



Desenvolvimento Humano

Revisão teórico-integrativa na atualização sobre vocalização ultrassônica em animais: Correlação com o modelo de transtorno do espectro autista?


Juciara da C. Silva¹

 <https://orcid.org/0000-0003-2316-6129>


Miriam O. Ribeiro²

 <https://orcid.org/0000-0001-8637-676X>

Déborah M. dos Santos¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2607-1822>

Carlos Alberto A. Penatti¹

 <https://orcid.org/0000-0002-2547-6051>

Para citar este artigo: Silva, J. C., Ribeiro, M. O., Santos, D. M., & Penatti, C. A. A. H. (2020). Revisão teórico-integrativa na atualização sobre vocalização ultrassônica em animais: Correlação com o modelo de transtorno do espectro autista? *Psicologia: Teoria e Prática*, 22(2), 179–197.

Submissão: 31/10/2018

Aceite: 09/04/2020



Todo o conteúdo de *Psicologia: Teoria e Prática* está licenciado sob Licença Creative Commons CC – By 4.0

1 Universidade Nove de Julho (UNJ), São Paulo, SP, Brasil.

2 Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM), São Paulo, SP, Brasil.

Resumo

A capacidade de compreender os outros e comunicar-se com eles é fundamental para o desenvolvimento das crianças durante o desenvolvimento típico. Entre os desarranjos sociais, o transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por deficiências de expressão e interações, em que ocorrem comportamentos repetitivos, estereotipados e com particularidade restrita. Com o objetivo de entender melhor a correlação entre o TEA e estudos de experimentação em comunicação ultrassônica em modelos animais, foi realizada uma revisão teórico-integrativa na base de dados PubMed, sendo selecionados 25 trabalhos. Evidenciou-se, com base nos achados, o papel relevante e promissor de determinados genes que modulam os aspectos de comunicação. Esses genes, em sua grande maioria, podem ser marcadores de déficits de comunicação.

Palavras-chave: comunicação; vocalização ultrassônica; TEA; genética; neurodesenvolvimento.

REVIEW AND UPDATE OF ULTRASONIC VOCALIZATION IN ANIMALS: CORRELATION WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER EXPERIMENTAL MODELS?

Abstract

The ability to understand and to communicate is essential for the adapted social and cultural development of children. Autism spectrum disorders (ASD) are characterized by social interaction deficiencies in the verbal language domain and may incur in repetitive, stereotyped, and restricted gestural behaviors. Regarding animal models in ASD, many studies focus on gene expression, cortical neuronal migration and cell maturation, and neural network deficits. However, very few studies directly link animal oral communication and gene expression in cortical areas of language. The object of our study aimed to review and to correlate genes involved in ASD and those related to ultrasonic communication in animal model studies of language-based social behavior at the PubMed database. The PubMed search yielded 25 selected papers. Some findings showed critical genes, which modulate several aspects of verbal communication. Most of these genes can be markers of communication deficits.

Keywords: communication; ultrasound vocalization; ASD; genetics; neurodevelopment.

REVISIÓN Y ACTUALIZACIÓN DE LA VOCALIZACIÓN ULTRASÓNICA EN ANIMALES: ¿CORRELACIÓN CON EL MODELO DEL TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA?

Resumen

La capacidad de comprender y comunicarse es esencial para el desarrollo social y cultural adaptado de los niños. El trastorno del espectro autista (TEA) se caracterizan por deficiencias de interacción social en el dominio del lenguaje verbal y pueden incurrir en comportamientos gestuales repetitivos, estereotipados y restringidos. Con respecto a los modelos animales en TEA, muchos estudios se centran en la expresión génica, la migración y maduración neuronal cortical y los déficits de la red neuronal, pero muy pocos son los estudios que relacionen directamente la comunicación oral animal y la expresión génica en áreas corticales del lenguaje. El objetivo de nuestro estudio tuvo como objetivo revisar y correlacionar genes involucrados en TEA y aquellos relacionados con la comunicación ultrasónica en estudios con modelos animales de comportamiento social basado en el lenguaje en la base de datos PubMed. La búsqueda en PubMed arrojó 25 artículos seleccionados. Algunos hallazgos mostraron genes críticos, que modulan varios aspectos de la comunicación verbal. Esta evidencia puede ofrecer la oportunidad como biomarcadores genéticos para los déficits de comunicación en los desórdenes en el neurodesarrollo.

Palabras clave: comunicación; vocalización por ultrasonido; TEA; genética; neurodesarrollo.

1. Introdução

O desenvolvimento e a sofisticação da linguagem humana são características essenciais para nossa espécie. Embora muitos animais tenham sistemas de comunicação variados e também elaborados, a comunicabilidade humana permite a construção quase infinita de frases e significações orais sonoras não apenas para compartilhar as necessidades e os desejos, mas também para estabelecer ainda mais complexas relações pessoais (Werker & Hensch, 2015).

A compreensão e a expressão vocais compõem um desenvolvimento no sentido mais amplo por meios verbais conjugados aos não verbais. Os atrasos e as interrupções na aquisição de fases necessárias ao amadurecimento da comunicação podem ter consequências generalizadas que afetam as funções cognitiva, social, comportamental e emocional da criança e impactam a sua progressão à fase adulta (Liu, Zahrt, & Simms, 2018).

Os transtornos de comunicação em crianças podem incluir: atraso em linguagem expressiva isolada ou erros de produção de sons simples (articulação), múltiplos erros de produção de som com algum grau de déficit de planejamento motor ou atraso de linguagem expressiva e receptiva mista com dificuldade de processamento de linguagem complexa (Liu, Zahrt, & Simms, 2018).

