



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Contribuição das Neurociências para a compreensão das Doenças do Espectro do Autismo

Ângela Faustino Francisco

U

LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

Contribuição das Neurociências para a compreensão das Doenças do Espectro do Autismo

Ângela Faustino Francisco

Orientado por:

Sílvia Raquel Soares Ouakinin

Março'2019

Abstract

Autism Spectrum Disorders (ASD) are characterized by social communication deficits and sensory-motor behaviours, that settle early in the lifetime and are associated with a multifactorial and heterogenous aetiology. Until nowadays, there are many studies dedicated to understanding ASD genetics and neuroscience, which allowed the discovery of environmental and genetic factors closely related to the disorder, led to changes in diagnostic criteria and enabled an enhancement in screening and acknowledgment efficacy of the disease. The aim of this work was an updated review and synthesis of the main neurosciences' contributions to the understanding of this disease. Methodology included a non-systematic review of the relevant literature from the last decade, in PubMed, using as keywords "Autism Spectrum Disorders", "Neuroimaging", "Default Mode Network", "Neurobiology". Since the advent of magnetic resonance imaging (MRI), the neurobiology of autism has become increasingly understood. Initial studies observed an early rapid brain overgrowth, as well as abnormalities in cortical gray and white matter in affected individuals. Diffusion tensor imaging (DTI) clarified white matter structural integrity and orientation, and functional MRI led to enhanced understanding of neural circuits of ADS, demonstrating areas of cortical activation and connectivity deficits. Recently, abnormalities in default mode network (DMN) were identified, a network particularly associated to self-referential processing and social cognitive function. Literature suggests that ASD individuals present DMN structural and functional organization deficits, aberrancies in key node of DMN and their interactions that lead to abnormalities in integration of information and impairments in attend to certain stimuli.

With this work we intend to contribute to a bigger integration between neurosciences and clinical manifestations on ASD comprehension, which might have a relevant impact in early diagnosis and interventions.

Resumo

As doenças do espectro do autismo (DEA) caracterizam-se por alterações na comunicação social e nos comportamentos sensorio-motores, que se instalam precocemente na vida e estão associados a uma etiologia multifatorial e heterogénea. Até aos dias de hoje são muitos os estudos que se dedicaram ao estudo e compreensão das DEA em termos genéticos e das neurociências, o que permitiu a descoberta de fatores ambientais e genéticos intimamente relacionados com esta perturbação; conduziu às várias alterações

dos critérios de diagnóstico e permitiu aumentar a eficácia dos rastreio e reconhecimento desta perturbação. O objetivo deste trabalho foi uma revisão e síntese atualizada dos principais contributos das neurociências para a compreensão destas perturbações. A metodologia usada foi a de uma revisão não sistemática da literatura relevante da última década, através de uma pesquisa na PubMed com as seguintes palavras-chave “Autism Spectrum Disorders”, “Neuroimaging”, “Default Mode Network”, “Neurobiology”. Desde o aparecimento da ressonância magnética foi possível um maior esclarecimento relativo à neurobiologia do autismo. Estudos iniciais verificaram um crescimento cerebral precoce exacerbado, bem como anomalias na matéria cinzenta e branca corticais em indivíduos com autismo. A imagem por tensor de difusão elucidou a integridade estrutural e orientação da matéria branca, e as técnicas de RM funcional aumentaram a compreensão dos circuitos neuronais das DEA, evidenciando áreas de ativação cortical disfuncional e alterações da conectividade. Recentemente, foram ainda identificadas alterações na *default mode network*, uma rede particularmente associada a atividade mental de autorreferenciação e função cognitiva social. Verifica-se que indivíduos com autismo apresentam uma alteração da organização estrutural e funcional da DMN, disfunções nos seus *key nodes* e nas suas interações que conduzem a uma integração deficitária da informação e défices na resposta a certos estímulos.

Com este trabalho procura-se contribuir para uma maior integração entre as neurociências e a clínica na compreensão das doenças do espectro do autismo, o que poderá ter um impacto importante no diagnóstico precoce e intervenção terapêutica

Palavras chave: doenças do espectro do autismo; neuroimagiologia; default mode network; neurobiologia.

Key words: autism spectrum disorders; neuroimaging; default mode network; neurobiology.

O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.

Índice

1) Introdução.....	6
2) Doenças espectro autismo (DEA)	8
2.1) Classificação/Diagnóstico	8
2.2) Fatores de risco ambientais	10
3) Aspectos Neurobiológicos nas DEA.....	11
4) Neuroimagemologia.....	13
4.1) Achados Estruturais.....	13
4.2) Achados Funcionais e de Conectividade Intrínseca	16
5) Default Mode Network e as DEA	17
5.1) Nas DEA.....	19
5.2) Alterações Estruturais da DMN nas DEA	20
5.3) Alterações da DMN através de RMf em repouso e <i>task-based</i>	20
5.4) Disfunção da DMN no contexto de alterações da Rede de Saliência (RS) nas DEA	22
6) Discussão e Conclusões	23
7) Bibliografia	26

1) Introdução

O termo “autismo” foi utilizado pela primeira vez pelo psiquiatra suíço, Eugen Bleuler, em 1908, para descrever uma dimensão clínica observável em doentes esquizofrênicos. Posteriormente, em 1943, Leo Kanner redefiniu o termo para descrever sintomas de isolamento social e alterações da linguagem em crianças sem esquizofrenia ou outras perturbações psicóticas, mas que apresentavam dificuldades em comunicar e interagir com o outro e exibiam comportamentos repetitivos, bem como perda de interesse em atividades sociais. Em 1944, Hans Asperger identificou crianças com isolamento social, mas sem as anomalias linguísticas típicas dos autistas. Isto levou ao diagnóstico de novas perturbações *autistic-like*, conhecidas posteriormente como Síndrome de Asperger[1],[2],[3].

