

# **Bases Neurobiológicas do Autismo: Enfoque no domínio da sociabilidade**

***Paula Jaqueline de Moura***

*Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie e Doutoranda em Fisiologia Geral do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo*

***Fabio Sato***

*Mestrando em Psiquiatria da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*

***Marcos Tomanik Mercadante***

*Professor do curso de mestrado em Distúrbios do Desenvolvimento (UPM)*

## **RESUMO**

O autismo infantil é um transtorno de início precoce que afeta predominantemente três habilidades: interação social, comunicação / linguagem e comportamento. As conseqüências deste transtorno, que afeta quatro vezes mais meninos, são variáveis. A incidência estimada é de 4/5:10.000. Várias teorias foram criadas na tentativa de explicar as características presentes em pessoas com autismo, contudo a etiologia permanece desconhecida. Dentre os domínios afetados, a interação social tem sido amplamente abordada utilizando teorias cognitivas como a teoria da mente e testes de varredura visual que podem, em futuro próximo, permitir a identificação de sub-grupos mais homogêneos. As pesquisas têm explorado as alterações estruturais e do funcionamento cerebral por meio de estudos de neuroimagem e modelos animais. Além disso, estudos de genética molecular têm procurado explorar o quadro. Estruturas como a amígdala, cerebelo, córtex órbito-frontal entre outras regiões tem sido foco de estudo em pessoas com autismo.

**Palavras-chave:** Autismo; Amígdala; Teoria da mente; Sociabilidade; Reconhecimento de faces

## 1 INTRODUÇÃO

O autismo, uma grave e complexa alteração do desenvolvimento, pode ser diferenciado de outros transtornos por meio de critérios diagnósticos descritos no DSM-IV (manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais) e CID-10 (classificação internacional das doenças). A expressão em inglês "*Pervasive Development Disorder*" foi traduzida de forma diferenciada de acordo com a editora, assim no DSM-IV (publicado pela Artes Médicas) foi utilizado "transtornos invasivos do desenvolvimento" (TID) e o CID-10 (publicado pela Artes Médicas) utilizou também TID, e quando traduzido pela Editora da Universidade de São Paulo utilizou "transtorno global do desenvolvimento" (TGD). Essa diferença, embora possa parecer irrelevante, tem provocado algumas dificuldades. A não identificação de um único termo em nossa língua, aliada a uma certa generalização na utilização deste, tem induzido alguns equívocos por parte dos profissionais que não entendem o diagnóstico de transtorno do desenvolvimento como uma entidade nosográfica bem definida e freqüentemente muito limitante. Nesta atualização o transtorno em questão será denominado de "autismo" para facilitar a leitura, já que o CID-10 adotou a expressão "autismo infantil" e o DSM-IV "transtorno autista".

A pessoa com autismo apresenta alterações características com início precoce afetando o comportamento, a comunicação/linguagem e a sociabilização. É mais freqüente em homens numa proporção de 4:1, sendo descritas prevalências muito diferentes, dependendo dos critérios diagnósticos adotados. Segundo o DSM-IV a prevalência é de 4/5:10.000, no entanto estudos mais recentes, principalmente de algumas regiões dos Estados Unidos como a Califórnia, apontam para taxas de até 3/4:1.000 (YEARGIN-ALLSOPP et al., 2003).

O termo que originou o nome do transtorno em questão foi citado inicialmente em 1911 por Eugen Bleuler, e referia-se a um sintoma da esquizofrenia. Neste contexto o termo autismo representava a intensa introversão e vivência com um mundo próprio, assim prejudicando ou anulando a comunicação. Leo Kanner em 1943 descreveu onze crianças com características fenóticas semelhantes, e nomeou esse grupo como crianças com autismo infantil. Com isso o termo autismo passou a ser utilizado para designar uma entidade nosográfica e não apenas um sintoma da esquizofrenia. Por anos estabeleceu-se uma confusão entre os termos autismo/transtorno e autismo/sintomatologia da esquizofrenia, possivelmente relacionado com a falta de informações por parte dos profissionais. As crianças descritas por Kanner apresentavam componentes como movimentos repetitivos e estereotipadas desde antes

dos três anos de idade. A maioria não falava e as que falavam apresentavam ecolalia, inversão pronominal e dificuldade de abstração; também demonstravam aversão a mudanças ambientais, característica denominada *sameness*. De todas as alterações descritas, a que mais chamou a atenção desse autor, foi o desinteresse pelo convívio social.