Durante o desenvolvimento típico, uma série de atos comunicativos emerge e continua a se desenvolver à medida que a linguagem estrutural se desenvolve. A manutenção do tópico conversacional surge nas interações com os adultos, e as adequações das respostas aumentam. Na última década, os aspectos comunicativos, sociais e emocionais da linguagem seguem uma distribuição qualitativa em 27 comportamentos observáveis, classificados em cinco domínios relevantes para crianças na faixa etária de 5 a 11 anos. Os cinco domínios definem-se pela: 1. introdução e capacidade de resposta (a capacidade de introduzir a comunicação e ser receptivo à comunicação dos outros); 2. comunicação não verbal (uso e compreensão de gestos, expressões faciais, posturas corporais e proximidade entre falantes); 3. sintonização socioemocional (interpretando as reações emocionais dos outros e demonstrando respostas apropriadas); 4. função executiva (atendendo a interações e flexibilidade no planejamento do conteúdo comunicativo); e 5. negociação (cooperando e negociando adequadamente com parceiros comunicativos). Para as crianças com déficits de comunicação que desenvolvem a linguagem verbal, as dificuldades pragmáticas previamente descritas persistem e evoluem para os déficits da linguagem, os quais englobam tentativas não qualificadas de iniciar a comunicação, intervalos mais estreitos dos atos de comunicação e dificuldades na produção de linguagem nova (Parsons, Cordier, Munro, Joosten, & Speyer, 2017).

Entre os desarranjos que podem acometer a comunicação, há o desarranjo de neurodesenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA). Essa entidade neuropsicológica caracterizada por deficiências de expressão/compreensão de linguagem verbal e de interações sociais com reclusão importante ainda expõe uma série de variações demonstrada em comportamentos repetitivos e estereotipados. Além disso, há, em muitos casos, a determinação de interesses restritos. Embora não haja uma correção clínica voltada aos aspectos neurobiológicos conhecidos no TEA, a intervenção precoce com o seguimento psicológico e suporte fonoaudiólogo, além de critérios pedagógicos específicos, demonstrou melhorar a cognição e o

comportamento adaptativo por alterar as respostas cerebrais aos estímulos sociais (Schuetze, Rohr, Dewey, McCrimmon, & Bray, 2017).

O diagnóstico de TEA baseia-se nos déficits comunicativos observados nas interações sociais cotidianas. Os déficits tornam-se evidentes em situações em que ocorre divergência entre a comunicação verbal e a compreensão do significado literal de uma frase ou sentença (no caso de ironia ou sarcasmo, por exemplo) e têm sido considerados produtos de um comprometimento primário na representação dos estados mentais. Alguns estudos sugerem que os déficits de comunicação nasceram das principais dificuldades com motivação, atenção social ou flexibilidade cognitiva (Wadge, Brewer, Bird, Toni, & Stolk, 2019).

A edição mais recente do *Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais: DSM-5* removeu as dificuldades de linguagem como uma condição principal do TEA. Entretanto, uma proporção significativa de crianças com TEA apresenta dificuldades em adquirir a linguagem falada. A gravidade dessas dificuldades varia consideravelmente. A maioria das crianças com TEA adquire linguagem durante os anos pré-escolares, geralmente aos 5 anos de idade, mas de 25% a 30% delas não desenvolvem nenhuma linguagem falada funcional ou permanecem minimamente verbais. Dificuldades de linguagem em crianças com TEA podem resultar de várias sequelas adversas, incluindo dificuldades comportamentais e déficits nas habilidades funcionais adaptativas e nas relações sociais (Brignell et al., 2018).

Muitas crianças com TEA continuam a demonstrar habilidades de linguagem aquém de seus pares, e uma parcela substancial não obtém discurso útil, que é definido como linguagem expressiva que pode ser usada com frequência, comunicativa, referencial e de forma semântica de maneira diversa. Abordar os déficits de linguagem expressiva é particularmente importante à luz da forte relação preditiva entre habilidades linguísticas expressivas e resultados sociais e adaptativos para crianças com esse tipo de transtorno (McDaniel, D'Ambrose Slaboch, & Yoder, 2018).

Desde a publicação do DSM-5, tem havido um foco maior na comunicação social, particularmente sobre como essa habilidade deve ser avaliada e abordada. A avaliação é desafiadora porque a natureza da comunicação social deve ocorrer em contexto natural, em que essa habilidade pode ser observada direta e constantemente em tempo real (Hyter et al., 2017).

No contraponto da pesquisa clínica, estão os modelos de experimentação animal. Embora não caracterizem um estado total exclusivo ou fiel de ordem hu-

mana, a pesquisa com modelo animal é fundamental para os avanços e melhor compreensão dos pacientes a partir de situações mais controladas experimentalmente, isoladas em variáveis, tratáveis e exploradas mecanisticamente para esse tipo de desordem. Atualmente, alguns dos relevantes modelos animais de experimentação evidenciam que roedores produzem vocalizações ultrassônicas (*ultrasonic vocalizations* – USVs) surpreendentemente complexas durante as suas interações sociais e sexuais, em um ambiente ecológica e socialmente adaptado (Arriaga & Jarvis, 2013; Hanson & Hurley, 2012).

Entre as espécies estudadas, os camundongos têm grande potencial no estudo de sons ultrassônicos emanados vocalmente (USVs). Essa forma de expressão vocal, portanto, serve para fornecer um sistema de pesquisa básica em comunicação animal, biologia comportamental e neurociência, e, adicionalmente, colabora para o esclarecimento de questões aplicadas em ciências biomédicas. Roedores produzem tanto vocalizações sonoras na faixa do audível humano quanto ultrassônicas, com frequências fundamentais entre 100 e 120.000 Hz (Riede, Borgard, & Pasch, 2017). As USVs de camundongos parecem fornecer uma variedade de funções, incluindo reconhecimento social (indivíduo, parentesco, sexo e reconhecimento de espécies), intimidação de rivais (seleção intrasexual) e atração de parceiros (seleção intersexual) (Zala, Reitschmidt, Noll, Balazs, & Penn, 2017).