Em 2012, a WHO estimou que a prevalência das Doenças do Espectro do Autismo (DEA) é cerca de 1%, com uma estimativa mais recente de 1-5% nos países desenvolvidos [4]. Desde o início da sua descoberta, o termo autismo e as características que envolve, tem vindo a sofrer várias alterações. Atualmente, estão mais firmemente estabelecidas como uma perturbação do desenvolvimento neuronal e denominam-se por Doenças do Espectro do Autismo, sendo definidas e classificadas no Manual de Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais, o DSM-V. A classificação do DSM-V verifica-se mais abrangente, permitindo uma descrição mais realista das crianças e da extensão dos desafios que enfrentam. A literatura sugere fortemente uma contribuição da componente genética, bem como de fatores ambientais, para o desenvolvimento da doença. Para além disso, existe evidência de associação entre algumas doenças genéticas e a presença de DEA [4].

Até aos dias de hoje, são já muitos os estudos que se debruçaram sobre as DEA. Todavia, não são conhecidos marcadores biológicos específicos. Não existem achados imagiológicos ou bioquímicos específicos ou definidores das DEA, o que significa que o diagnóstico é realizado com base na observação formal e informal do comportamento dos indivíduos.

A neuroimagem tem sido uma das abordagens mais aplicadas nas DEA, tendo trazido um crescente grau de conhecimento relacionado com estas perturbações. As técnicas utilizadas incluem o Eletroencefalograma (EEG), o Magnetoencefalograma, a Tomografia por Emissão de Positrões (PET), e a Ressonância Magnética (RM), a mais utilizada atualmente no estudo das DEA. A RM pode ser Estrutural (RME) ou Funcional (RMF), esta última realizada em estado de repouso ou durante uma tarefa. A RM tem sido

o método mais utilizado nos dias de hoje, e através dela observaram-se alterações a nível estrutural e da conectividade intrínseca que contribuirão para um maior entendimento, e poderão contribuir para o diagnóstico das DEA, e também para a implementação de intervenções precoces.

Nas interações sociais é essencial a compreensão do “eu” e do “outro” e ainda do contexto relacional. Especula-se que as dificuldades na interação social que os indivíduos com DEA experimentam possam estar relacionadas com processos cognitivos relacionados com o próprio e com a interpretação do estado mental dos outros. Neste âmbito, a Default Mode Network (DMN) surgiu como elemento chave na compreensão da disfunção social das DEA. A DMN caracteriza-se por ser um sistema *core* para o processamento do “eu” e do “outro”, cuja atividade é variável consoante um indivíduo se encontre em repouso ou a realizar uma tarefa, como iremos explorar mais à frente.

Este trabalho teve como objetivo uma revisão e síntese das principais alterações que sucederam ao longo dos anos nas DEA, investigar sobre novos contributos e inovações, nomeadamente ao nível dos aspetos neurobiológicos, e em particular, dos aspetos neuroimagiológicos mais recentes, e perceber de que forma estão implicados na abordagem futura destas perturbações. A metodologia usada foi a de uma revisão não sistemática da literatura acerca das evidências mais relevantes da última década sobre este tema através do motor de busca *PubMed* utilizando as seguintes palavras-chave “Autism Spectrum Disorders”, “Neuroimaging”, “Default Mode Network”, “Neurobiology”.

Com este trabalho procura-se contribuir para uma maior integração entre as neurociências e a clínica na compreensão das doenças do espectro do autismo, o que poderá ter um impacto importante no diagnóstico precoce e intervenção terapêutica

2) Doenças espectro autismo (DEA)

2.1) Classificação/Diagnóstico

O autismo caracteriza-se por uma comunicação social limitada e comportamentos sensorio-motores limitados. O diagnóstico é feito com base na observação de alterações comportamentais, e de acordo com a versão mais recente do Manual de Diagnóstico e Estatística de Perturbações Mentais, o DSM-5, porque não existem biomarcadores para o diagnóstico da doença [1],[2],[5],[6]. Atualmente existe um único espectro relativo às doenças do espectro do autismo (DEA), que se baseiam em dois domínios, o domínio da comunicação e interação social, e o domínio dos comportamentos sensorio-motores restritivos, repetitivos e não usuais. Para o diagnóstico das DEA, um indivíduo deve mostrar dificuldades, presentes ou passadas, em cada um dos três subdomínios da comunicação, e deve ter, presentemente, ou já ter tido no passado, dificuldade em dois dos quatro comportamentos sensorio-motores (ver Tabela 1) [2],[5]. Dado o diagnóstico ser baseado em comportamentos e não em aspetos biológicos, diagnosticar formalmente uma criança antes dos três anos é um desafio [6].

Atualmente, o DSM-5 reconhece que as DEA podem ser acompanhadas por outras doenças, nomeadamente doenças genéticas (ex: Síndrome do X frágil) ou doenças psiquiátricas [2],[5].

Para além da classificação presente no DSM-5, existem outros instrumentos que permitem um diagnóstico mais precoce, nomeadamente o STAT (Screening Tool for Autism in Toddlers and Young Children, uma observação de 20 min) e o ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule, uma observação de 45 minutos, disponível em diferentes formatos, desde os 12 meses de idade à idade adulta) [1],[5].

Nos dias de hoje, as ferramentas utilizadas para o diagnóstico das DEA permitem que se diagnostiquem, precocemente, a maioria dos indivíduos que sofrem desta perturbação, o que também ocorre nos casos em que os sintomas de DEA são claros. Isto leva a que a proporção de indivíduos em que se faz diagnóstico de DEA na idade adulta seja baixa. De um modo geral, estes adultos podem apresentar comorbilidades do foro psiquiátrico. No entanto, não costumam apresentar défices intelectuais acentuados, falam, mesmo que poucas palavras, são relativamente autónomos, e trabalham, necessitando apenas de algum apoio diário [5].

Relativamente ao rastreio de DEA, as ferramentas utilizadas são o M-CHAT (Modified Checklist for Autism in Toddlers), e, menos frequentemente, o CSBS (Communication

and Symbolic Behavior Scales) [5],[7]. O M-CHAT é um questionário aplicado a crianças entre os 18 e os 30 meses de idade e pode ser realizado pelos pais das crianças, permitindo identificar indivíduos com risco aumentado de desenvolver DEA. Aos indivíduos de risco aumentado é aplicado a ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule), que se caracteriza por ser uma observação semiestruturada, correlacionada com os critérios do DSM-V, para diagnosticar sintomas da DEA. Para além da ADOS, pode realizar-se a Entrevista de Diagnóstico do Autismo (ADI), que é dirigida aos pais e procura avaliar a gravidade dos sintomas [8]. Contudo, não existe evidência de que intervenções precoces alterem os resultados posteriores. Na generalidade, não é possível medir os fatores que predizem resultados [5].

