFG - com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: Dra. Juliana Santana de Curcio - Instituto de Ciências Biológicas/UFG e Dra. Manuela da Rocha Matos Rezende - Instituto de Ciências Biológicas/UFG. Após a apresentação, a banca examinadora realizou a arguição do(a) estudante. Posteriormente, de forma reservada, a Banca Examinadora atribuiu a nota final de 10,0, tendo sido o TCC considerado Aprovado.

Proclamados os resultados, os trabalhos foram encerrados e, para constar, lavrou-se a presente ata que segue assinada pelos Membros da Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo, Coordenadora**, em 28/11/2025, às 15:37, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Juliana Santana de Curcio, Usuário Externo**, em 28/11/2025, às 15:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Manuela Da Rocha Matos Rezende, Usuário Externo**, em 08/12/2025, às 00:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://sei.ufg.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **5816513** e o código CRC **00353D77**.

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a Deus e Nossa Senhora, que me protegem e guiam no melhor caminho.

Aos meus pais, Leandro e Cláudia, que debaixo de sol, me trouxeram até aqui pela sombra. Obrigada por acreditarem em mim, por investirem em mim e por sempre quererem o melhor para mim.

Ao meu irmão, Leandro Filho, por estar comigo nessa caminhada, por cuidar de mim e ser amigo.

Ao meu namorado, Hugo Leonardo, pelo apoio e suporte durante toda a graduação, sempre me fazendo acreditar em mim mesma e que tudo vai ficar bem.

À minha orientadora, Profa. Dra. Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo, por ter me orientado com maestria, por ter me guiado em cada passo e por tornar esse processo o mais simples possível.

Ao meu amigo Andrey por me acolher em Goiânia, por se preocupar e por ter sido minha segunda família aqui.

Às minhas amigas Anna Clara Monteiro, Júlia Cavilha, Lorena Fernandes e Luíza Sousa pela companhia, pelos momentos de diversão, por terem sido abrigo e pela amizade durante a faculdade, sem vocês a trajetória seria muito mais difícil.

Por fim, agradeço à Atlética Sanguinária, por ter sido refúgio, por me desafiar e me mostrar que sou capaz de enfrentar novos desafios.

“A melhor forma de prever o futuro é criá-lo.”  
Peter Drucker

## RESUMO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma condição neurodesenvolvimental complexa, caracterizada por déficits persistentes na interação social e comunicação, além de comportamentos repetitivos e interesses restritos. Embora a etiologia do TEA seja multifatorial e heterogênea, avanços na neurobiologia apontam para o envolvimento de vias neuropeptídicas específicas associadas à regulação do comportamento social, sendo elas a via ocitocina (OXT) e via arginina vasopressina (AVP). Assim, a presente revisão tem como objetivo analisar a literatura científica recente acerca da relação entre os sistemas ocitocinérgico e vasopressinérgico, seus receptores e a cognição social no contexto do TEA, além de contribuir para o entendimento dos mecanismos neuroquímicos envolvidos na relação vias ocitocina/vasopressina e o TEA, compilar informações obtidas em artigos e bancos de dados genéticos sobre a participação das vias no TEA e ampliar futuras possibilidades terapêuticas mais direcionadas baseadas nas evidências encontradas. Foram incluídos artigos publicados entre os anos de 2015 e 2025 cujo conteúdo abordasse os genes da via OXT/AVP relacionados ao TEA. Os dados foram extraídos de 17 artigos selecionados considerando país, ano, genes, polimorfismos, correlação com o TEA e o uso de tratamento ou identificação de biomarcador. Os resultados indicaram que os polimorfismos mais pesquisados foram o rs2254298 e o rs53576 do gene OXTR, além de sugerir a identificação de polimorfismos nos genes OXTR, AVPR1a e AVPR1b como potenciais biomarcadores de risco e gravidade dos sintomas sociais, bem como a exploração da OXT intranasal como uma promissora abordagem terapêutica. Conclui-se que foi demonstrado como as vias ocitocinérgica e vasopressinérgica participam de forma significativa na mediação da cognição social e que suas alterações genéticas estão diretamente implicadas nos sintomas centrais do TEA, além de ter sido indicados caminhos promissores para intervenções baseadas em biomarcadores genéticos, contribuindo para uma futura abordagem mais precisa e individualizada do tratamento do autismo.

**Palavras-chave:** Autista, ocitocina, arginina-vasopressina, polimorfismos, OXTR.

## ABSTRACT

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a complex neurodevelopmental condition defined by persistent deficits in social interaction and communication, as well as repetitive behaviors and restricted interests. Although the etiology of ASD is multifactorial and heterogeneous, advances in neurobiology point to the involvement of specific neuropeptide pathways associated with the regulation of social behavior, namely the oxytocin (OXT) and arginine vasopressin (AVP) pathways. Thus, this review aims to analyze recent scientific literature on the relationship between the oxytocin and vasopressin systems, their receptors, and social cognition in the context of ASD, in addition to contributing to the understanding of the neurochemical mechanisms involved in the relationship between oxytocin/vasopressin pathways and ASD, compiling information found in articles and genetic databases on the participation of these pathways in ASD, and expanding more targeted therapeutic proposals based on the evidence found. Articles published between 2015 and 2025 addressing genes in the OXT/AVP pathway related to ASD were included. Data were extracted from 17 selected articles considering country, year, genes, polymorphisms, association with ASD, and the use of treatment or biomarker identification. The results indicated that the most researched polymorphisms were rs2254298 and rs53576 of the OXTR gene, in addition to suggesting the identification of polymorphisms in the OXTR, AVPR1a, and AVPR1b genes as potential biomarkers of risk and severity of social symptoms, as well as the exploration of intranasal OXT as a promising therapeutic approach. In conclusion, it has been demonstrated how the oxytocinergic and vasopressinergic pathways significantly participate in mediating social cognition, and that their genetic alterations are directly implicated in the core symptoms of ASD. Furthermore, promising avenues for interventions based on genetic biomarkers have been indicated, contributing to a more precise and individualized future approach to autism treatment.