É pouco provável que os intrincados padrões da linguagem sejam instintivos para roedores. A complexidade dos padrões de USV pode conter informações comunicativas importantes. A avaliação quantitativa do valor da recompensa da comunicação social ainda não está disponível para roedores ou indivíduos com TEA (Mony, Hong, & Lee, 2018). Embora existam alguns modelos estabelecidos para avaliar o sintoma no TEA ou trabalhar com ele, são necessários modelos mais novos e aperfeiçoados. Projetar um modelo comportamental especificamente relevante para os transtornos mentais humanos apresenta um grande desafio, pois há uma descontinuidade entre as interações sociais humanas e aquelas exibidas por mamíferos não primatas, no caso aqui os roedores. Além disso, os sintomas relacionados ao TEA são únicos, mas inerentemente variáveis em humanos.

Em relação à abordagem genética, modelos de roedores que incorporam a crescente lista de alterações em possíveis genes envolvidos em linguagem têm sido as principais formas usadas para detalhar e aprofundar a compreensão dos efeitos

de mutações genéticas na disposição celular/tecidual, conectividade, fisiologia e comportamento neuronal (Lazaro & Golshani, 2015).

Da importância da comunicabilidade dos indivíduos considerados como TEA, organizamos e ressaltamos os principais estudos conduzidos em pesquisa básica que utilizam modelos animais com enfoque na USV. Especificamente, objetivamos avaliar a importância dos principais estudos e as perspectivas futuras para a esfera neurocomportamental.

2. Metodologia

Foram pesquisados artigos que utilizaram e analisaram a temática da USV em modelos de experimentação animal correlacionados à pesquisa básica do TEA.

2.1 Critérios de inclusão e exclusão de estudos

Incluíram-se estudos do tipo experimental (original) e de revisão bibliográfica que apresentassem resultados referentes ao impacto da USV em modelos animais e à sua possível interação para melhor compreensão do TEA. Outro critério de inclusão foi: data da publicação do estudo entre outubro de 2017 e outubro de 2019. Excluíram-se os demais artigos em período não descrito e/ou fora de temática de USV como objetivo do estudo experimental.

2.2 Estratégia de busca

A pesquisa bibliográfica dos artigos foi realizada na base de dados PubMed, utilizando os descritores *autism ultrasonic vocalization*, sendo conduzida por dois pesquisadores, de modo independente. Na seleção dos resumos lidos na íntegra, utilizaram-se os critérios de inclusão adotados no estudo.

A avaliação inicial com base nos títulos e resumos foi determinante para rejeitar aqueles que não estavam de acordo com os critérios de inclusão. Após a avaliação da viabilidade, o artigo foi lido na íntegra.

3. Resultados e discussão

As deficiências de comunicação são uma característica do TEA. Dependendo da capacidade intelectual do indivíduo, os déficits de comunicação podem se manifestar como ausência de fala, atraso na linguagem, uso de prosódia e entonação ímpares, fala estereotipada, frases perseverantes e dificuldades com os pragmáti-

cos da linguagem, como os envolvidos na iniciação e manutenção da linguagem apropriada e nas comunicações significativas. Roedores emitem USVs complexas durante encontros sociais com coespecíficos, levando os pesquisadores a assumir seu papel como sinal de comunicação. Acredita-se que as USVs funcionem como um meio de reconhecimento social e de comportamento de corte, para provocar um comportamento de abordagem e comunicar agressões. As USVs variam entre parâmetros espectrotemporais, incluindo frequência, duração e intensidade. Esses recursos são utilizados para analisar USVs em categorias distintas pelos pesquisadores. Dessa forma, as USVs tornaram-se um modelo comumente usado para entender a comunicação humana (Screven & Dent, 2019).

Atualmente, diferentes tipos de USV são reconhecidos em roedores, como os sons emitidos por filhotes isolados, jovens em interação e adultos machos expostos a fêmeas. A emissão de USVs é usada para estudar características relacionadas ao TEA. Por exemplo, durante a separação materna, os filhotes emitem USVs para provocar um comportamento de busca (Scattoni, Crawley, & Ricceri, 2009).

Os dados sugerem que existem vários modelos para melhor compreensão do TEA, como *Fmr1* para a síndrome do X frágil, *Mecp2* para a síndrome de Rett e *Tsc1/2* para esclerose tuberosa, genes de moléculas sinápticas (*Neurexin*, *Neurologin*, *Shank* etc.) e outros genes de risco. A maioria dos modelos de TEA foram baseados em sintomas semelhante ao comportamento humano (Takumi et al., 2019).