A procura de biomarcadores para a deteção precoce das DEA é crescente e representa um grande desafio na atualidade devido à diversidade na apresentação das DEA. Procura-se que os biomarcadores sejam simples e que possam ser implementados nas consultas de acompanhamento das crianças [6].

Tabela 1. Sinais e sintomas de perturbações do espectro do autismo de acordo com o DSM-5

Défices persistentes na comunicação e interação social em múltiplos contextos, manifestados por:

- Défice na reciprocidade social-emocional (aproximação social anormal, falha em conversa normal, ou partilha de interesses, emoções ou afeto reduzida)
- Défices em comportamentos comunicativos não-verbais (ex: comunicação verbal e não verbal pouco integrada, anomalias no contacto visual e na linguagem corporal, défices em perceber e usar gestos)
- Défices no desenvolvimento, manutenção e compreensão das relações (ex: dificuldade em ajustar comportamento nos diversos contextos sociais, ou dificuldades em participar em brincadeiras imaginativas ou em fazer amigos)

Padrões de comportamento, interesses ou atividades restritivos e repetitivos, manifestados por:

- Movimentos motores, uso de objetos ou discurso repetitivos ou estereotipados (ex: estereotipias motoras simples, alinhar brinquedos ou lançar objetos)
- Insistência na uniformidade, adesão a rotinas inflexíveis ou padrões ritualizados de comportamento verbal e não verbal (ex: aflição extrema em pequenas mudanças, dificuldades com mudanças, ou padrões de pensamento rígidos)
- Interesses restritivos e fixos anormais relativamente a intensidade ou foco (ex: ligação forte ou preocupação forte com objetos não usuais)
- Hiper-reatividade ou hipo-reatividade a sinais sensoriais, ou interesse não usual em aspetos sensoriais do ambiente (ex: indiferença aparente à dor ou temperatura, ou resposta adversa a sons ou texturas específicas)

2.2) Fatores de risco ambientais

Várias revisões sistemáticas e meta análises descreveram fatores pré-natais, perinatais, e fatores relacionados com dieta materna e estilo de vida, associados a um maior risco de DEA. A idade materna avançada (>40 anos), idade paterna avançada (>50 anos) e gravidezes com intervalos <24 meses, foram associados, independentemente, a um risco maior de a criança vir a apresentar DEA. Fatores durante a gravidez, incluindo condições metabólicas maternas, aumento de peso, hipertensão arterial (HTA) [5], e outros fatores mais específicos (admissão materna por infecções bacterianas ou virais, doenças auto-imunes) [5],[9], estão também associados a um risco moderadamente aumentado de DEA e atraso do desenvolvimento. Para além destes, verificou-se que fatores como o Parto Pré-Termo (<32 semanas), baixo peso ao nascer (<1500g), classificação de Leve ou Grande para a Idade Gestacional, estão independentemente associados a um aumento do risco de DEA. Contudo não se sabe se são fatores causais ou apenas marcadores de risco.

Como fatores associados a diminuição do risco de DEA e défices gerais do desenvolvimento, temos os suplementos de ácido fólico [5].

O diagnóstico das DEA é uma realidade crítica, pois não existem marcadores biológicos específicos. O diagnóstico é clínico, baseado na observação formal e informal do comportamento, e não em achados radiográficos ou bioquímicos [4].

Alguns estudos identificaram condições com uma forte associação às DEA, nomeadamente, Síndrome do X frágil [3],[9],[10], Síndrome de Down, muito baixo peso ao nascer, também condições neurológicas como o síndrome de Rett [4] e ainda neurofibromatose tipo 1 e esclerose tuberosa [3],[9].

Uma grande proporção das crianças com DEA apresentam outras perturbações médicas, psiquiátricas ou neurológicas, que incluem a perturbação de défice de atenção e hiperatividade (PDAH), depressão, ansiedade, síndrome de Tourette, perturbação bipolar e esquizofrenia. De maior relevo, as PDAH e as DEA apresentam diversas características em comum, como défices de atenção, impulsividade, predisposição genética, e a ocorrência concomitante de ambas as perturbações é muito frequente. Todavia não é conhecida a existência de substratos biológicos ou vias neuronais comuns. Gostaria ainda de realçar a esquizofrenia de início na infância (COS – *childhood-onset schizophrenia*), que se caracteriza por uma forma grave e rara de esquizofrenia, e manifesta-se por défices no desenvolvimento social, motor, linguagem e aprendizagem. Investigações recentes sobre esta perturbação observaram que uma parte significativa dos doentes apresentavam

sintomas autísticos anos antes do início da esquizofrenia [2].

Adicionalmente, estudos verificaram um risco aumentado de desenvolver DEA em indivíduos com irmãos com DEA [10] ou pais que foram diagnosticados com psicose esquizofrenia-like ou perturbação afetiva [2],[10].

3) Aspectos Neurobiológicos nas DEA

Atualmente, as DEA são descritas como um resultado de um desenvolvimento cerebral atípico, que posteriormente originam os comportamentos atípicos [5],[6]. Hipoteticamente, estas alterações ocorrem durante uma janela crítica do desenvolvimento, que poderia permitir uma intervenção precoce. Esta hipótese potencia a procura de indicadores biológicos ou neuronais que permitam o seu diagnóstico [6].

Muito recentemente verificou-se que a DMN se apresenta disfuncional em indivíduos com DEA. A DMN é uma rede composta por diferentes regiões cerebrais e caracteriza-se por estar intimamente relacionada com o processamento cognitivo social, processamento relativo ao próprio e emocional, entre outros, que estão alterados nas DEA, como será desenvolvido posteriormente.