## 2 QUADRO CLÍNICO/ETIOLOGIA

Existe uma grande variabilidade de sinais e sintomas em pessoas com autismo. Entretanto, há uma marcada alteração em domínios como habilidade social, comunicação/linguagem e comportamento antes do terceiro ano de nascimento (ver tabela). Destes domínios a sociabilidade foi enfatizada desde a descrição de Kanner, onde o isolamento, mais que um sintoma, representava uma disfunção essencial na habilidade de interagir socialmente. Uma das mais intrigantes manifestações deste prejuízo é que desde pequenos parecem não se interessar pelo contato social com o outro (HILL e FRITH, 2003).

**Tabela - Critérios Diagnósticos para o Transtorno Autista (299.00).**

- 
- A. Um total de seis (ou mais) itens de (1), (2) e (3), com pelo menos dois de (1), um de (2) e um de (3):
- (1) prejuízo qualitativo na interação social, manifestado por pelo menos dois dos seguintes aspectos:
    - (a) prejuízo acentuado no uso de múltiplos comportamentos não-verbais, tais como contato visual direto, expressão facial, posturas corporais e gestos para regular a interação social
    - (b) fracasso em desenvolver relacionamentos com seus pares apropriados ao nível de desenvolvimento
    - (c) falta de tentativa espontânea de compartilhar prazer, interesses ou realizações com outras pessoas (por ex., não mostrar, trazer ou apontar objetos de interesse)
    - (d) falta de reciprocidade social ou emocional
  - (2) prejuízos qualitativos na comunicação, manifestados por pelo menos um dos seguintes aspectos:
    - (a) atraso ou ausência total de desenvolvimento da linguagem falada (não acompanhado por uma tentativa de compensar através de modos alternativos de comunicação, tais como gestos ou mímica)
    - (b) em indivíduos com fala adequada, acentuado prejuízo na capacidade de iniciar ou manter uma conversação
    - (c) uso estereotipado e repetitivo da linguagem ou linguagem idiossincrática
    - (d) falta de jogos ou brincadeiras de imitação social variados e espontâneos apropriados ao nível de desenvolvimento
  - (3) padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses e atividades, manifestados por pelo menos um dos seguintes aspectos:
    - (a) preocupação insistente com um ou mais padrões estereotipados e restritos de interesse, anormais em intensidade ou foco
    - (b) adesão aparentemente inflexível a rotinas ou rituais específicos e não-funcionais
    - (c) maneirismos motores estereotipados e repetitivos (por ex., agitar ou torcer mãos ou dedos, ou movimentos complexos de todo o corpo)
    - (d) preocupação persistente com partes de objetos
- B. Atrasos ou funcionamento anormal em pelo menos uma das seguintes áreas, com início antes dos 3 anos de idade: (1) interação social, (2) linguagem para fins de comunicação social, ou (3) jogos imaginativos ou simbólicos.
- C. A perturbação não é melhor explicada por Transtorno de Rett ou Transtorno Desintegrativo da Infância
- 

Fonte: DSM IV (FIRST, FRANCES e PINCUS, 2000).

Na tentativa de compreender estas características três teorias foram propostas a fim de investigar aspectos cognitivos envolvidos no quadro do autismo: teoria da mente, teoria da coerência central e disfunções executivas (HILL e FRITH, 2003). Dessas teorias, a teoria da mente tem sido intensamente explorada nos últimos anos e baseia-se na inabilidade de inferir estados mentais ao outro, como se colocar no lugar de um interlocutor, intuir pensamentos, sentimentos e intenções. Resulta dessa inabilidade uma incapacidade em interagir mediante provável comportamento do interlocutor (BARON-COHEN et al., 2000). Explorando as bases dessa teoria da mente faz-se necessário abordar os “sistemas auxiliares”, que serviriam de alicerce para a construção da teoria da mente. Atualmente se descrevem quatro sistemas constituintes: linguagem, funções executivas, acompanhamento visual de objetos e inteligência social (SIEGAL e VARLEY, 2003). A exploração do modo de investigação visual nas pessoas com autismo tem permitido maior compreensão nos aspectos básicos da sociabilidade.

## 2.1 PESQUISAS RECENTES - RECONHECIMENTO DE FACES EM PESSOAS COM AUTISMO

Há anos se tem buscado analisar habilidades sociais em pessoas com autismo. Inúmeras tentativas frustradas foram feitas visando quantificar e qualificar essas habilidades utilizando principalmente a análise do coeficiente de inteligência (QI) e da linguagem (KLIN et al., 2002a).