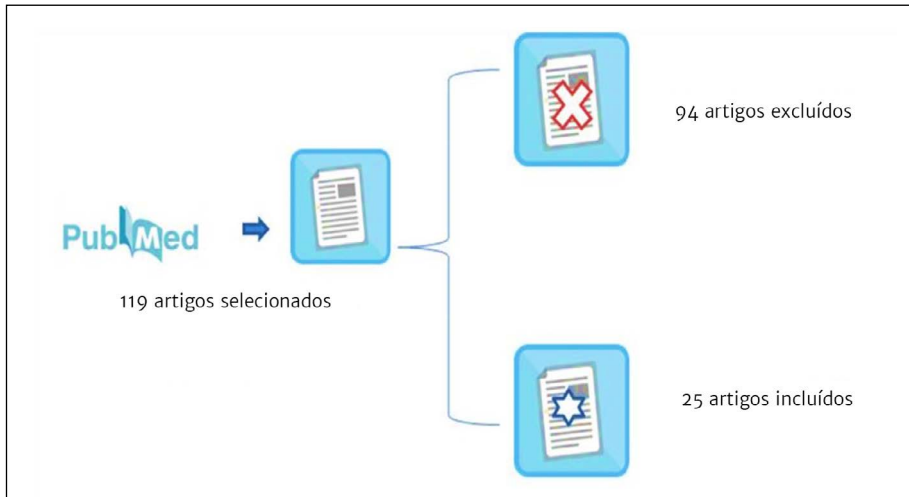


Figura 3.1. Quantificação dos artigos utilizados na revisão relacionando o impacto da USV em modelos animais e sua possível interação para melhor compreensão do TEA.

O delineamento da pesquisa (Figura 3.1) encontrou 119 artigos, sendo 25 artigos selecionados para a elaboração deste manuscrito (Tabela 3.1). As espécies descritas são modelos animais murinos, destacando-se *Mus musculus*, rato Wistar e uma espécie do gênero *Microtus*.

Tabela 3.1. Lista de estudos integrados na revisão.

Estudo	Espécie	Citações	Ano
“NS-Pten knockout mice show sex- and age-specific differences in ultrasonic vocalizations” (Binder & Lugo)	Camundongo	5	2017
“Altered ultrasonic vocalization in neonatal SAPAP3-deficient mice” (Tesdahl, King, McDaniel, & Piper)	Camundongo	1	2017
“Born to cry: A genetic dissection of infant vocalization” (Ashbrook et al.)	Camundongo	3	2018
“Developmental social communication deficits in the Shank3 rat model of phelan-mcdermid syndrome and autism spectrum disorder” (Berg et al.)	Rato	22	2018
“A comparison of the Avisoft (5.2) and Ultravox (2.0) recording systems: Implications for early-life communication and vocalization research” (Binder, Hernandez-Zegada, Potter, Nolan, & Lugo)	Camundongo	1	2018
“Neuroglia in the autistic brain: Evidence from a preclinical model” (Bronzuoli et al.)	Rato	5	2018
“Zinc as a therapy in a rat model of autism prenatally induced by valproic acid” (Cezar et al.)	Rato	8	2018
“Haploinsufficiency of the intellectual disability gene SETD5 disturbs developmental gene expression and cognition” (Deliu et al.)	Camundongo	11	2018
“Shank2 mutant mice display hyperactivity insensitive to methylphenidate and reduced flexibility in social motivation, but normal social recognition” (Ey et al.)	Camundongo	2	2018
“Sexually dimorphic behavior, neuronal activity, and gene expression in Chd8-mutant mice” (Jung et al.)	Camundongo	28	2018
“Vocalization as a novel endpoint of atypical attachment behavior in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed infant mice” (Kimura & Tohyama)	Camundongo	3	2018

Tabela 3.1. Lista de estudos integrados na revisão.

Estudo	Espécie	Citações	Ano
“Pioglitazone abolishes autistic-like behaviors via the IL-6 pathway” (Kirsten, Casarin, Bernardi, & Felício)	Rato	11	2018
“Characterization of early communicative behavior in mouse models of neurofibromatosis type 1” (Maloney et al.)	Camundongo	10	2018
“Neonatal immune activation by lipopolysaccharide causes inadequate emotional responses to novel situations but no changes in anxiety or cognitive behavior in Wistar rats” (Vojtechova et al.)	Rato	4	2018
“Hypersocial behavior and biological redundancy in mice with reduced expression of PSD95 or PSD93” (Winkler et al.)	Camundongo	17	2018
“Glutamate, glutamine and GABA levels in rat brain measured using MRS, HPLC and NMR methods in study of two models of autism” (Zieminska et al.)	Rato	5	2018
“Computational analysis of neonatal mouse ultrasonic vocalization” (Ó Broin et al.)	Camundongo	2	2018
“Medial preoptic area modulates courtship ultrasonic vocalization in adult male mice” (Gao, Wei, Wang, & Xu)	Camundongo	4	2019
“Oxytocin receptor knockout prairie voles generated by CRISPR/Cas9 editing show reduced preference for social novelty and exaggerated repetitive behaviors” (Horie et al.)	Camundongo	9	2019
“Immunity and ultrasonic vocalization in rodents” (Jouda, Wör, & Del Rey)	Camundongo	5	2019
“Sex-dependent neurobiological features of prenatal immune activation via TLR7” (Missig et al.)	Camundongo	6	2019
“High seizure load during sensitive periods of development leads to broad shifts in ultrasonic vocalization behavior in neonatal male and female C57BL/6J mice” (Nolan et al.)	Camundongo	-	2019

Tabela 3.1. Lista de estudos integrados na revisão.

Estudo	Espécie	Citações	Ano
“Behavioral neuroscience of autism” (Takumi, Tamada, Hatanaka, Nakai, & Bolton)	Camundongo	10	2019
“Scn2a haploinsufficient mice display a spectrum of phenotypes affecting anxiety, sociability, memory flexibility and ampakine CX516 rescues their hyperactivity” (Tatsukawa et al.)	Camundongo	4	2019
“Reversal of ultrasonic vocalization deficits in a mouse model of fragile X syndrome with minocycline treatment or genetic reduction of MMP-9” (Toledo, Wen, Binder, Ethell, & Razak)	Camundongo	2	2019

Os dados mostram 23 trabalhos de experimentação e dois de revisão bibliográfica. Estudos com camundongos representam a maioria das pesquisas, totalizando 19 trabalhos, cinco estudos conduzidos com ratos e um com o gênero *Microtus*.