Verifica-se que as alterações observadas nas DEA têm na sua base influências genéticas [1],[3],[11], patologia neuronal, alterações da estrutura e função cerebral, da natureza imunológica, entre outras [11]. Estudos indicam que as DEA são uma perturbação com algum padrão hereditário, tendo sido já identificados alguns genes que representam risco de transmissão das DEA, mas não existe um locus único [3],[11]. Contudo, a heritabilidade não se verifica em todos os casos. Verificaram-se alterações em genes responsáveis pelos mecanismos sinápticos; migração, crescimento e diferenciação neuronal; genes de regulação e estrutura celular; neurotransmissão inibitória e excitatória, mais especificamente ao nível de recetores do ácido gama-aminobutírico (GABA) e glutamato [11],[12],[13], observando-se uma diminuição da expressão do GABA no córtex frontal superior, córtex parietal e cerebelo; entre outros [11].

Especula-se sobre a possibilidade de que um desequilíbrio excitatório/inibitório (desequilíbrio E/I) possa ser o responsável por desencadear alterações nos processos sensoriais, sociais e afetivos nas DEA. Deduz-se que este desequilíbrio ocorre devido a modificações de expressão das vias inibitórias moduladas pelo GABA, e que isso conduzirá a uma alteração na sinalização cerebral local e global, com alterações na modulação de comportamentos flexíveis e orientados por objetivos [9],[13],[14]. Estas alterações ocorrem precocemente no desenvolvimento cortical, mantendo-se

posteriormente, e deverão conduzir ao desequilíbrio E/I e conectividade cerebral alterada nas DEA [14]. Num modelo animal observou-se uma fração E/I GABA aumentada no córtex pré-frontal medial (mPFC, um núcleo pertencente à DMN, explorado adiante) do roedor, que se associa a défices da função social, consistente com a hipótese de que o desequilíbrio E/I na DMN pode contribuir para alterações na função social nas DEA [14]. É também relatada, no cerebelo, a presença de estruturas minicolunares anormais, anomalias, nomeadamente do volume cerebelar, número e tamanho reduzido dos neurónios de Purkinje [11],[15], e defeitos moleculares.

No que se refere à neuroinflamação e regulação endócrina, estudos observaram também um estado próinflamatório nas DEA [11],[13], stress oxidativo crónico e ainda níveis baixos de oxitocina [11].

Existe um padrão de crescimento aumentado do volume cerebral, com uma alteração da conectividade nas crianças com DEA, em comparação com crianças de desenvolvimento típico [5],[11],[15]. Verifica-se uma subconectividade global e uma sobreconectividade local. Estas alterações conduzem a diferenças na sensibilidade ao ambiente e nos estilos de aprendizagem, culminando em perfis heterogéneos nos indivíduos com DEA [5],[11]. Recentemente fala-se do sistema de neurónios espelho, envolvendo o lobo parietal, córtex pré-motor, insula e córtex cingulado anterior. e especula-se que esteja envolvido na aprendizagem por imitação [5],[13],[16]. Os neurónios espelho são células que se encontram ativadas durante a realização e observação de uma ação [9]. Adicionalmente, permitem o reconhecimento e compreensão das ações motoras dos outros, e estão envolvidas na regulação de tarefas sociais, emocionais e cognitivas, facilitando a empatia e os estados emocionais [13],[9]. Pensa-se que esta rede seja responsável pelo bocejo contagioso, que as crianças com DEA apresentam em muito menor número [13]. A literatura recente sugere que a disfunção desta rede possa estar relacionado com os défices cognitivos e sociais presentes nas DEA [13],[9].

A rede de neurónios espelho parece estar intimamente ligada à Teoria da Mente, que se caracteriza pela capacidade de interpretar, explicar e predizer o comportamento de outra pessoa através da atribuição de estados mentais cognitivos e afetivos, como desejos, crenças e intenções e emoções, a outras pessoas [1],[17],[18]. Para compreendermos e simularmos a mente do outro é essencial recorrermos às nossas experiências e colocarmos-nos na situação dos outros. Torna-se essencial uma projeção do próprio nos processos de teoria da mente que, como veremos adiante, se encontram alterados nos indivíduos com DEA [17],[18].

4) Neuroimagemologia

Ao longo dos tempos a neuroimagemologia surgiu como uma abordagem que permitiu a crescente compreensão das alterações presentes nas DEA. Os métodos utilizados foram evoluindo. Vários estudos utilizaram o Eletroencefalogram (EEG) e Magnetoencefalograma (para a observação de flutuações na atividade cerebral) e a tomografia por emissão de positrões (PET scan – que permitia a avaliação de alterações metabólicas). Atualmente o método mais utilizado será a Ressonância magnética (RM) estrutural (RMe), dedicada ao estudo das alterações estruturais, e a RM funcional (RMf) para a avaliação de alterações na atividade cerebral na realização de tarefas e em repouso, baseando-se nas diferenças nas imagens de contraste dependentes do nível de sangue oxigenado [19],[20].

As perturbações do espectro do autismo são caracterizadas por dificuldades nas interações sociais, défices de comunicação e interesses e comportamentos com padrões restritos e repetitivos. Estudos da neuropsicologia identificaram diversas diferenças em particular no processamento sensorial, perturbações da função executiva e capacidade reduzida para apreciar os estados mentais dos outros. No entanto, as alterações na função cerebral que dão origem a estas perturbações só foram reconhecidas muito recentemente. A ressonância magnética funcional (RMF) é o método que mais tem contribuído para a compreensão destas alterações. A RMF explora as diferenças nas propriedades ferromagnéticas do sangue oxigenado e desoxigenado para produzir uma medida indireta da atividade neuronal.[21]

4.1) Achados Estruturais

Os sintomas autísticos e traços típicos manifestam-se habitualmente durante a infância precoce. Existe consenso de que o início e progressão dos sintomas autísticos é acompanhado por diferenças na anatomia e conectividade cerebral [22].

Existe evidência que sugere que as diferenças anatómicas no cérebro de indivíduos com DEA manifestam-se nos primeiros 2 anos de vida, antes dos sintomas serem tipicamente observados [22].