**Keywords:** Autism, oxytocin, arginine vasopressin, polymorphisms, OXTR.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Epidemiologia do TEA	12
Figura 2- Hipófise ou glândula pituitária	15
Figura 3- Fluxograma sobre as estratégias de busca nas bases de dados até a inclusão final de artigos no estudo, de acordo com PRISMA	20

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Polimorfismos de genes estudados nos artigos selecionados  
e sua correlação com TEA

21

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TEA	Transtorno do Espectro Autista
OXT	Ocitocina
AVP	Arginina Vasopressina
OXTR	Receptor de Ocitocina
AVPR	Receptor de Argenina Vasopressina
LNPEP	Leucil/Cistinil Aminopeptidase

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>10</b>
<b>1.1</b>	<b>Características Epidemiológicas do TEA</b> .....	<b>10</b>
<b>1.2</b>	<b>Fatores Genéticos no Desenvolvimento do TEA</b> .....	<b>12</b>
<b>1.3</b>	<b>Via da Ocitocina e da Arginina-Vasopressina no TEA</b> .....	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1</b>	<b>Objetivo Geral</b> .....	<b>17</b>
<b>2.2</b>	<b>Objetivos Específicos</b> .....	<b>17</b>
<b>3</b>	<b>METODOLOGIA</b> .....	<b>18</b>
<b>3.1</b>	<b>Estratégia de Busca</b> .....	<b>18</b>
<b>3.2</b>	<b>Critérios de Inclusão e Exclusão</b> .....	<b>18</b>
<b>3.3</b>	<b>Seleção de Estudos</b> .....	<b>18</b>
<b>3.4</b>	<b>Extração de Dados</b> .....	<b>18</b>
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>20</b>
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>26</b>
<b>5.1</b>	<b>OXTR</b> .....	<b>26</b>
<b>5.2</b>	<b>AVPR1a</b> .....	<b>27</b>
<b>5.3</b>	<b>CD38</b> .....	<b>28</b>
<b>5.4</b>	<b>LNPEP</b> .....	<b>29</b>
<b>5.5</b>	<b>Tratamentos</b> .....	<b>29</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>32</b>

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento das neurociências tem permitido uma compreensão mais ampla dos fatores que influenciam o comportamento social humano, especialmente no contexto de transtornos do neurodesenvolvimento, como o Transtorno do Espectro Autista (TEA). O TEA é uma condição neurodesenvolvimental complexa, caracterizada por déficits persistentes na interação social e comunicação, além de comportamentos repetitivos e interesses restritos (Wilczyński et al., 2023).

Desde que Leo Kanner descreveu o autismo infantil pela primeira vez em 1943, a incidência global do TEA aumentou mais de 100 vezes nos últimos cinquenta anos. Em 2020, a prevalência de TEA entre crianças de 0 a 8 anos nos EUA atingiu 2,76%, o que significa que 1 em cada 36 crianças é diagnosticada com TEA, com uma proporção de meninos para meninas de 3,8:1. Consequentemente, o TEA emergiu como uma preocupação significativa de saúde pública globalmente (Wang et al., 2025).

### 1.1. Características Epidemiológicas do TEA

A avaliação precisa da taxa de ocorrência do TEA é essencial para o planejamento de projetos de educação, saúde e apoio social voltados para crianças. Estima-se que cerca de 1 em cada 100 crianças no mundo seja diagnosticada com TEA. A ocorrência do TEA foi mais estudada em nações de alta renda, como os Estados Unidos e países europeus, graças a seus sistemas de monitoramento em saúde pública bem estruturados (Ge et al., 2024). Além disso, pesquisas em coortes de nascimento populacionais indicam que taxas mais altas de prevalência foram registradas, o que sugere que a verdadeira taxa de TEA pode estar sendo subavaliada (May et al., 2020). No entanto, por causa das falhas nas redes de monitoramento em saúde pública, a prevalência do TEA continua desconhecida em várias nações e áreas de baixa renda (Figura 1). As desigualdades sociais e econômicas na ocorrência do TEA provavelmente refletem as diferenças no acesso aos cuidados de saúde, na disponibilidade de recursos para diagnósticos e nas atitudes culturais, e não a verdadeira frequência do transtorno. O subdiagnóstico em regiões de baixa renda é frequentemente observado devido a serviços limitados e ao

estigma, enquanto países de alta renda se beneficiam de sistemas de vigilância mais eficazes (Gabriele et al., 2016).

O suposto crescimento na incidência do TEA pode indicar um aumento verdadeiro nos casos, mas também é afetado por uma série de fatores. Esses fatores incluem disparidades socioeconômicas e socioculturais, contraste na conscientização por parte do governo e do público, variações nas ferramentas de triagem e nas abordagens de diagnóstico, diferenças nas populações analisadas e nas maneiras de coleta de informações (Gallin et al., 2024). Diversas pesquisas revelaram que um status socioeconômico mais alto, a priorização governamental do TEA (como, por exemplo, a criação de redes de monitoramento a nível nacional ou regional, a implementação de políticas nacionais de seguro para indivíduos com deficiência) e pais que têm acesso a uma educação de qualidade estão fortemente ligados a uma maior taxa de diagnósticos de TEA entre crianças (Bourke et al., 2024). Além disso, fatores como baixo peso ao nascer, parto prematuro, doenças específicas (por exemplo, transtornos psiquiátricos), distrofia muscular, certas síndromes genéticas e viver em áreas com alta poluição industrial estão relacionados à prevalência do autismo em geral (Wang et al., 2025).

Algumas pesquisas indicam que a disparidade de gênero na frequência do TEA pode estar se reduzindo, com a taxa entre as mulheres possivelmente sendo subestimada. Ao longo dos últimos 20 anos, as mulheres geralmente têm recebido o diagnóstico de TEA em idades mais avançadas em comparação aos homens, e a proporção de mulheres nos casos diagnosticados aumentou de forma mais acentuada (Figura 1). Explicações potenciais incluem comportamentos mais discretos em mulheres, o que torna o diagnóstico precoce por meio de ferramentas menos eficaz (Harrop et al., 2024), além de preconceitos sociais que favorecem o diagnóstico de homens em relação às mulheres.

## Figura 1- Epidemiologia do TEA.



Fonte: modificada de Wang et al., 2025.

### 1.2. Fatores Genéticos no Desenvolvimento do TEA

Fatores genéticos desempenham um papel significativo no desenvolvimento do TEA. Os mecanismos patogênicos envolvem principalmente mutações genéticas, variações no número de cópias (CNVs) e modificações epigenéticas, que, em última análise, afetam a expressão e a regulação de genes envolvidos no desenvolvimento neuronal. Em 2010, Paul Lichtenstein descobriu que a taxa de concordância para TEA era maior em gêmeos monozigóticos do que em gêmeos dizigóticos, sugerindo uma possível base genética para o TEA (Lichtenstein et al., 2010).

Com o desenvolvimento das tecnologias em biologia molecular, como o sequenciamento do exoma completo, o sequenciamento do genoma inteiro e o sequenciamento de células únicas, a investigação acerca dos mecanismos genéticos relacionados ao TEA evoluiu de um enfoque em mutações de genes isolados para um exame de variações genéticas mais detalhadas e personalizadas. As abordagens contemporâneas para a análise de genes de risco para o TEA incluem investigações de ligação genética entre crianças que têm TEA e seus progenitores, juntamente com pesquisas de caso-controle sobre ligações genéticas. As investigações de associação genômica ampla (GWAS) tornaram-se uma técnica

amplamente aplicada para identificar genes de risco comuns ligados a doenças complexas, e vários estudos GWAS extensivos sobre o TEA revelaram muitos loci que têm uma associação significativa com a condição (Zhou et al., 2022).