Os achados na revisão sistemática corroboram a literatura, uma vez que, na pesquisa básica, o principal modelo utilizado no estudo de USV é o de camundongos de origem transgênica. A literatura mostra que modelos animais de ruptura existem para quase todos os genes humanos. As regiões de codificação do genoma são especialmente bem preservadas e mais fáceis de modelar, enquanto o DNA não codificante, incluindo elementos regulatórios, mostra uma conservação reduzida entre as espécies (St. Clair & Johnstone, 2018).

Camundongos geneticamente modificados (Figura 3.2) como nocautes foram gerados e carregam mutações com correlação humana. As associações genéticas incluem variantes alélicas como exemplo do X frágil, MET tirosina quinase, *Mecp2*, neurexina e complexos de suscetibilidade à esclerose tuberosa (Bishop & Lahvis, 2011).

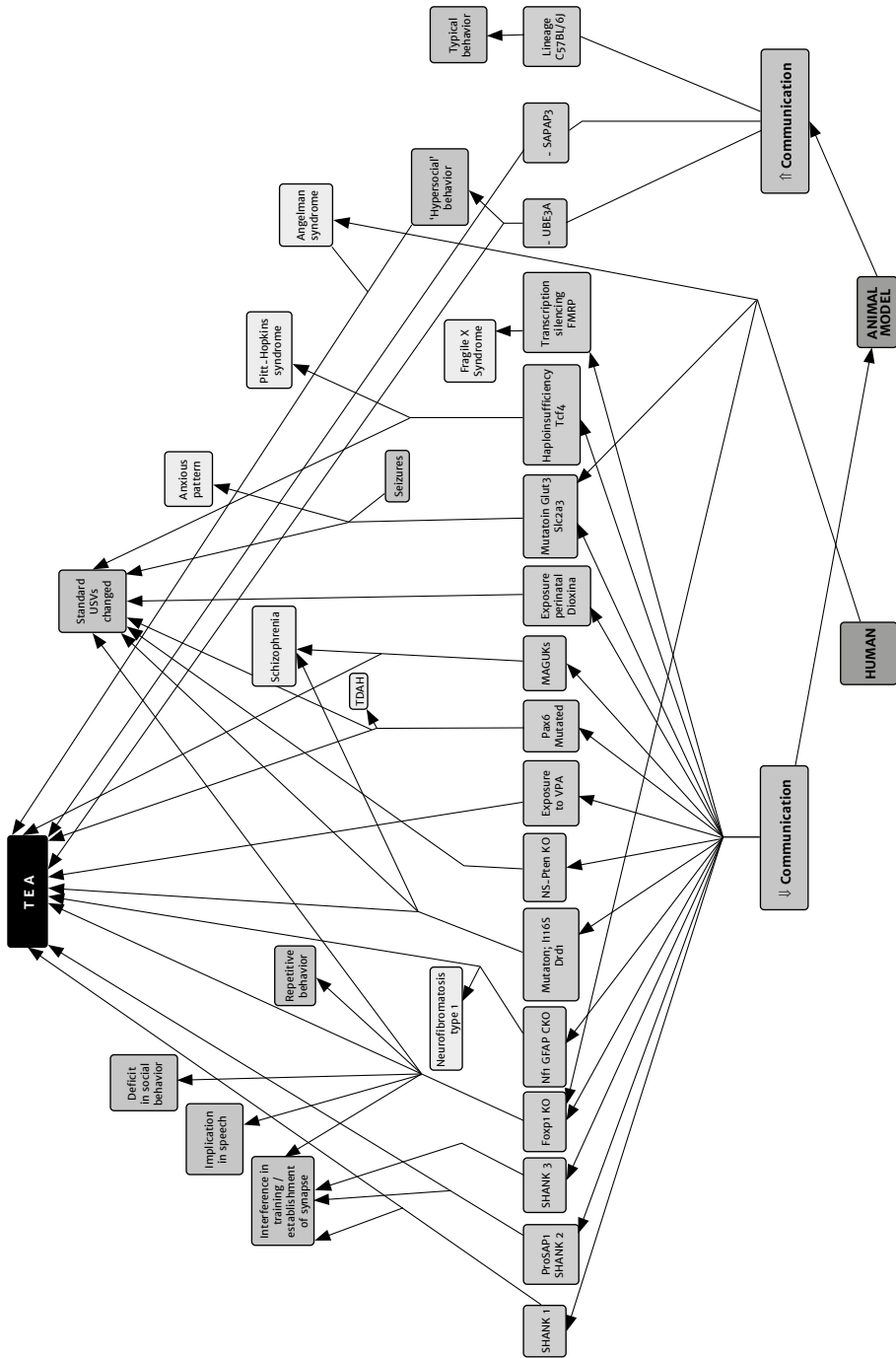


Figura 3.2. Genes e correlações patológicas.

A redução da comunicação foi associada nos mais diversos modelos, e, entre eles, destacamos alguns estudos, como Binder e Lugo (2017), Berg et al. (2018) e Missig et al. (2019). Entre eles, destacamos alguns genes, como o SHANK. Nos últimos anos, deleções e mutações de codificação nos genes SHANK 1 SHANK 2 e SHANK 3 foram identificadas em indivíduos com TEA. Os três genes SHANK codificam muitas variantes de *splicing* de ácido ribonucleico mensageiro (*messenger ribonucleic acid* – mRNA) e geram múltiplas isoformas de proteínas, que se agrupam em grandes aglomerados moleculares na densidade pós-sináptica, em terminais glutamatérgicos excitatórios. Como proteínas precursoras, estas ligam receptores glutamatérgicos ao caminho do citoesqueleto de actina e sinalização pós-sináptica. Portanto, os genes SHANK estão fortemente envolvidos em várias funções sinápticas, incluindo morfogênese do terminal e formação de sinapses, transporte dos receptores de glutamato e ativação neuronal por neurotransmissão (Sungur et al., 2017).