O achado estrutural mais consistente é o crescimento cerebral precoce exacerbado, caracterizado por um volume cerebral total, em média, significativamente maior em crianças que desenvolvem DEA, em comparação com crianças de desenvolvimento típico [23],[24],[25] e que diverge do típico entre os 6 e os 12 meses de idade [23], [26]. Em

1943, Leo Kanner notou a presença de cabeças relativamente grandes em algumas das crianças que caracterizou como autistas. Considerando as observações originais de Kanner, os investigadores começaram a investigar o perímetro cefálico como meio de determinar se os indivíduos com autismo apresentam macrocefalia [24].

O aumento precoce do cérebro nas DEA é acompanhado por um aumento significativo do perímetro cefálico, o que persiste até aos 5-6 anos, após o qual, geralmente, não se observam aumentos de volume [22],[24],[27]. É necessário realçar que um crescimento cerebral precoce exacerbado significativo não é observado em todos os indivíduos com DEA. Existe um grande grau de heterogeneidade entre indivíduos com DEA, e é ainda incerto se a macrocefalia ocorre apenas num subgrupo homogéneo de indivíduos com DEA ou se é indicativo de uma tendência mais geral ou um traço. Apesar de alguns estudos mostrarem evidência de um aumento precoce no cérebro nas DEA, é essencial ter em consideração a diversidade interindividual e variabilidade que existe normalmente na população [22],[24].

Um outro achado presente nos indivíduos com DEA é o aumento no volume cerebral nos lobos temporal e frontal, maior espessura cortical (CT-cortical thickness) no lobo frontal, área de superfície (SA) e índice de girificação (GI) globalmente aumentados [25], aumento do LCR [23],[25] e volume do ventrículo lateral, assim como diminuição do volume do corpo caloso. [25] Contudo, outros estudos observaram um aumento significativo na área e espessura do corpo caloso em crianças com DEA rastreados aos 6 meses de idade [22], que estaria associado a comportamentos repetitivos [23], pelo que os achados são inconclusivos [20].

Para além disto, identificam-se frequentemente diferenças de volume da matéria branca e cinzenta, sendo mais frequente a presença de diferenças na matéria cinzenta [23], que podem variar ao longo da vida [20]. Contudo, estudos realizados durante o primeiro ano de vida reportam maioritariamente perturbações precoces na formação de circuitos neuronais da substância branca do que perturbações no desenvolvimento da substância cinzenta. Um estudo realizado por Wolff et al. (2012) através de imagem por difusor de tensão (DTI), observou que a substância branca demonstra perturbações do seu desenvolvimento em crianças de 6 meses com o diagnóstico de autismo confirmado aos 2 anos [22].

O crescimento cerebral exacerbado não é uma característica uniforme nas DEA. Achados até à data convergem numa descrição do timing e, potencialmente, do mecanismo subjacente a um processo patogénico culminando nas DEA [23].

E alguns descrevem ainda características cerebelares atípicas [23], nomeadamente volume do cerebelo e vérmis cerebelar reduzido [25], mas não se percebe o quão associado está com o perturbação [23].

Apesar de vários estudos convergirem em diversos achados, ainda são observadas divergências, nomeadamente no que diz respeito ao desenvolvimento longitudinal dos indivíduos com DEA. Não é consensual se apresentam um declínio acelerado ou uma paragem do desenvolvimento do volume cerebral e espessura cortical longitudinalmente. Não é consensual a presença de alterações de volume de substância branca, que podem ser avaliadas através da RM estrutural (RME) ou de RM de difusão (mais específica para avaliar a microestrutura cerebral e avaliar alterações de conectividade) [25].

Vários estudos identificaram diferenças precoces em estruturas subcorticais e outras não-cerebrais [23]. A amígdala apresenta um papel na função social e comunicativa, e alguns estudos observaram um crescimento exacerbado da mesma em crianças com DEA [12],[22],[23]. Contudo, no geral, os achados relativos a alterações de volume da amígdala são variáveis [1],[23]. Relativamente ao volume do hipocampo, gânglios basais e tálamo, vários estudos observaram alterações [23], que são também inconsistentes, refletindo mais uma vez a heterogeneidade das DEA [20],[25].

Existe, no geral, uma correspondência entre as bases neuroanatómicas das DEA e os défices funcionais característicos do fenótipo clínica dos DEA.

As diferenças neuroanatómicas não são únicas nem causais das DEA. Existe uma sobreposição entre regiões cerebrais que medeiam sintomas particulares nas DEA e sistemas neuronais associados a sintomas semelhantes em outras perturbações psiquiátricas. Por exemplo, é possível observar um aumento de volume e taxa de crescimento no núcleo caudado nos DEA, que poderá estar associado à gravidade dos comportamentos repetitivos. Sabe-se também que o circuito fronto-estriatal medeia comportamentos obsessivos e compulsivos noutros perturbações [22].

Apesar destes achados são necessários outros estudos para estabelecer quando ocorrem os primeiros desvios da trajetória típico do desenvolvimento cerebral, que aspetos particulares da arquitetura cortical são mais afetados, quais são os mecanismos neurobiológicos que conduzem ao crescimento exacerbado [22].

A definição de biomarcadores estruturais é bastante relevante, pois a RME apresenta potencial de realização de diagnóstico precoce das DEA, algo que beneficiaria a implementação de intervenções comportamentais e de desenvolvimento precoces em crianças com DEA, melhorando em parte alguns dos défices principais observados nesta

perturbação [25].

Existe um problema de replicação nos diversos estudos que utilizaram RM para estudar as DEA, nomeadamente, grupos heterogêneos de idades e QI, protocolos de imagiologia díspares, movimento dependente do sujeito, efeitos de género ou variações e limitações na metodologia de análise.

4.2) Achados Funcionais e de Conectividade Intrínseca

É já sabido que é característico das DEA a presença de défices na comunicação social, interação social, e comportamentos restritivos. A heterogeneidade da neuroanatomia e sintomas clínicos das DEA, ainda não apresenta uma etiologia definida. No entanto, vários estudos sugerem que resulte de uma interação entre fatores genéticos e ambientais. Apesar de existir literatura sobre esta temática, os resultados são algo discrepantes, o que torna difícil identificar a natureza e forma das alterações na morfometria estrutural da substância cinzenta e nas redes funcionais intrínsecas nas DEA [20].