Milhares de genes que estão ligados ao risco de TEA englobam uma variedade extensa de funções biológicas. Entretanto, ainda não está esclarecido de que forma esses genes atuam em conjunto na manifestação do TEA. Vários estudos indicam que muitos genes que aumentam o risco de TEA mostram coexpressão convergente, influenciando o desenvolvimento do cérebro através de mecanismos moleculares parecidos (Fazel Darbandi et al., 2024). Uma forma de identificar a convergência funcional entre os genes de risco para TEA é através da análise dos perfis de expressão molecular em tecidos cerebrais *post mortem*, tanto com quanto sem TEA. A pesquisa revelou que, em comparação com aqueles que não têm TEA, os indivíduos com TEA apresentam uma regulação negativa de certos genes em áreas corticais, regulação positiva de genes ligados a células gliais e funções imunes, além de regulação negativa de genes que desempenham papéis em funções neuronais e sinápticas, sendo que alguns genes mostram mudanças epigenéticas (Wamsley et al., 2024).

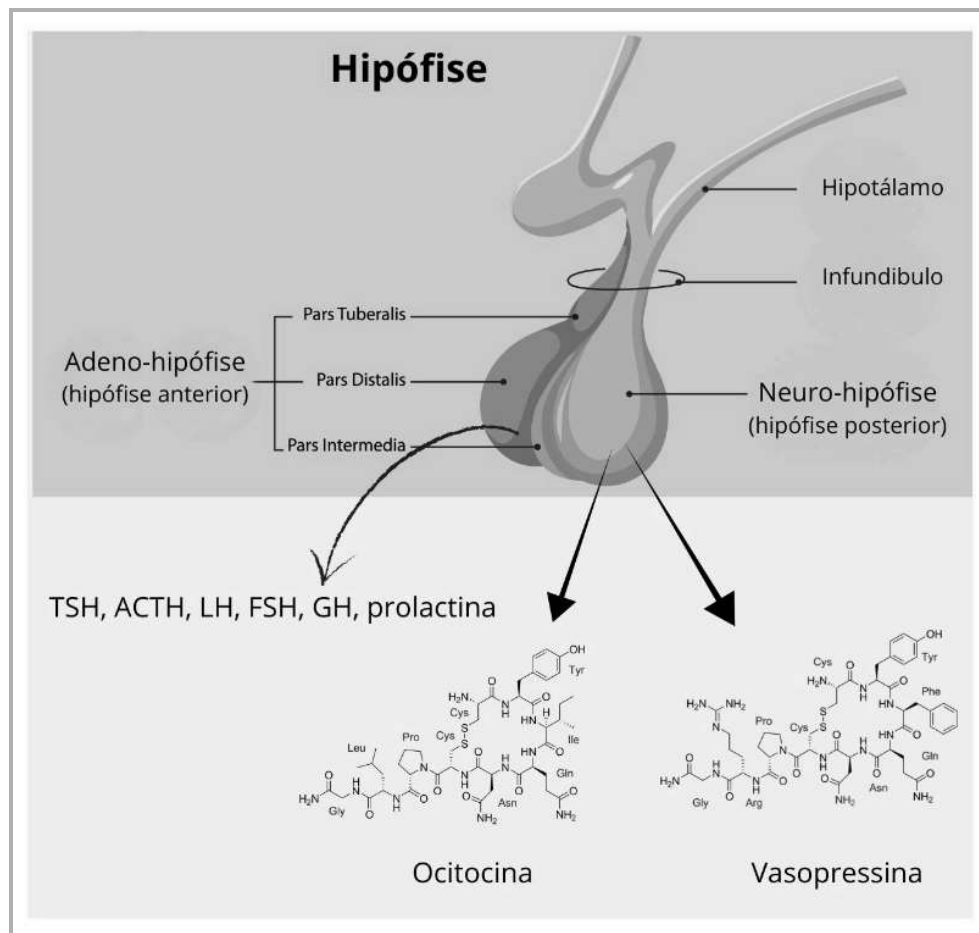
Embora se reconheça que os componentes hereditários têm um papel fundamental em muitos casos de TEA, como demonstrado pelos altos índices de concordância em investigações com gêmeos e pela descoberta de várias variantes genéticas relacionadas ao TEA, em torno de 75-80% das pessoas afetadas não possuem uma mutação monogênica ou uma alteração claramente detectável no número de cópias, o que evidencia a importância das influências não genéticas e de múltiplos fatores na origem do TEA. Embora uma maior sensibilização e melhorias nas abordagens diagnósticas ajudem a explicar parte do aumento registrado na prevalência do TEA, a extensão e a continuidade deste fenômeno indicam que outros elementos, incluindo fatores do meio ambiente, também podem ter um papel considerável na origem do TEA. Assim, é provável que o transtorno do espectro autista resulte de interações complicadas entre a predisposição genética e as exposições ambientais, o que pode ajudar a esclarecer o crescimento observado nas taxas de prevalência em diferentes grupos populacionais (Wang et al., 2025).

### 1.3. Via da Ocitocina e da Arginina-Vasopressina no TEA

Embora a etiologia do TEA seja multifatorial e heterogênea, avanços na neurobiologia apontam para o envolvimento de vias neuropeptídicas específicas associadas à regulação do comportamento social, sendo elas a via da ocitocina (OXT) e a via da arginina-vasopressina (AVP) (Zhang et al., 2017).

A OXT e a AVP são nanopeptídeos altamente conservados que diferem entre si em apenas dois aminoácidos e exercem funções cruciais na modulação de comportamentos pró-sociais, memória, apego, reconhecimento de emoções e regulação da ansiedade (Francis et al., 2016). Ambos são sintetizados no hipotálamo e liberados na circulação periférica pela neuro-hipófise (Figura 2). Também atuam como neuromoduladores centrais, com projeções para áreas cerebrais envolvidas em regulação emocional e social, como a amígdala, hipocampo e córtex frontal (Zhang et al., 2017). A ação desses neuropeptídeos depende não apenas de sua concentração plasmática ou no líquido cefalorraquidiano, mas também da integridade e expressão dos seus receptores específicos: o **OXTR** (receptor de ocitocina), o **AVPR1A** e o **AVPR1B** (receptores de vasopressina) (Wilczyński et al., 2023). A funcionalidade desses receptores é influenciada por diversos fatores, incluindo polimorfismos genéticos, expressão diferencial por sexo (modulada por hormônios sexuais) e a ação de proteínas associadas à liberação (CD38) ou degradação (LNPEP) dos peptídeos (Wilczyński et al., 2023). Alterações na expressão desses receptores têm sido associadas a dificuldades de cognição social observadas em indivíduos com TEA (Yang et al., 2017).