Outro gene de interesse para melhor compreensão do TEA é Foxp1. Indivíduos com mutações Foxp1 são diagnosticados com TEA ou deficiência intelectual e apresentam atraso global no desenvolvimento, déficit motor e acometimento grave na fala. No entanto, estudos detalhados de perda de função gênica que investigam as contribuições do Foxp1 para os fenótipos relevantes para neurogênese no cérebro em desenvolvimento ainda precisam ser realizados. Alguns modelos de roedores do Foxp1 começaram a elucidar a sua função principalmente no cérebro adulto (Usui et al., 2017). Em contrapartida, alguns trabalhos relatam o aumento da USV (Tesdahl, King, McDaniel, & Pieper, 2017; Winkler et al., 2018; Nolan et al., 2019; Toledo, Wen, Binder, Ethell, & Razak, 2019).

4. Considerações finais e perspectivas

A obtenção da linguagem é marcada pela modificação da infância até o desenvolvimento adulto. Esse processo envolve distintas dimensões de linguagem, entre as quais se desenvolvem sons, palavras, gramática, narrativas, exposição e conversação.

Fica evidente, por meio dos achados aqui relatados, o papel crucial de determinados genes que modulam os aspectos de comunicação, com a grande maioria podendo ser marcadores de déficits de comunicação. Grande parte dos roedores de origem transgênica pertence a três grandes grupos: proteína pós-sinápticas, moléculas de adesão celular sináptica (neurexina, neuroligina e proteína associada à contactina) e genes associados à regulação da liberação da ocitocina.

Portanto, a terapia gênica baseada no uso de DNA recombinante poderá ser usada para reparar, substituir, aumentar ou silenciar essencialmente qualquer gene de interesse em uma célula-alvo. O avanço de técnicas em pesquisa proteômica contribuirão para o desenvolvimento de novas classes e segmentação de drogas de ação específica. Outras vantagens da terapia gênica *versus* pequenas moléculas incluem a capacidade de obter benefícios clínicos duradouros com um único tratamento.

Finalmente, é preciso ressaltar que o avanço e as tentativas de determinação de rotas celulares e moleculares mais individualizadas e completas no conhecimento da fisiopatologia do TEA não devem mitigar o enorme sucesso de inclusão social e suporte pedagógico e psicoterapêutico aos indivíduos, sobretudo às crianças e aos adolescentes com alguma forma de TEA. O reconhecimento dessa integração de recursos em diversas áreas de saúde e educação já define uma era de inclusão humana e social para os desarranjos de neurodesenvolvimento.

Referências

- Arriaga, G., & Jarvis, E. D. (2013). Mouse vocal communication system: are ultrasounds learned or innate? *Brain Lang*, 124(1), 96–116. doi:10.1016/j.bandl.2012.10.002
- Ashbrook, D. G., Roy, S., Clifford, B. G., Riede, T., Scattoni, M. L., Heck, D. H., & Williams, R. W. (2018). Born to cry: A genetic dissection of infant vocalization. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 250. doi:10.3389/fnbeh.2018.00250
- Berg, E. L., Copping, N. A., Rivera, J. K., Pride, M. C., Careaga, M., Bauman, M. D., & Silverman, J. L. (2018). Developmental social communication deficits in the Shank3 rat model of phelan-mcdermid syndrome and autism spectrum disorder. *Autism Research*, 11(4), 587–601. doi:10.1002/aur.1925
- Binder, M. S., Hernandez-Zegada, C. J., Potter, C. T., Nolan, S. O., & Lugo, J. N. (2018). A comparison of the Avisoft (5.2) and Ultravox (2.0) recording systems: Implications for early-life communication and vocalization research. *Journal of Neuroscience Methods*, 309, 6–12. doi:10.1016/j.jneumeth.2018.08.015
- Binder, M. S., & Lugo, J. N. (2017). NS-Pten knockout mice show sex- and age-specific differences in ultrasonic vocalizations. *Brain and Behavior*, 7(11), e00857. doi:10.1002/brb3.857
- Bishop, S. L., & Lahvis, G. P. (2011). The autism diagnosis in translation: shared affect in children and mouse models of ASD. *Autism Research*, 4(5), 317–335. doi:10.1002/aur.216