Avanços têm sido obtidos em pesquisas que envolvem varreduras visuais. Esses estudos são em geral realizados utilizando um sistema denominado *Eyegaze System*. Este equipamento avalia e registra quais regiões de uma figura apresentada na tela de um computador foram visualmente investigadas pelo indivíduo. O sistema identifica a pupila do indivíduo e rastreia todo o caminho percorrido pelo olhar na figura apresentada (KLIN et al., 2000; KLIN et al., 2002a; KLIN et al., 2002b).

Este tipo de tecnologia tem proporcionado a análise de comportamentos visuais em pessoas com autismo e pessoas sem o transtorno. Admitindo que a sociabilização em humanos é facilitada por pistas sociais expressadas pelo olhar, essa metodologia se mostra como um importante recurso para o estudo da sociabilidade (KLIN et al., 2002a). Pessoas com autismo gastam menos tempo investigando a região dos olhos do interlocutor, tendendo a fixar o olhar na região da boca (KLIN et al., 2002a). A região da boca é pobre em sugestões

sociais, sendo insuficiente para sinalizações sociais. Já a região dos olhos é marcadamente informativa possibilitando a utilização de pistas sociais para hipotetizar o que o interlocutor está pensando ou sentindo. Com essa estratégia diferenciada, pode-se admitir que pessoas com autismo têm acesso a uma quantidade reduzida de informações para instrumentalizar a ação interpessoal. Algumas intervenções comportamentais estimulam o contato visual de pessoas com autismo com o interlocutor. Contudo, apenas o estabelecimento do contato visual parece não ser suficiente para a melhora da sociabilização, uma vez que os resultados dessas intervenções ainda são inconsistentes. A preferência de olhar a região dos olhos provavelmente é uma característica inata que facilita o estabelecimento da sociabilidade. De forma interessante, bebês de cinco semanas preferem figuras de rostos humanos que olham direto para eles quando comparado com o comportamento frente a figuras que desviam o olhar. Bebês com autismo na mesma idade evitam o olhar direto da região dos olhos (FARRONI et al., 2002). Adicionalmente, mesmo pessoas com autismo de alto-funcionamento, isto é aqueles com maior nível intelectual, exibem um prejuízo no reconhecimento das expressões faciais (KLIN et al., 2002a).

O entendimento das bases neurobiológicas relacionadas à capacidade de relacionamento social entre indivíduos permitirá o estabelecimento de diagnósticos mais precoces e a criação de estratégias de intervenção mais eficientes para pessoas com autismo. Neste sentido, avanços têm sido feitos em diferentes áreas como a genética (identificação de genes candidatos), neurologia (regiões neuroanatômicas envolvidas) e modelos animais (neuropeptídeos e circuitos neurais envolvidos).

### **3 AVANÇOS NO ENTENDIMENTO DAS BASES NEUROBIOLÓGICAS**

Para estudar a hereditariedade em pessoas com autismo foram realizados estudos em familiares e em pares de gêmeos. Foi observado um aumento na taxa de autismo em parentes próximos e também concordância em gêmeos monozigóticos (ambos com autismo) em 60% dos casos estudados (BAILEY et al., 1995). Pesquisadores têm sugerido inúmeros genes que estariam envolvidos neste transtorno. Existem evidências voltadas a possíveis genes candidatos localizados nos cromossomos 2, 7 e 16 (IMGSAC, 2001). Acredita-se que se trata de uma alteração envolvendo múltiplos genes (entre cinco e dez) para a manifestação do quadro característico observado em pessoas com autismo (RAMOZ et al., 2001). Contudo, atualmente ainda não existe nenhum tipo de marcador genético, assim como nenhum gene claramente envolvido neste transtorno.

Investigações em outros campos como alterações encefálicas, realizadas em estudos *post-mortem*, de neuroimagem estrutural e funcional também tem sido realizados. Estudos neuroanatômicos iniciais realizados em pessoas com autismo partiram de escassos estudos *post-mortem*, feitos na década de 80. Inúmeras estruturas foram descritas como alteradas em pessoas com autismo, entre elas o lobo frontal medial, temporal medial, gânglios da base e tálamo (DAMÁSIO e MAURER, 1978), redução no número de células de Purkinje no cerebelo (vérmix e hemisférios) (RITVO et al., 1986), alterações anatômicas no sistema límbico, cerebelo e região da oliva inferior do bulbo (BAUMAN e KEMPER, 1985).