**Figura 2: Hipófise ou glândula pituitária. A hipófise é dividida em duas partes: a adeno-hipófise (ou lobo anterior da hipófise) e neuro-hipófise (lobo posterior da hipófise). A adenohipófise sintetiza e secreta hormônios tróficos que estimulam e controlam outras glândulas endócrinas. A neuro-hipófise secreta dois hormônios: ocitocina e vasopressina. TSH = hormônio tireotrófico. ACTH = hormônio adrenocorticotrófico. LH = hormônio luteinizante. FSH = hormônio folículo-estimulante. GH = hormônio do crescimento.**



Fonte: Da própria autora.

A disfunção desses sistemas tem sido associada ao TEA por meio de evidências genéticas, neuroanatômicas e farmacológicas. Polimorfismos em *OXTR*, como rs7632287, rs2254298, rs2268491 e rs237887, foram identificados como fatores de risco em diversas populações (Wilczyński et al., 2023). De forma semelhante, variantes nos genes *AVPR1a* (como rs7294536 e rs10877969) têm sido ligadas a

alterações no comportamento social, agressividade e traços autistas, inclusive em populações não clínicas (Yang et al., 2017).

Apesar da promessa terapêutica da administração intranasal de ocitocina (IN-OXT) e de vasopressina (IN-AVP), os resultados de ensaios clínicos têm sido inconclusivos (Francis et al., 2016; Yang et al., 2017). Enquanto alguns estudos relatam melhora na interação social e no reconhecimento emocional, outros não demonstraram eficácia significativa, especialmente em populações pediátricas com TEA. Isso levanta a hipótese de que a resposta ao tratamento possa depender de fatores genéticos individuais, como a presença de determinados SNPs no gene *OXTR* (Kosaka et al., 2016).

Dessa forma, a presente revisão integrativa tem como objetivo analisar criticamente a literatura científica recente, a partir de 2015, acerca da relação entre os sistemas ocitocinérgico e vasopressinérgico, seus receptores e a cognição social no contexto do Transtorno do Espectro Autista. Pretende-se reunir, sintetizar e comparar as evidências disponíveis para identificar padrões, lacunas e possíveis implicações clínicas.

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

Descrever a relação entre as vias da ocitocina e da arginina-vasopressina e o transtorno do espectro autista.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Contribuir para o entendimento dos mecanismos neuroquímicos envolvidos na relação entre vias ocitocina/vasopressina e TEA.
- Compilar informações obtidas em artigos e bancos de dados genéticos sobre a participação das vias no TEA.
- Ampliar futuras possibilidades terapêuticas mais direcionadas baseadas nas evidências encontradas.

### **3. METODOLOGIA**

A Revisão Integrativa foi realizada em concordância com Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses - PRISMA. Foram considerados artigos publicados a partir do ano de 2015 até o presente ano, escritos em inglês ou em português.

#### **3.1 Estratégia de busca**

A busca dos artigos científicos foi realizada nas bases de dados Europe PMC, Public Medline (PubMed), Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Google Acadêmico no período de 2015 a 2025. Os descritores utilizados para a pesquisa foram “Polymorphism AND OXTR AND autism; “Polymorphism AND AVPR1A AND autism”; “Polymorphism AND CD38 AND autism”; “polymorphism AND LNPEP AND autism”.

#### **3.2 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos artigos publicados no período de 2015 a 2025 cujo conteúdo abordasse os genes da via ocitocina/vasopressina relacionados ao TEA. Não houve restrições quanto ao país de produção dos artigos analisados. Não foram incluídos no estudo revisões de literatura, revisões sistemáticas, meta-análises e resumos.

#### **3.3 Seleção de estudos**

De acordo com a estratégia de busca estabelecida, todos os estudos recuperados foram selecionados de forma independente após a eliminação das duplicatas e artigos com acesso privado. Inicialmente, os títulos e resumos foram avaliados para exclusão de estudos irrelevantes. Posteriormente, os estudos elegíveis em potencial foram avaliados por meio da revisão dos textos completos para garantir que todos atendessem aos critérios de inclusão. Todas as razões para a exclusão de estudos inelegíveis foram registradas, e o processo de seleção do estudo foi documentado usando um fluxograma PRISMA.

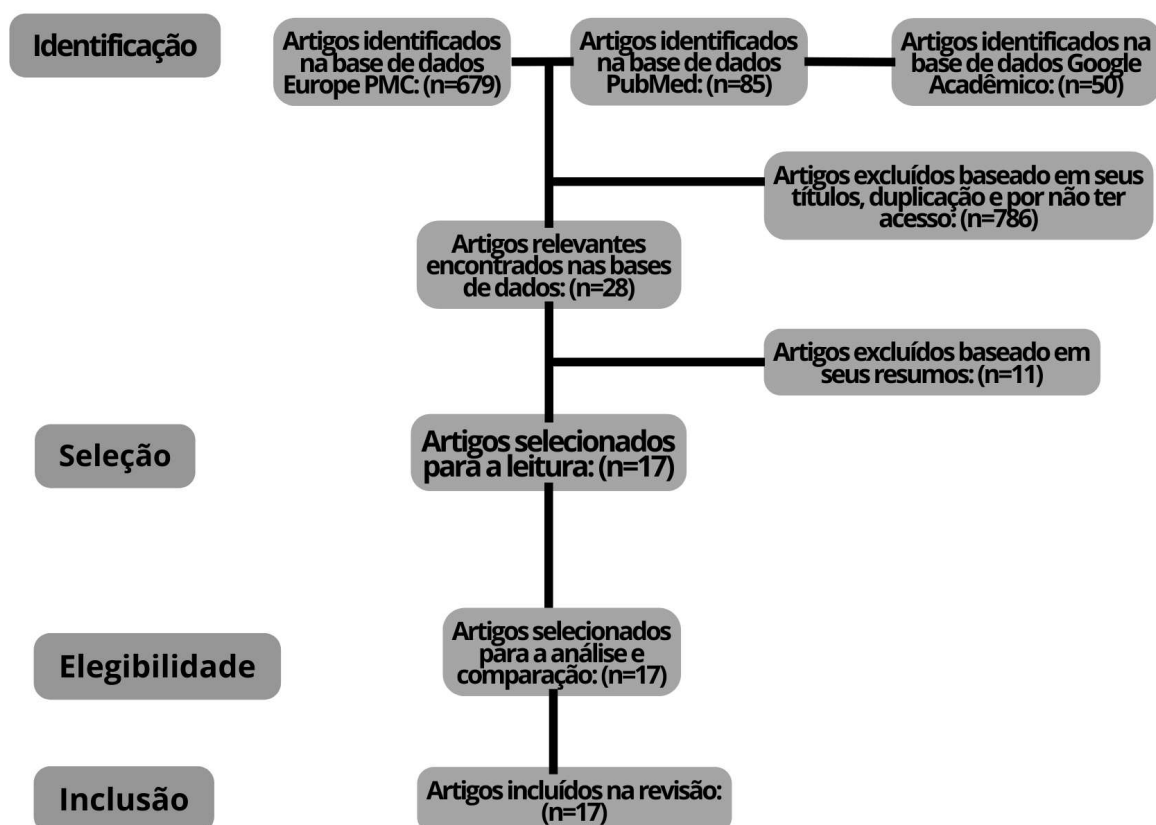
#### **3.4 Extração dos dados**

Os dados foram extraídos dos 17 artigos selecionados considerando país, ano, genes, polimorfismos, correlação com o TEA e o uso de tratamento ou identificação de biomarcador.