A imagiologia por tensor de difusão (DTI) é um tipo de RM não invasiva, e representa um método muito utilizado para estudar a conectividade da substância branca [4],[28], e analisar a sua microestrutura [4]. A DTI, que utiliza a Anisotropia Fracional (FA), mede a difusão das moléculas de água como função de direção, sendo influenciada pelo espaçamento, orientação e densidade de microestruturas. Caso existam alterações nesta última, pode haver alteração da difusão que reflete as diferenças na conectividade cerebral [4]. Contudo, os resultados por tratografia baseada em tensão têm sido classificados como pouco confiáveis, pelo que, são sugeridos outros métodos para avaliação das vias da substância branca com outra precisão.

Apesar do número de estudos sobre a conectividade intrínseca ter vindo a aumentar, são utilizadas diferentes metodologias e equipamentos, o que realça a importância das abordagens meta-analíticas rigorosas [29].

Até agora, as revisões sobre a conectividade intrínseca funcional nas DEA sugerem a presença de padrões anormais de ativação da rede na DMN em repouso, bem como a presença de alterações na rede de saliência e na rede de controlo de tarefas frontoparietal. Além disso, achados de subconectividade nas DEA podem estar relacionados com uma variabilidade temporal intra-individual [20],[29].

Atualmente, é desafiante tirar conclusões sobre a conectividade funcional nas DEA através da literatura existente sobre RMF em estado de repouso [19],[30],[31]. Muitos dos estudos revistos relatam a presença de sub e sobreconectividade nos DEA, o que

direciona para a presença de uma conectividade difusa nas DEA [19],[30],[31]. A literatura relata que as variações de conectividade dependem do tipo de redes analisada, se locais ou globais [19].

Muitos estudos verificam a presença de anomalias cerebrais nos DEA, mas é ainda inconsistente quais as regiões cerebrais ou qual a direção das alterações que originam essas anomalias[29],[30]. Contudo, é consensual que existem padrões e estruturas cerebrais identificáveis através da RM em indivíduos com DEA, francamente diferentes da população com desenvolvimento típico [32]. Adicionalmente, é sugerido que as DEA resultam de um desenvolvimento cerebral atípico que ocorre de forma progressiva e não abrupta [29].

A colaboração multidisciplinar, a definição de critérios transparentes e rigorosos, são pontos fulcrais para o estudo futuro das DEA [20]. Para além disso é também necessário que as contribuições da neuroimagem e de genotipia sejam classificadas em grupos mais homogêneos, através da caracterização de cada indivíduo num número de variáveis médicas e comportamentais [26]. Só assim será possível diminuir a heterogeneidade de achados que se observa atualmente nos estudos das DEA [20],[26].

5) Default Mode Network e as DEA

Foi em 1997 que se notou pela primeira vez um conjunto de áreas no córtex cerebral humano com atividade reduzida durante a realização de tarefas novas, tarefas não referenciadas ao próprio e durante tarefas com objetivo, em comparação com um grupo de controlo, em estado de repouso (p.e. olhos fechados ou fixação do olhar) [33].

O estudo das regiões cerebrais que compõem a Default Mode Network (DMN), iniciou-se através da ressonância magnética funcional (RMF), e posteriormente utilizou-se RMF em estado de repouso (RMFer) para caracterizar a organização das redes neuronais através dos sinais BOLD [34],[16]. As regiões da DMN, caracterizam-se por maior atividade quando a mente não se encontra ocupada com tarefas comportamentais específicas, e menor atividade durante a atenção focada no ambiente externo [17],[34].

Para além disso, observou-se que menor atividade da DMN está associada a desempenho com maior sucesso em tarefas cognitivas direcionadas por objetivos e conduzidas por estímulos, e que a desativação de regiões da DMN durante a codificação de informação nova melhora a recuperação da informação integrada. Da mesma forma, uma supressão menor da DMN está associada a processamento de estímulos menos eficiente durante lapsos de atenção. É sugerido que a supressão da DMN é funcionalmente importante.

Contudo a desativação de algumas partes da DMN pode depender das características da tarefa, o que permite dividir a DMN em núdulos/grupos que desativação indiscriminadamente (“DMN core”), e regiões que desativação dependendo da exigência da tarefa [34].

A DMN é grosseiramente dividido em três subgrupos major: o córtex pré-frontal medial (mPFC) [14]; o córtex cingulado posterior (PCC) e o precuneo adjacente [33],[16],[14] bem como o córtex parietal lateral (área de Brodmann 39, aproximadamente) [33], e ainda junção temporoparietal (TPJ), e hipocampo [17],[14].

Através da literatura existente, é possível verificar alguma sobreposição entre os núdulos core da DMN e as regiões cerebrais relacionadas com a cognição social, mais notavelmente o PCC, mPFC e TPJ [14],[16].

O mPFC compreende uma coleção de regiões contíguas e fortemente interconectadas no córtex préfrontal, nomeadamente o córtex frontal superior medial, frontopolar e orbital, e as porções anteriores do córtex cingulado. O mPFC divide-se ainda em mPFC ventral (vmPFC) e dorsal (dmPFC)

Mais especificamente, o vmPFC será uma região de receção de informação sensorial do mundo externo e da representação do corpo, atribuindo-se um papel relacionado com comportamento social, controlo de humor e guia motivacional. Estudos observaram que o estado emocional de um indivíduo tem um efeito direto no nível de atividade do vmPFC da DMN (indivíduos menos ansiosos mostraram maiores reduções de atividade do vmPFC, enquanto que os mais ansiosos mostraram pouca redução ou atividade ligeiramente aumentada) [17],[33].

O dmPFC é utilizado nos julgamentos referentes ao próprio. Em tarefas de julgamento auto-referencial acerca de imagens com valências emocionais, observou-se aumento na atividade do dmPFC com diminuição do vmPFC [17],[33], consistente com o facto de que tarefas que exigem atenção atenuam o processamento emocional [33]. Esta será a definição que apresenta maior consenso, existindo, no entanto, outras definições.

O PCC localiza-se entre o ramo marginal do sulco cingulado e o culco parieto-occipital e representa um ponto central funcional, altamente conectado com outras regiões [14],[35]. É sugerido que o PCC tenha um papel importante em tarefas de processamento do self e dos outros, que utilizem a memória autobiográfica, imaginar o futuro do próprio, avaliar e analisar o estado mental dos outros [17],[14],[35].