Com o avanço das técnicas de neuroimagem, principalmente após a ressonância magnética, deu-se início a uma série de investigações acerca das alterações anatômicas que pudessem explorar as hipóteses sobre a etiologia do autismo. Achados como o aumento do volume total do cérebro, da massa cerebral e dos ventrículos cerebrais mostrou-se significativo em relação ao grupo controle (PIVEN et al. 1995), assim como hipoplasia dos lobos cerebelares, respectivamente regiões VI e VII (COURCHESNE et al., 1988; COURCHESNE, 1991; COURCHESNE, TOWNSEND e SAITOH, 1994; HASHIMOTO et al., 1995). Estudos de neuroimagem funcional associado a testes de reconhecimento de faces em pessoas sem o transtorno, mostram a ativação do córtex fusiforme direito, enquanto que pessoas com autismo mostram ativações em outras áreas como o giro temporal superior esquerdo e o córtex visual periestriado em detrimento da ativação do giro fusiforme. (CRITCHLEY et al., 2000).

Contudo, os achados nos estudos de neuroimagem para a etiologia do autismo acabam por ser muito controversos. A neuroimagem possibilita o conhecimento de quais seriam as áreas envolvidas em determinados transtornos, ou áreas disfuncionais em algumas tarefas. No entanto, a delimitação exata de sub-regiões, ou até mesmo os núcleos envolvidos, ainda não é possível face às limitações desses métodos. Muitos estudos não foram replicados, mas ainda assim permitem a formulação de hipóteses sobre alterações em diversas estruturas e mais recentemente sobre as vias de ligação entre estas estruturas (CARPER e COURCHESNE, 2000; SHULTZ et al, 2000).

Dentre as estruturas descritas nos estudos de neuroimagem, a amígdala tem sido apontada como importante para a compreensão das bases neurobiológicas do autismo, visto que suas funções relacionam-se à sociabilidade e padrões emocionais (ver CODY, PELPHREY e PIVEN, 2002). Além disso, o tálamo, o qual recebe inúmeras aferências, mediando e refinando esta “circuitaria”, também vem sendo estudado como estrutura relevante para o estabelecimento do quadro. Os estudos recentes têm proposto que a

integridade e o funcionamento de estruturas subcorticais ao nascimento, como a amígdala e o tálamo, têm grandes repercussões no funcionamento de estruturas corticais (SCHULTZ, ROMANSKI e TSATSANIS, 2000). O conjunto desses resultados sugere que o dano seria inato, e não adquirido, e que haveria estruturas alvos, chaves, que determinariam disfunções importantes no modo dos circuitos cerebrais funcionarem.

Adicionalmente, estudos utilizando modelos animais em autismo têm contribuído para uma maior compreensão das relações entre áreas e circuitos cerebrais envolvidos na base das alterações de sociabilidade. Este tipo de metodologia se mostra relevante por permitir a pesquisa de circuitos neuronais envolvidos, assim como o papel de estruturas encefálicas restritas, alterações genéticas pontuais e a ação de neurotransmissores e sua repercussão nos comportamentos emitidos pelos animais.

Em dissertação realizada no Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento foi desenvolvido um modelo animal de autismo com enfoque nas bases da sociabilidade. Os comportamentos sociais são a base para a formação de grupos sociais, sendo que o reconhecimento social influencia modulando todos os outros comportamentos sociais. Em roedores aspectos da sociabilidade como: a formação de pares, reconhecimento familiar, gestação seletiva e dominância hierárquica dependem da capacidade de memorização social de cada indivíduo. Ao encontrar um co-específico comportamentos como cheirar, perseguir e *grooming* social são observados, contudo a intensidade e tempo de investigação dependem da familiaridade ao intruso. A memória social pode ser mensurada utilizando o paradigma intruso residente aonde um rato é exposto por duas vezes a um filhote em um intervalo de tempo de 30 minutos. A redução dos comportamentos sociais ao encontrar o mesmo filhote é aceita como indício de memória social (GHEUSI et al., 1994; INSEL, 1997; POPIK e VAN REE, 1998; GARAU et al., 2000; FERGUSON et al., 2001). Ratos com lesão do núcleo medial da amígdala não apresentam tendência a reduzirem de forma significativa os comportamentos sociais ao reencontrar com um filhote familiar ( $F_{1,7}=4,67$ ,  $p<0,067$ ) (MOURA et al., 2004). Estes resultados sugerem que a amígdala seria importante para a construção da sociabilidade em roedores. Contudo, os resultados encontrados em modelos animais devem ser analisados com cautela e não tem por objetivo suprir o pouco conhecimento a respeito deste complexo transtorno. Embora possamos criar modelos animais sofisticados há reservas quanto às generalizações de comportamentos, desta forma ponderando possíveis extrapolações.