#### 4. RESULTADOS

Durante a busca, foram identificados 814 artigos científicos, sendo 679 encontrados na base de dados Europe PMC, 85 na base de dados Pubmed e 50 encontrados na base de dados Google Acadêmico. Dentre os encontrados, um total de 786 artigos foram excluídos baseados em seus títulos, duplicações e por não ter acesso público, restando 28 artigos para a realização do início da seleção. Dentre os 28 artigos, 11 foram excluídos após a leitura do resumo, restando 17 para a leitura completa. Para realização da extração de dados dos 17 artigos selecionados para a leitura completa, foi feita uma tabela com divisão de filtros para atender aos critérios estabelecidos.

**Figura 3: Fluxograma sobre as estratégias de busca nas bases de dados até a inclusão final de artigos no estudo, de acordo com PRISMA.**



Fonte: Da própria autora.

O período de publicação dos artigos analisados foi entre julho de 2015 a outubro de 2024. Os artigos analisados eram originários dos Estados Unidos, Polônia, Japão, Coreia, China, Irã, Iraque, Reino Unido e Rússia.

**Tabela 1: Polimorfismos de genes estudados nos artigos selecionados e sua correlação com TEA.**

Artigo (Autor, ano de publicação)	País	Genes analisados	Polimorfismos	Correlação positiva com TEA	Uso de tratamento/ identificação de biomarcador
Additive effects of oxytocin receptor gene polymorphisms on reward circuitry in youth with autism (Hernandez et al., 2016)	EUA	<i>OXTR</i>	Não especificados	Sim	Conectividade funcional alterada do NAcc <sup>1</sup>
ASD and Genetic Associations with Receptors for Oxytocin and Vasopressin—AVPR1A, AVPR1B, and OXTR (Francis et al., 2016)	EUA	<i>OXTR</i>	rs2268493 rs35369693 rs28632197	Sim	SNPs nos genes <i>OXTR</i> , <i>AVPR1A</i> , e <i>AVPR1B</i> .
Association of <i>OXTR</i> , <i>AVPR1a</i> , <i>LNPEP</i> , and <i>CD38</i> Genes' Expression with the Clinical Presentation of Autism Spectrum Disorder. (Wilczyński et al., 2023)	Polônia	<i>OXTR</i> <i>AVPR1a</i> <i>LNPEP</i> <i>CD38</i>	Não especificados	Sim	Níveis de expressão do <i>CD38</i> e <i>LNPEP</i> .

Association of verbal and non-verbal theory of mind abilities with non-coding variants of OXTR in youth with autism spectrum disorder and typically developing individuals: a case-control study. (Ghamari et al., 2024)	Irã	<i>OXTR</i>	rs53576 rs2268498	Sim	Os SNPs rs53576 rs2268498
Genetic and epigenetic signatures associated with plasma oxytocin levels in children and adolescents with autism spectrum disorder. (Siecinski et al., 2023)	EUA	<i>OXTR</i>	rs3842724 rs7186490 rs7342769 rs926552 rs11785337	Sim	Varição em RBFOX1, DLGAP2, TH, GNG2, ESR1 e PLCL1
Genomic Signatures of Positive Selection in Human Populations of the OXT, OXTR, AVP, AVPR1A and AVR1B Gene Variants Related to the Regulation of Psychoemotional Response (Siroj et al., 2023)	Rússia	<i>AVPR1a</i> <i>AVPR1b</i> <i>OXTR</i>	rs10784339 rs10747983 rs33933482 rs53576 rs1042778 rs6770632	Sim	-
Novel rare variations of the oxytocin receptor (OXTR) gene in autism spectrum disorder individuals. (Liu et al., 2015)	Japão	<i>OXTR</i>	rs2254298 rs151308446 rs74370440	Sim	SNPs no gene OXTR

Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. (Kosaka et al., 2016)	Japão	<i>OXTR</i>	rs237851 rs6791619 rs53576 rs237884	Sim	OXT intranasal
Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism. (Watanabe et al., 2017)	Japão	<i>OXTR</i>	rs11706648 rs53576 rs237900 rs17049528 rs6777726 rs2254298	Sim	OXT intranasal
Polymorphisms in Oxytocin and Vasopressin Receptor Genes as a Factor Shaping the Clinical Picture and the Risk of ASD in Males.(Wilczyński et al., 2023)	Polônia	<i>OXTR</i> <i>AVPR1a</i>	rs53572  rs10877969	Sim	SNP rs10877969 no gene <i>AVPR1a</i> e O SNP rs53572 no gene <i>OXTR</i> .
Replicative genetic association study between functional polymorphisms in <i>AVPR1A</i> and social behavior scales of autism spectrum disorder in the Korean population. (Yang et al., 2017)	Coreia	<i>AVPR1a</i>	rs7294536 rs10877969	Sim	SNPs rs7294536 e rs10877969 no gene <i>AVPR1a</i>

<p>Serum Oxytocin Levels and an Oxytocin Receptor Gene Polymorphism (rs2254298) Indicate Social Deficits in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. (Yang et al., 2017)</p>	China	OXTR	rs2254298	Sim	Níveis elevados de OXT no soro e o SNP rs2254298 no gene OXTR.
<p>The oxytocin receptor gene polymorphism rs2268491 and serum oxytocin alterations are indicative of autism spectrum disorder: A case-control paediatric study in Iraq with personalized medicine implications. (Al-Ali et al., 2022)</p>	Iraque	OXTR	rs2268491	Sim	Níveis elevados de OXT no soro e o SNP rs2268491
<p>The oxytocin receptor gene predicts brain activity during an emotion recognition task in autism. (Uzefovsky et al., 2019)</p>	Reino Unido	OXTR	rs7632287 rs2268491 rs2254298 rs53576 rs2228485	Sim	SNPs no gene OXTR: rs22542, rs53576 e rs2268491

The role of selected polymorphisms in regulation of gene CD38 expression and their effect on the clinical picture of autism spectrum disorders - preliminary study. (Wilczyński et al., 2024)	Polônia	CD38	rs3796863 rs6449197	Sim	Aumento da expressão do gene CD38
The role of single nucleotide polymorphisms within genes for oxytocin and vasopressin receptors in the presentation and severity of autistic traits (Wilczyński et al., 2023)	Polônia	OXTR AVPR1a	rs53576 rs2254298  rs10877969 rs7294536	Sim	O SNP rs10877969 no gene AVPR1a e o SNP rs53576 no gene OXTR.
Variants in Adjacent Oxytocin/Vasopressin Gene Region and Associations with ASD Diagnosis and Other Autism Related Endophenotypes. (Francis et al., 2016)	EUA	OXTR	rs6084258 rs6133010 rs2740204 rs877172 rs4813625 rs11697250 rs1410713 rs4813627 rs2740210 rs6084265	Sim	-

Fonte: Da própria autora.