A TPJ localiza-se entre o córtex parietal inferior e o córtex temporal superior posterior. É uma região dedicada à codificação de informação “*other-relevant*”, incluindo estados

mentais, crenças, intenções e emoções dos outros, também conhecido como teoria da mente ou *mentalizing*, bem como está implicada na previsão dos comportamentos dos outros durante uma interação social [14],[17].

Um estudo verificou, através de RMFer, a existência de uma relação entre o hipocampo e estruturas de localização posterior da DMN, sensível às experiências que se acumulam ao longo de um dia, e que reinicia a cada dia. Mais especificamente, observaram uma variação diurna na rede de memória hipocampo-parietal, mais presente à noite e mais ausente de manhã [33].

Em suma, a DMN representa uma rede de interconexão forte e intrínseca, e encontra-se ativada durante tarefas de processamento mental social cognitivo, processamento autorreferencial [33],[14],[35], e autobiográfico, processamento emocional, recoleção de experiências anteriores [33],[14], mentalização/teoria da mente [14]. Além destas, associa-se ainda a estados como *mind-wandering*, processos de pensamento espontâneo, e julgamentos de valor subjetivos [14]. A atividade autorreferencial está geralmente em oposição à cognição dirigida por objetivos e orientada externamente [34].

A literatura sugere que as funções da DMN nunca são desligadas completamente, mas sim aumentadas ou diminuídas [33].

5.1) Nas DEA

Um dos achados mais relevantes dos últimos anos nas DEA é a presença de disfunção da DMN, relacionada em particular com alterações na cognição social, alterações no processamento de informação social relativa ao próprio e alterações na teoria da mente, que se refere à capacidade de inferir os estados mentais, crenças, intenções e emoções dos outros [14].

Através da literatura existente percebemos que a DMN, os seus *key nodes* e as interações entre eles e outras estruturas são essenciais na integração da informação sobre o próprio em relação ao outro, e também na capacidade de responder a estímulos socialmente relevantes. Para além disto, é cada vez mais consensual que os indivíduos com DEA apresentam alterações neste processamento e integração deste tipo de informações, e que estas alterações, por sua vez, conduzem posteriormente às dificuldades nas interações recíprocas e dedução/compreensão do estado mental do outro. Deste modo, a DMN surge como um sistema essencial para a compreensão das DEA [14],[36].

5.2) Alterações Estruturais da DMN nas DEA

Através de diferentes abordagens é possível perceber que a presença de alterações estruturais em regiões cerebrais da DMN está relacionada com os défices presentes nos indivíduos com estas perturbações. As alterações mais destacadas incluem alterações da espessura e volume cortical, e alterações da densidade da substância cinzenta. Contudo, as observações não são consensuais ao longo de todos estudos e existem variações, ao nível cerebral, ao longo da vida, em particular entre o PCC e o vmPFC.

Vários estudos observaram que o PCC e mPFC ventral apresentam uma espessura cortical maior nos indivíduos com DEA. Adicionalmente, a substância cinzenta no PCC apresenta alterações que estarão associadas à gravidade dos sintomas em crianças e adolescentes com DEA. Alterações no TPJ parecem associar-se aos défices na teoria da mente, observando-se, nas crianças com DEA, um sulco menos profundo no TPJ, e, nos adultos, um volume reduzido da substância cinzenta no TPJ.

São ainda relatadas outras alterações, nomeadamente, um aumento na espessura cortical inter-regional entre o PCC e o córtex retrosplenial, e o TPJ; e menor coerência estrutural e conectividade funcional entre o TPJ direito e o córtex préfrontal.

Apesar dos avanços nesta área são necessários estudos adicionais para podermos esclarecer com mais certeza as alterações efetivas na DMN e a sua associação aos défices nas DEA [14].

5.3) Alterações da DMN através de RMf em repouso e *task-based*

A conectividade funcional intrínseca pode ser medida em estado de repouso ou durante a realização de tarefas, através da RMf, o que tem sido largamente utilizado para o estudo dos DEA. A RMf em estado de repouso é ligeiramente mais utilizada devido a apresentar uma aquisição de dados mais fácil.

Através dos estudos com RMf-er, verificamos que a DMN é uma rede alterada nos DEA, cuja organização intrínseca alterada está associada aos défices sociais apresentados nos indivíduos com DEA [14],[37]. Por sua vez, a RMf *task-based* também evidencia ativação em nódulos específicos do cérebro social, incluindo regiões da DMN [14].

A literatura existente refere uma conectividade intrínseca aumentada entre os nódulos DMN nas crianças com DEA, e uma conectividade diminuída nos adolescentes e adultos com DEA. Mais uma vez, observamos resultados inconsistentes que neste caso se deverá, muito provavelmente, à heterogeneidade dos perfis de conectividade entre os nódulos

DMN, bem como a alterações no desenvolvimento.

Em indivíduos de desenvolvimento típico, a conectividade funcional intrínseca e a conectividade cross-network geralmente aumentam, ao longo da vida, nos núdulos da DMN, o que não é consistente nos indivíduos com DEA. É sugerido que exista uma alteração nas vias de conectividade global e no desenvolvimento de conexões intra e inter-rede, respetivamente [14],[37].

Verifica-se uma hiperconectividade entre o PCC e o lobo temporal medial e lateral, e hipoconectividade entre as sub-regiões da DMN, sendo que a hiperconectividade do PCC estaria associada aos défices de comunicação social nas crianças com DEA [14],[37].

De uma forma geral, as crianças com DEA apresenta mais frequentemente uma hiperconectividade intra-rede na DMN, em particular entre o PCC e mPFC, hipoconectividade entre os núdulos DMN e outros sistemas funcionas, hiperconectividade local nos núdulos DMN [14],[36]. Estas alterações de conectividade dos núdulos DMN estarão muito proximamente relacionadas com as perturbações de autorreferenciação e processos de mentalização. Por outro lado, a menor conectividade intrínseca entre a DMN e outros sistemas funcionais poderá estar relacionada com a dificuldade na monitorização e resposta a estímulos da Rede Saliência, que será melhor definida adiante.