## 4 CONCLUSÃO

Apesar dos avanços nas pesquisas sobre autismo, ainda estamos muito distantes de uma compreensão desse fenômeno. Até o momento o diagnóstico é realizado com base em critérios comportamentais, pois não existem marcadores biológicos para esse quadro. A estratégia atual é constituída pela busca de endofenótipos que facilitem a proposição de modelos de compreensão. Entre os endofenótipos atualmente explorados, as diferenças de comportamento social revelam-se uma fonte importante de pesquisa, principalmente pelo potencial de fundamentar programas racionais de intervenção.

### ABSTRACT

Autism is an earlier neurodevelopment disorder affecting three domains: social interaction, communication/language and behavior. The estimated prevalence is 4/5:10.000, affecting four folds boys. Several theories have been formulated to explain the characteristics observed in people with autism, however the etiology remains unknown. Social interaction has been widely studied using cognitive theories, such as theory of mind. New technologies, such as eye gaze devices, have been used looking for homogeneous subgroups. Researches have also explored structural and functional brain alterations by neuroimagem and animal models. Moreover, molecular genetic studies have investigated the disorder. Neural structures as amygdala, cerebellum, orbitofrontal cortex among other regions have been the core of the studies with people with autism.

**Key words :** Autism; Amygdala; Theory of mind; Sociability, Face recognition

## REFERÊNCIAS

BARON-COHEN, S.; RING, H.A.; WHEELWRIGHT, S.; ASHWIN, C.; WILLIAMS, S.C.R. The amygdala theory of autism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, v. 24, p. 355-64, 2000.

BAUMAN, M.; KEMPER, T.L. Histoanatomic observation of the brain in early infantile autism. *Neurology*, v. 35, p. 866-74, 1985.

CARPER, R.A.; COURCHESNE, E. Inverse correlation between frontal lobe and cerebellum sizes in children with autism. *Brain*, v. 123, p. 836-44, 2000.

CID-10. *Critérios diagnósticos para pesquisa*. Organização Mundial da Saúde. Tradução: Maria Lúcia Domingues. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997. Original inglês.

CID-10. *Diretrizes diagnósticas e de tratamento para transtornos mentais em cuidados primários*. Organização Mundial da Saúde. Tradução: Maria Cristina Monteiro. Porto Alegre: Artes Médicas, 1998. Original inglês.

CID-10. *Organização Mundial da Saúde*. Tradução: Centro colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português. 8<sup>o</sup> ed. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2000. Original inglês.

CODY, H.; PELPHREY, K.; PIVEN, J. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism. *Int J Devl Neuroscience*, v. 20, p. 421-38, 2002.

COURCHESNE, E. Neuroanatomic imaging in autism. *Pediatrics*, v. 87, p. 781-90, 1991.

COURCHESNE, E.; TOWNSEND, J.; SAITOH, O. The brain in infantile autism: posterior fossa structures are abnormal. *Neurology*, v. 44, p. 214-23, 1994.

COURCHESNE, E.; YEUNG-COURCHESNE, R.; PRESS, G.A.; HESSELINK, J.R.; JERNIGAN, T.L. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med*, v. 318, p. 1349-54, 1988.

CRITCHLEY, H.D.; DALY, E.M.; BULLMORE, E.T.; WILLIAMS, S.C.R.; VAN AMELSVOORT, T.; ROBERTSON, D.M.; ROWE, A.; PHILLIPS, M.; MCALONAN, G.; HOWLIN, P.; MURPHY, D.G.M. The functional neuroanatomy of social behavior. *Brain*, v. 123, p. 2203-12, 2000.

DAMÁSIO, A.R.; MAURER, R.G. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol*, v. 35, p. 777-86, 1978.

FARRONI, T.; CSIBRA, G.; SIMION, F.; JOHNSON, M.H. Eye contact detection in human from birth. *PNAS*, v. 99, n. 14, p. 9902-05, 2002.