**Nota:** 1Núcleo de Accumbens, uma região chave do cérebro que faz parte do sistema de recompensa, crucial para o prazer, motivação e aprendizado por reforço.

## 5. DISCUSSÃO

A presente revisão integrativa teve como objetivo descrever a relação entre as vias ocitocina e arginina vasopressina e o transtorno do espectro autista (TEA), a fim de contribuir para o entendimento dos mecanismos neuroquímicos envolvidos na relação vias ocitocina/vasopressina e TEA, além de compilar informações obtidas em artigos e bancos de dados genéticos sobre a participação das vias no TEA e também ampliar futuras possibilidades terapêuticas mais direcionadas baseadas nas evidências encontradas.

A partir dos resultados, observou-se uma relação consistente entre alterações genéticas nas vias da ocitocina e arginina-vasopressina, especificamente no receptor de ocitocina (OXTR), e os déficits de cognição social identificados em indivíduos com TEA. Observou-se também que os Estados Unidos e a Polônia lideraram o número de publicações sobre o tema, seguidos pelo Japão, o que reflete tanto o investimento em neurogenética quanto o crescente interesse internacional no entendimento dos mecanismos moleculares subjacentes ao TEA.

### 5.1. OXTR

O OXTR é um receptor acoplado à proteína Gq específico para a ocitocina, sendo expresso em vários tecidos, como no músculo liso uterino, nas glândulas mamárias e em regiões do sistema nervoso central. É responsável por mediar os múltiplos efeitos da ocitocina no organismo, já que a OXT liga-se ao OXTR ativando uma cascata de sinalização que resulta em várias respostas fisiológicas e comportamentais (Uzefovsky et al., 2019). No cérebro, a ativação do OXTR modula comportamentos sociais complexos, como a formação de vínculos entre pais e filhos, a criação de laços afetivos e de casal, estando envolvida também na redução da ansiedade e do estresse social, além de promover sentimentos de confiança, generosidade e empatia, fatores disfuncionais no TEA.

Assim, a relação do gene *OXTR* com doenças e condições de saúde, como o TEA, depressão e ansiedade, tem sido cada vez mais pesquisada devido ao seu papel crucial na modulação de comportamentos sociais e emocionais. Com isso, dentre os genes investigados no nosso trabalho, o *OXTR* mostrou-se o mais recorrente nas publicações entre 2015 e 2025, tendo o ano de 2023 como seu ápice, contando com 5 novas pesquisas, o que demonstra o interesse crescente da comunidade

científica em compreender sua contribuição para o espectro autista. Os resultados de Wilczyński et al. (2023) observaram correlação entre variantes do *OXTR* e redução da empatia. No entanto, contrastam com Zhang et al. (2017), que não encontraram associação significativa em amostras asiáticas, sugerindo influência de fatores populacionais, o que sugere que fatores populacionais, ambientais e epigenéticos podem modular os efeitos dessas variantes genéticas. Diante disso, a relação entre SNPs no gene *OXTR* e a predisposição ao TEA têm sido bastante estudada.

Os polimorfismos mais pesquisados foram o rs2254298 e o rs53576 do gene *OXTR*, sendo estudados, respectivamente, em 7 e em 5 dos artigos selecionados, sugerindo que essas variantes desempenham papel central nas diferenças individuais de cognição social. O SNP rs2254298, caracterizado pela substituição da guanina (G) pela adenina (A), pode influenciar como o cérebro responde à ocitocina, afetando vários aspectos, como a empatia e o reconhecimento emocional, e podendo ser associado a condições como depressão, ansiedade e sintomas de transtornos do espectro autista. De modo semelhante, o rs53576, que também envolve a variação entre os alelos A e G, tem sido associado a uma variedade de características comportamentais e de saúde, como traços de empatia, reatividade ao estresse e comportamento social, sendo o genótipo GG frequentemente relacionado a maiores níveis de empatia e melhor regulação emocional, enquanto a presença do alelo A tem sido associada a um maior risco de condições, como dificuldades de interação social e a transtornos emocionais, incluindo o autismo. Logo, indivíduos com um ou dois alelos A têm maior probabilidade de ter um diagnóstico de autismo.

## **5.2. AVPR1a**

Em relação à via vasopressinérgica, o gene *AVPR1a* é um receptor de vasopressina, acoplado à proteína Gq, que atua como um neuromodulador e neurotransmissor. A AVP liga-se a AVPR1A para mediar muitas de suas funções, sendo uma peça-chave na interação entre o sistema hormonal e o sistema nervoso, influenciando tanto processos corporais básicos quanto aspectos complexos do comportamento e da cognição social humanos (Siroj et al., 2023). No presente trabalho, dos 17 artigos analisados, quatro relataram polimorfismos no gene

AVPR1A associados ao TEA: rs10784339 e rs10747983, no artigo 1; rs10877969 no artigo 2; rs7294536 e rs10877969, no artigo 3; rs10877969 e rs7294536, no artigo 4. Observa-se que o polimorfismo mais frequentemente relatado é o rs10877969. Esse polimorfismo refere-se a uma mudança de único nucleotídeo (T>C), sem consequências clínicas e relatado em 7 artigos associados à neurobiologia.

Estudos sugerem que variantes no gene *AVPR1a* podem estar associadas a diferenças no comportamento social, como altruísmo e habilidades de socialização, características relacionadas ao TEA. Devido a isso, *AVPR1a* é um forte gene candidato na pesquisa do TEA.

### 5.3. CD38

A CD38 é uma glicoproteína multifuncional atuante como uma enzima. Desempenha um papel importante na síntese e secreção de ocitocina e vasopressina, estando relacionada, conseqüentemente, ao comportamento social. Logo, mutações ou polimorfismos no gene *CD38* podem afetar a quantidade de OXT e AVP liberada e, desse modo, impactar comportamentos sociais e funções fisiológicas (Wilczyński et al., 2023).