- Brignell, A., Chenausky, K. V., Song, H., Zhu, J., Suo, C., & Morgan, A. T. (2018). Communication interventions for autism spectrum disorder in minimally verbal children. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *11*, Cd012324. doi:10.1002/14651858.CD012324.pub2
- Bronzuoli, M. R., Facchinetti, R., Ingrassia, D., Sarvadio, M., Schiavi, S., Steardo, L., & Scuderi, C. (2018). Neuroglia in the autistic brain: evidence from a preclinical model. *Molecular Autism*, *9*, 66. doi:10.1186/s13229-018-0254-0
- Cezar, L. C., Kirsten, T. B., da Fonseca, C. C. N., de Lima, A. P. N., Bernardi, M. M., & Felício, L. F. (2018). Zinc as a therapy in a rat model of autism prenatally induced by valproic acid. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *84*(Pt A), 173–180. doi:10.1016/j.pnpbp.2018.02.008
- Deliu, E., Arecco, N., Morandell, J., Dotter, C. P., Contreras, X., Girardot, C., & Novarino, G. (2018). Haploinsufficiency of the intellectual disability gene SETD5 disturbs developmental gene expression and cognition. *Nature Neuroscience*, *21*(12), 1717–1727. doi:10.1038/s41593-018-0266-2
- Ey, E., Torquet, N., de Chaumont, F., Levi-Strauss, J., Ferhat, A. T., Le Sourd, A. M., & Bourgeron, T. (2018). Shank2 Mutant Mice Display Hyperactivity Insensitive to Methylphenidate and Reduced Flexibility in Social Motivation, but Normal Social Recognition. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, *11*, 365. doi:10.3389/fnmol.2018.00365
- Gao, S. C., Wei, Y. C., Wang, S. R., & Xu, X. H. (2019). Medial Preoptic Area Modulates Courtship Ultrasonic Vocalization in Adult Male Mice. *Neuroscience Bulletin*, *35*(4), 697–708. doi:10.1007/s12264-019-00365-w
- Hanson, J. L., & Hurley, L. M. (2012). Female presence and estrous state influence mouse ultrasonic courtship vocalizations. *PLoS One*, *7*(7), e40782. doi:10.1371/journal.pone.0040782
- Horie, K., Inoue, K., Suzuki, S., Adachi, S., Yada, S., Hirayama, T., & Nishimori, K. (2019). Oxytocin receptor knockout prairie voles generated by CRISPR/Cas9 editing show reduced preference for social novelty and exaggerated repetitive behaviors. *Hormones and Behavior*, *111*, 60–69. doi:10.1016/j.yhbeh.2018.10.011
- Hyter, Y., Vogindroukas, I., Chelas, E. N., Pappazios, K., Kivrakidou, E., & Kaloudi, V. (2017). Differentiating autism from typical development: Preliminary findings of greek versions of a pragmatic language and social communication questionnaire. *Folia Phoniatica et Logopaedica*, *69*(1–2), 20–26. doi:10.1159/000479277
- Jouda, J., Wohr, M., & Del Rey, A. (2019). Immunity and ultrasonic vocalization in rodents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1437*(1), 68–82. doi:10.1111/nyas.13931

- Jung, H., Park, H., Choi, Y., Kang, H., Lee, E., Kweon, H., & Kim, E. (2018). Sexually dimorphic behavior, neuronal activity, and gene expression in Chd8-mutant mice. *Nature Neuroscience*, 21(9), 1218–1228. doi:10.1038/s41593-018-0208-z
- Kimura, E., & Tohyama, C. (2018). Vocalization as a novel endpoint of atypical attachment behavior in 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-exposed infant mice. *Archives of Toxicology*, 92(5), 1741–1749. doi:10.1007/s00204-018-2176-1
- Kirsten, T. B., Casarin, R. C., Bernardi, M. M., & Felicio, L. F. (2018). Pioglitazone abolishes autistic-like behaviors via the IL-6 pathway. *PLoS One*, 13(5), e0197060. doi:10.1371/journal.pone.0197060
- Lazaro, M. T., & Golshani, P. (2015). The utility of rodent models of autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 28(2), 103–109. doi:10.1097/wco.000000000000183
- Liu, X. L., Zahrt, D. M., & Simms, M. D. (2018). An Interprofessional Team Approach to the Differential Diagnosis of Children with Language Disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 65(1), 73–90. doi:10.1016/j.pcl.2017.08.022
- Maloney, S. E., Chandler, K. C., Anastasaki, C., Rieger, M. A., Gutmann, D. H., & Dougherty, J. D. (2018). Characterization of early communicative behavior in mouse models of neurofibromatosis type 1. *Autism Research*, 11(1), 44–58. doi:10.1002/aur.1853
- McDaniel, J., D'Ambrose Slaboch, K., & Yoder, P. (2018). A meta-analysis of the association between vocalizations and expressive language in children with autism spectrum disorder. *Research in Developmental Disabilities*, 72, 202–213. doi:10.1016/j.ridd.2017.11.010
- Missig, G., Robbins, J. O., Mokler, E. L., McCullough, K. M., Bilbo, S. D., McDougale, C. J., & Carlezon, W. A., Jr. (2019). Sex-dependent neurobiological features of prenatal immune activation via TLR7. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1038/s41380-018-0346-4
- Mony, T. J., Hong, M., & Lee, H. J. (2018). Empathy study in rodent model of Autism Spectrum Disorders. *Psychiatry Investigation*, 15(2), 104–110. doi:10.30773/pi.2017.06.20
- Nolan, S. O., Hodges, S. L., Condon, S. M., Muhammed, I. D. A., Tomac, L. A., Binder, M. S., Lugo, J. N. (2019). High seizure load during sensitive periods of development leads to broad shifts in ultrasonic vocalization behavior in neonatal male and female C57BL/6J mice. *Epilepsy Behavior*, 95, 26–33. doi:10.1016/j.yebeh.2019.03.037
- Broin, P. Ó., Beckert, M. V., Takahashi, T., Izumi, T., Ye, K., Kang, G., ... Hiroi, N. (2018). Computational analysis of neonatal mouse ultrasonic vocalization. *Current Protocols in Mouse Biology*, 8(2), e46. doi:10.1002/cpmo.46
- Parsons, L., Cordier, R., Munro, N., Joosten, A., & Speyer, R. (2017). A systematic review of pragmatic language interventions for children with autism spectrum disorder. *PLoS One*, 12(4), e0172242. doi:10.1371/journal.pone.0172242