FERGUSON, J.N.; ALDAG, T.R.; INSEL, T.R.; YOUNG, L.J. Oxytocin in the medial amygdala is essential for social recognition in the mouse. *The Journal of Neuroscience*, v. 21, n. 20, p. 8278-85, 2001.

FIRST, M.B.; FRANCES, A.; PINCUS, H.A. *Manual de diagnóstico do DSM-IV*. Tradução: Dayse Batista. Porto Alegre:Artes Médicas, 2000. Original inglês.

GARAU, A., MARTI, M.A., SALA, J.; BALADA, F. Age effects on the social interaction test in early adulthood male rats. *Depress Anxiety*, v. 12, n. 4, p. 226-31, 2000.

GHEUSI, G.; BLUTHE, R.M.; GOODALL, G.; DANTZER, R. Ethological study of the effects of tetrahydroaminoacridine (THA) on social recognition in rats. *Psychopharmacology*, v. 114, p. 644-50, 1994.

HAXBY, J.V.; HOFFMAN, E.A.; GOBBINI, M.I. Human neural system for faces recognition and social communication. *Biol Psychiatry*, v. 51, p. 59-67, 2002.

HILL, E.L.; FRITH, U. Understand autism: insights from mind and brain. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.*, v. 358, p. 281-89, 2003.

INSEL, T.R. A Neurobiological basis of social attachment. *Am J Psychiatry*, v. 154, p. 726-735, 1997.

INTERNATIONAL MOLECULAR GENETIC STUDY OF AUTISM CONSORTIUM (IMGSAC). A genomewide screen for autism: strong evidence for linkage to chromosomes 2q, 7q, and 16p. *Am J Hum Genet*, v. 69, n. 3, p. 570-81, 2001.

KANNER, L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv. Child.*, v. 2, p. 317-250, 1943.

KLIN, A. Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and Asperger syndrome: the social attribution task. *J. Child Psychol. Psychiat.*, v. 41, n. 7, p. 831-46, 2000.

KLIN, A.; JONES, W.; SCHULTZ, R.; VOLKMAR, F.; COHEN, D. Defining and quantifying the social phenotype in autism. *Am J Psychiatry*, v. 159, n. 6, p. 895-08, 2002a.

KLIN, A.; JONES, W.; SCHULTZ, R.; VOLKMAR, F.; COHEN, D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry*, v. 59, p.809-16, 2002b.

MOURA, P.J.; ONISHI, B.K.A.; MERCADANTE, M.T.; Xavier, G.F. Is the medial nucleus of the amygdala involved in social recognition memory? *1st Neuroscience Symposium*. Idioma: Inglês. Digital. Natal, RN.

PIVEN, J.; ARNDT, S.; BAILEY, J.; HAVERCAMP, S.; ANDREASEN, N.C.; PALMER, P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry*, v. 152, p. 1145-49, 1995.

POPIK, P.; VAN REE, J.M. Neurohypophyseal peptides and social recognition in rats. *Prog Brain Res*, v. 119, p. 415-36, 1998.

RAMOZ, N.; REICHERT, J.G.; SMITH, C.J.; SILVERMAN, J.M.; BESPALOVA, I.N.; DAVIS, K.L.; BUXBAUM, J.D. Linkage and association of the mitochondrial aspartate/glutamate carrier SLC25A12 gene with autism. *Am J Psychiatry*, v. 161, p.662-69, 2004.

RITVO, E.R.; FREEMAN, B.J.; SCHEIBEL, A.B.; DUONG, T.; ROBINSON, H.; GUTHRIE, D.; RITVO, A. Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic subjects: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report. *Am J Psychiatry*, v. 143, p. 862-66, 1986.

SCHULTZ, R.T. ROMANSKI, L., TSATSANIS, K. Neurofunctional Models of Autistic Disorder and Asperger Syndrome: Clues from Neuroimaging. In: A. Klin, F.R Volkmar e S.S Sparrow (Eds.). *Asperger Syndrome*. Nova Iorque: Plenum Press, 2000, p.179-209.

SIEGAL, M.; VARLEY, R. Neural systems involved in 'Theory of mind'. *Nature Reviews*, v. 3, p. 463-71, 2002.

YEARGIN-ALLSOPP, M.; RICE, C.; KARAPURKAR, T.; DOERNBERG, N.; BOYLE, C.; MURPHY, C. Prevalence of autism in a US metropolitan area. *JAMA*, v. 289, n. 1, p. 49-55, 2003.