Alguns SNPs têm sido associados a níveis mais baixos de expressão da proteína CD38, o que leva a níveis reduzidos de ocitocina no sangue, sendo considerado possível fator de risco genético ou contribuinte para os prejuízos no comportamento social observados em indivíduos com TEA.

Embora participe da regulação da liberação e da degradação da ocitocina e vasopressina, a CD38 foi pouco explorada entre os anos de 2015 a 2025. Dentre os 17 artigos analisados no período do estudo, somente um artigo relatou associação entre dois polimorfismos (rs3796863 e rs6449197) no gene *CD38* e TEA. Acredita-se que a proteína CD38 é menos discutida no contexto do TEA devido ao seu papel mais indireto na via da ocitocina. Além disso, a função da CD38 é multifacetada, atuando também na sinalização do cálcio e no sistema imunológico, o que pode tornar mais complexo isolar seu papel específico e direto nos déficits sociais do transtorno, em comparação com os receptores de neuropeptídeos mais específicos para o cérebro.

Ademais, estudos sobre polimorfismos no gene *CD38*, como o rs3796863, encontraram associações com o transtorno em algumas populações, mas não em outras, o que pode ter gerado incerteza e limitado o entusiasmo inicial para pesquisa mais aprofundada em larga escala.

Apesar disso, pesquisas recentes estão começando a destacar a importância da *CD38*, especialmente o balanço de expressão com a LNPEP, como um biomarcador potencial mais confiável do que a análise isolada de polimorfismos.

#### **5.4. LNPEP**

A proteína Leucil/Cistinil Aminopeptidase (LNPEP) atua como uma enzima de membrana e está envolvida na regulação dos níveis de ocitocina e vasopressina, também sendo pouco explorada nos anos de 2015 a 2025. É responsável pela degradação de ambos os hormônios que, por sua vez, têm sido amplamente associados ao comportamento social e ao TEA. Entretanto, a relação específica entre a LNPEP e o transtorno não é diretamente mencionada nas pesquisas científicas disponíveis de 2015 a 2025, visto que as pesquisas tendem a focar mais diretamente nos próprios neuropeptídeos e em seus receptores, que são considerados alvos mais diretos para a função social. Contudo, níveis basais de ocitocina podem ter um papel importante no TEA, e a enzima que a inativa (LNPEP) poderia, teoricamente, influenciar esses níveis.

Em resumo, a LNPEP é vista como um objeto de pesquisa interessante com potencial, devido ao seu papel na regulação dos neuropeptídeos, mas a falta de dados concretos e estudos aprofundados sobre sua expressão e função no cérebro de indivíduos com TEA faz com que seja menos proeminente nas discussões gerais sobre o transtorno.

#### **5.5. Tratamento**

A análise da literatura permitiu identificar que a disfunção nestas vias neuroquímicas é um aspecto central da neurobiologia do TEA. A maioria dos resultados sugerem a identificação de polimorfismos nos genes *OXTR*, *AVPR1a* e *AVPR1b* como potenciais biomarcadores de risco e gravidade dos sintomas sociais, bem como a exploração da OXT intranasal como uma promissora abordagem

terapêutica. Logo, a administração intranasal de ocitocina tem mostrado resultados promissores na melhoria das habilidades sociais e na redução de comportamentos repetitivos em algumas pessoas com TEA, embora a eficácia a longo prazo e a resposta individual variem.

Um ensaio clínico randomizado de 24 semanas conduzido por Kosaka et al.(2016) constatou que o tratamento com oxitocina para jovens adultos do sexo masculino com TEA de alto funcionamento teve efeitos mistos, com a eficácia dependendo da dosagem e dos perfis genéticos dos participantes. Embora nenhuma melhora significativa tenha sido observada na população geral do estudo em comparação com o placebo, um subgrupo de participantes do sexo masculino que recebeu uma dose alta (32 UI/dia) apresentou melhora significativa, e uma variante específica do gene do receptor de oxitocina (rs6791619) foi identificada como moderadora da resposta ao tratamento em doses mais baixas.

Já o estudo de Watanabe et al. (2017) usou a administração de ocitocina intranasal como ferramenta experimental para explorar a medicina de precisão em relação ao TEA, não propondo um tratamento clínico validado. O estudo administrou uma dose única de 24 UI de ocitocina intranasal em adultos com TEA, o que aumentou a taxa de acertos em uma tarefa de inferência de emoções sociais e intensificou a atividade no giro supramarginal direito em indivíduos com TEA. Com isso, demonstraram também que o efeito da oxitocina, no comportamento e na atividade cerebral, variou consideravelmente entre os participantes, e essa variabilidade foi prevista devido aos polimorfismos genéticos rs2254298, rs53576, e rs2268491 no gene *OXTR*.

O artigo sugere que biomarcadores genéticos podem prever a eficácia da oxitocina no futuro, permitindo tratamentos personalizados em vez de uma abordagem universal. Portanto, a heterogeneidade dos resultados em ensaios clínicos com a OXT intranasal indica que fatores genéticos individuais podem influenciar a resposta terapêutica. Assim, a inclusão de análises farmacogenéticas em pesquisas futuras é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes e personalizadas, capazes de considerar o perfil genético de cada paciente.

Outros estudos de pesquisa, a respeito da influência do sistema da vasopressina no comportamento social, sugerem o uso terapêutico de substâncias que modulam o

receptor AVPR1a, como a administração intranasal de vasopressina, para melhorar os sintomas de socialização e comunicação em indivíduos com TEA. Isso sugere que a via da vasopressina é um potencial alvo para o desenvolvimento de tratamentos que visam os principais sintomas sociais do autismo.

Dessa forma, conclui-se que as vias ocitocinérgica e vasopressinérgica participam de forma significativa na mediação da cognição social e que suas alterações genéticas estão diretamente implicadas nos sintomas centrais do TEA. Além disso, é possível indicar que há caminhos promissores para intervenções baseadas em biomarcadores genéticos, contribuindo para uma futura abordagem mais precisa e individualizada do tratamento do autismo.

## REFERÊNCIAS

AL-ALI, Z. et al. The oxytocin receptor gene polymorphism rs2268491 and serum oxytocin alterations are indicative of autism spectrum disorder: A case-control paediatric study in Iraq with personalized medicine implications. **PloS One**, San Francisco, v. 17, n. 3, p. 1-19, mar. 2022.

BABENKO, E. V. et al. Genomic Signatures of Positive Selection in Human Populations of the OXT, OXTR, AVP, AVPR1A and AVR1B Gene Variants Related to the Regulation of Psychoemotional Response. **Genes**, Basel, v. 14, n. 11, p. 1-22, nov. 2023.

FRANCIS, S. M. et al. ASD and Genetic Associations with Receptors for Oxytocin and Vasopressin - AVPR1A, AVPR1B, and OXTR. **Frontiers in Neuroscience**, [S.I.], v. 10, n. 516, p. 1-8, nov. 2016.