- Riede, T., Borgard, H. L., & Pasch, B. (2017). Laryngeal airway reconstruction indicates that rodent ultrasonic vocalizations are produced by an edge-tone mechanism. *Royal Society Open Science*, 4(11), 170976. doi:10.1098/rsos.170976
- Scattoni, M. L., Crawley, J., & Ricceri, L. (2009). Ultrasonic vocalizations: A tool for behavioural phenotyping of mouse models of neurodevelopmental disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(4), 508–515. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.08.003
- Schuetze, M., Rohr, C. S., Dewey, D., McCrimmon, A., & Bray, S. (2017). Reinforcement Learning in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Psychology*, 8, 2035. doi:10.3389/fpsyg.2017.02035
- Screven, L. A., & Dent, M. L. (2019). Social isolation produces no effect on ultrasonic vocalization production in adult female CBA/CaJ mice. *PLoS One*, 14(3), e0213068. doi:10.1371/journal.pone.0213068
- St Clair, D., & Johnstone, M. (2018). Using mouse transgenic and human stem cell technologies to model genetic mutations associated with schizophrenia and autism. *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Science*, 373(1742). doi:10.1098/rstb.2017.0037
- Sungur, A. O., Jochner, M. C. E., Harb, H., Kilic, A., Garn, H., Schwarting, R. K. W., & Wöhr, M. (2017). Aberrant cognitive phenotypes and altered hippocampal BDNF expression related to epigenetic modifications in mice lacking the post-synaptic scaffolding protein SHANK1: Implications for autism spectrum disorder. *Hippocampus*, 27(8), 906–919. doi:10.1002/hipo.22741
- Takumi, T., Tamada, K., Hatanaka, F., Nakai, N., & Bolton, P. F. (2019). Behavioral neuroscience of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.04.012
- Tatsukawa, T., Raveau, M., Ogiwara, I., Hattori, S., Miyamoto, H., Mazaki, E., ... Yamakawa, K. (2019). Scn2a haploinsufficient mice display a spectrum of phenotypes affecting anxiety, sociability, memory flexibility and amphetamine CX516 rescues their hyperactivity. *Molecular Autism*, 10, 15. doi:10.1186/s13229-019-0265-5
- Tesdahl, N. S., King, D. K., McDaniel, L. N., & Pieper, A. A. (2017). Altered ultrasonic vocalization in neonatal SAPAP3-deficient mice. *NeuroReport*, 28(17), 1115–1118. doi:10.1097/wnr.0000000000000863
- Toledo, M. A., Wen, T. H., Binder, D. K., Ethell, I. M., & Razak, K. A. (2019). Reversal of ultrasonic vocalization deficits in a mouse model of Fragile X Syndrome with minocycline treatment or genetic reduction of MMP-9. *Behavioural Brain Research*, 372, 112068. doi:10.1016/j.bbr.2019.112068
- Usui, N., Araujo, D. J., Kulkarni, A., Co, M., Ellegood, J., Harper, M., ... Konopka, G. (2017). Foxp1 regulation of neonatal vocalizations via cortical development. *Genes & Development*, 31(20), 2039–2055. doi:10.1101/gad.305037.117

- Vojtechova, I., Petrasek, T., Maleninska, K., Brozka, H., Tejkalova, H., Horacek, J., ... Vales, K. (2018). Neonatal immune activation by lipopolysaccharide causes inadequate emotional responses to novel situations but no changes in anxiety or cognitive behavior in Wistar rats. *Behavioural Brain Research*, 349, 42–53. doi:10.1016/j.bbr.2018.05.001
- Wadge, H., Brewer, R., Bird, G., Toni, I., & Stolk, A. (2019). Communicative misalignment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex*, 115, 15–26. doi:10.1016/j.cortex.2019.01.003
- Werker, J. F., & Hensch, T. K. (2015). Critical periods in speech perception: new directions. *Annual Review of Psychology*, 66, 173–196. doi:10.1146/annurev-psych-010814-015104
- Winkler, D., Daher, F., Wustefeld, L., Hammerschmidt, K., Poggi, G., Seelbach, A., ... Dere, E. (2018). Hypersocial behavior and biological redundancy in mice with reduced expression of PSD95 or PSD93. *Behavioural Brain Research*, 352, 35–45. doi:10.1016/j.bbr.2017.02.011
- Zala, S. M., Reitschmidt, D., Noll, A., Balazs, P., & Penn, D. J. (2017). Sex-dependent modulation of ultrasonic vocalizations in house mice (*Mus musculus musculus*). *PLoS One*, 12(12), e0188647. doi:10.1371/journal.pone.0188647
- Zieminska, E., Toczyłowska, B., Diamandakis, D., Hilgier, W., Filipkowski, R. K., Polowy, R., ... Lazarewicz, J. W. (2018). Glutamate, Glutamine and GABA Levels in Rat Brain Measured Using MRS, HPLC and NMR Methods in Study of Two Models of Autism. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 418. doi:10.3389/fnmol.2018.00418

Nota dos autores

Juciara da C. Silva, Programa de Pós-Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho (Uninove); **Miriam O. Ribeiro**, Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento, Universidade Presbiteriana Mackenzie (UPM); **Déborah M. dos Santos**, Programa de Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho (Uninove); **Carlos Alberto A. Penatti**, Programa de Graduação em Medicina, Universidade Nove de Julho (Uninove).

Correspondências referentes a este artigo devem ser encaminhadas para Carlos Alberto Avellaneda Penatti, Universidade Nove de Julho, Departamento de Pós-Graduação de Mestrado e Doutorado em Medicina, Rua Vergueiro, 235, 2º subsolo, Liberdade, São Paulo, SP, Brasil. CEP 01504-001.

E-mail: carlospenatti@uni9.pro.br