FRANCIS, S. M. et al. Variants in Adjacent Oxytocin/Vasopressin Gene Region and Associations with ASD Diagnosis and Other Autism Related Endophenotypes. **Frontiers in Neuroscience**, [S.I.], v. 10, p. 1-10, maio 2016.

GHAMARI, R. et al. Association of verbal and non-verbal theory of mind abilities with non-coding variants of OXTR in youth with autism spectrum disorder and typically developing individuals: a case-control study. **BMC Psychiatry**, London, v. 24, n. 47, p. 1-13, jan. 2024.

HERNANDEZ, L. M. et al. Additive effects of oxytocin receptor gene polymorphisms on reward circuitry in youth with autism. **Molecular Psychiatry**, [S.I.], v. 21, nov. 2016.

KOSAKA, H. et al. Oxytocin efficacy is modulated by dosage and oxytocin receptor genotype in young adults with high-functioning autism: a 24-week randomized clinical trial. **Translational Psychiatry**, London, v. 6, p. 1-8, ago. 2016.

LIU, X. et al. Novel rare variations of the oxytocin receptor (OXTR) gene in autism spectrum disorder individuals. **Human Genome Variation**, London, v. 2, p. 1-8, jul. 2015.

SIECINSKI, S. K. et al. Genetic and epigenetic signatures associated with plasma oxytocin levels in children and adolescents with autism spectrum disorder. **Autism Research**, Hoboken, NJ, v. 16, n. 4, p. 772-785, jan. 2023.

UZEFOVSKY, F. et al. The oxytocin receptor gene predicts brain activity during an emotion recognition task in autism. **Molecular Autism**, London, v. 10, p. 1-10, mar. 2019.

WATANABE, T. et al. Oxytocin receptor gene variations predict neural and behavioral response to oxytocin in autism. **Social Cognitive and Affective Neuroscience**, Oxford, v. 12, n. 3, p. 523-533, mar. 2017.

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**, Basel, v. 45, n. 10, p. 8359-8371, out. 2023.

WILCZYŃSKI, K. M. et al. Polymorphisms in Oxytocin and Vasopressin Receptor Genes as a Factor Shaping the Clinical Picture and the Risk of ASD in Males. **Brain Sciences**, Basel, v. 13, n. 4, p. 1-14, abr. 2023.

WILCZYŃSKI, K. M. et al. The role of selected polymorphisms in regulation of gene CD38 expression and their effect on the clinical picture of autism spectrum disorders - preliminary study. **Psychiatria Polska**, out. 2024.

WILCZYŃSKI, K. M. et al. The role of single nucleotide polymorphisms within genes for oxytocin and vasopressin receptors in the presentation and severity of autistic traits. **European Psychiatry**, Paris, v. 66, n. 1, p. 1-8, jul. 2023.

YANG, S. et al. Serum Oxytocin Levels and an Oxytocin Receptor Gene Polymorphism (rs2254298) Indicate Social Deficits in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorders. **Frontiers in Neuroscience**, v. 11, p. 1-13, abr. 2017.

YANG, S. Y. et al. Replicative genetic association study between functional polymorphisms in AVPR1A and social behavior scales of autism spectrum disorder in the Korean population. **Molecular Autism**, London, v. 8, p. 1-7, ago. 2017.

Wang M, Zhang X, Zhong L, Zeng L, Li L, Yao P. Understanding autism: Causes, diagnosis, and advancing therapies. **Brain Res Bull.** 2025 Jul;227:111411. doi: 10.1016/j.brainresbull.2025.111411.

Ge W, Zhang C, Yang G, Zhang B. Prevalence and trends of autism spectrum disorder and other developmental disabilities among children and adolescents in the United States from 2019 to 2021. **Front Psychiatry.** 2024 Sep 26;15:1471969. doi: 10.3389/fpsy.2024.1471969.

May T, Brignell A, Williams K. Autism Spectrum Disorder Prevalence in Children Aged 12-13 Years From the Longitudinal Study of Australian Children. **Autism Res.** 2020 May;13(5):821-827. doi: 10.1002/aur.2286.

Gabriele S, Sacco R, Altieri L, Neri C, Urbani A, Bravaccio C, Riccio MP, Iovene MR, Bombace F, De Magistris L, Persico AM. Slow intestinal transit contributes to elevate urinary p-cresol level in Italian autistic children. **Autism Res.** 2016 Jul;9(7):752-9. doi: 10.1002/aur.1571.

Gallin Z, Kolevzon AM, Reichenberg A, Hankerson SH, Kolevzon A. Racial Differences in the Prevalence of Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. **J Autism Dev Disord.** 2025 Sep;55(9):3364-3377. doi: 10.1007/s10803-024-06403-5.

Bourke J, Sanders R, Jones J, Ranjan M, Wong K, Leonard H. Intellectual disability and autism prevalence in Western Australia: impact of the NDIS. **Front Psychiatry.** 2024 May 20;15:1359505. doi: 10.3389/fpsy.2024.1359505.

Harrop C, Tomaszewski B, Putnam O, Klein C, Lamarche E, Klinger L. Are the diagnostic rates of autistic females increasing? An examination of state-wide trends. **J Child Psychol Psychiatry.** 2024 Jul;65(7):973-983. doi: 10.1111/jcpp.13939.

Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. **Am J Psychiatry.** 2010 Nov;167(11):1357-63. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10020223.

Zhou X, Feliciano P, Shu C, Wang T, Astrovskaya I, Hall JB, Obiajulu JU, Wright JR, Murali SC, Xu SX, Brueggeman L, Thomas TR, Marchenko O, Fleisch C, Barns SD,

Snyder LG, Han B, Chang TS, Turner TN, Harvey WT, Nishida A, O'Roak BJ, Geschwind DH; SPARK Consortium; Michaelson JJ, Volfovsky N, Eichler EE, Shen Y, Chung WK. Integrating de novo and inherited variants in 42,607 autism cases identifies mutations in new moderate-risk genes. **Nat Genet.** 2022 Sep;54(9):1305-1319. doi: 10.1038/s41588-022-01148-2.

Fazel Darbandi S, An JY, Lim K, Page NF, Liang L, Young DM, Ypsilanti AR, State MW, Nord AS, Sanders SJ, Rubenstein JLR. Five autism-associated transcriptional regulators target shared loci proximal to brain-expressed genes. **Cell Rep.** 2024 Jun 25;43(6):114329. doi: 10.1016/j.celrep.2024.

Wamsley B, Bicks L, Cheng Y, Kawaguchi R, Quintero D, Margolis M, Grundman J, Liu J, Xiao S, Hawken N, Mazariegos S, Geschwind DH. Molecular cascades and cell type-specific signatures in ASD revealed by single-cell genomics. **Science.** 2024 May 24;384(6698):eadh2602. doi: 10.1126/science.adh2602.