Dos estudos realizados nesta área, verifica-se que em tarefas que requisitam julgamento do próprio versus outros, o PCC e o mPFC apresentam uma menor ativação, bem como uma menor conectividade entre ambos em indivíduos com DEA. Um estudo verificou uma ativação preferencial do mPFC ventral durante tarefas de julgamento relacionadas com o próprio em adultos de desenvolvimento neuronal típico, mas não com DEA. No geral, estas estruturas aparentam ter padrões alterados na autorrepresentação nos DEA [14].

A teoria da mente está geralmente implicada em tarefas de visualização de imagens, animação ou histórias, bem como na compreensão das intenções dos outros e dos seus estados mentais, o que, segundo, alguns estudos com adultos com DEA, motiva a uma ativação diminuída do TPJ e mPFC dorsal [17],[14], sendo variável noutros estudos. Nas crianças parece existir uma menor ativação do mPFC dorsal, TPJ e ainda no PCC, enquanto que nos adolescentes existe uma maior ativação destas regiões. É importante realçar que muitos destes resultados foram observados apenas em adultos com DEA, pois a literatura relativa a investigações que utilizam RMf task-based e que estudam a conectividade intrínseca durante tarefas, é ainda diminuta e inconsistente, principalmente

em crianças (dificuldade no cumprimento de tarefas, movimento excessivo da cabeça). Pelo contrário, quando indivíduos com DEA (12-31 anos) tentam inferir o estado emocional dos outros (other-task) ou tentam julgar a sua própria resposta emocional (self-task), é verificada uma maior ativação do mPFC dorsal.

A literatura existente sugere que a função atípica na DMN se associa aos défices encontrados nos DEA. Verifica-se uma hipoativação da DMN, com menor ativação do mPFC ventral em tarefas de informação do self, do mPFC dorsal e TPJ durante tarefas relacionadas com o “outro”.

No que concerne a matéria branca (MB), sabe-se que existem vias de MB no cíngulo que ligam o mPFC ao PCC. Estudos de neuroimagem sugerem que, nas DEA, é possível observar alterações da Anisotropia Fracional no cíngulo, em crianças e adolescentes, bem como menor integridade das vias que ligam estruturas à DMN, em especial, o cíngulo. A maturação destas vias poderá ser atípica nos DEA. Todavia, ainda não está determinado de que forma o desenvolvimento imaturo das vias da DMN influencia as alterações na conectividade funcional presentes nos DEA [14].

5.4) Disfunção da DMN no contexto de alterações da Rede de Saliência (RS) nas DEA

A rede de saliência (RS), localiza-se na ínsula e córtex cingulado anterior e está implicada em processos de deteção de estímulos salientes (objetos ou palavras que se destacam no ambiente envolvente) e orientação de recursos para esses estímulos.

A DMN está conectada à RS e à rede executiva central (REC). Esta interação aparenta ser responsável por processos perceptivos e cognitivos relativos aos comportamentos sociais complexos. Deste modo, disfunções da DMN estarão presentes nas suas interações com outras redes.

Quando existem interações atípicas na RS, isto poderá resultar numa falta de compromisso com os estímulos socialmente relevantes, e assim contribuir para as disfunções dos DEA. Em modo particular, a menor ativação do PCC e mPFC da DMN nos DEA pode ser resultado de um fraco mapeamento de sinais socialmente relevantes.

Recentemente, observou-se uma hiperconectividade funcional na RS, REC, DMN e outros sistemas, o que pode traduzir um isolamento, e uma limitação das interações entre redes essenciais aos comportamentos sociais complexos. Adicionalmente há quem defende que esta conectividade entre redes poderá ter implicações importantes nos comportamentos adaptativos nas DEA [14].

6) Discussão e Conclusões

As DEA são perturbações muito conhecidas desde há vários anos, e bastante prevalentes na população mundial. É de interesse geral o estudo e compreensão desta patologia, de forma a permitir a utilização de novas estratégias e intervenções que possibilitem aos indivíduos, familiares e profissionais de saúde, lidar com essas perturbações da forma mais eficiente possível.

Ao longo dos anos, as neurociências têm sido as portadoras de mais conhecimento acerca do autismo, melhorando a compreensão da etiologia e mecanismos desta doença, e potenciando a investigação de biomarcadores que permitam um diagnóstico precoce das DEA, e, conseqüentemente, uma intervenção precoce, a fim de melhorarmos a qualidade de vida dos indivíduos com DEA e seus familiares.

No que diz respeito aos aspetos neurobiológicos destas perturbações, sabe-se atualmente que estas resultam de influências genéticas, imunológicas, alterações da estrutura e função cerebral, alterações no equilíbrio excitatório/inibitório e neurotransmissão, em particular do GABA e glutamato, e mais recentemente fala-se sobre variações na rede de neurónios espelho e teoria da mente.

A neuroimagem tem sido cada vez mais desenvolvida e aplicada ao estudo das DEA. Através dela existe hoje em dia uma maior e melhor compreensão e conhecimento acerca desta patologia. Verificaram-se alterações estruturais mais em particular um crescimento cerebral precoce exacerbado em grande parte das crianças com DEA, um aumento no volume cerebral nos lobos temporal e frontal, alterações da espessura cortical, área de superfície e índice, diferenças no volume da matéria branca e cinzenta. Todavia, não existe consenso e a replicação dos resultados é desafiante. Neste contexto, a RME parece apresentar potencial para a realização do diagnóstico das DEA, sendo de interesse acompanhar os progressos nesta área.

Através da RMF pudemos entender melhor as alterações que sucedem ao nível da conectividade funcional nos indivíduos com autismo, em particular, o funcionamento da DMN, de que forma esse funcionamento se encontra modificado nos indivíduos com DEA, em comparação aos indivíduos com desenvolvimento típico, e ainda a associação entre as alterações na DMN e os défices presentes nos DEA. Atualmente é possível dividir a DMN em subgrupos major: o córtex pré-frontal medial (mPFC) [14]; o córtex cingulado posterior (PCC) e o precuneo adjacente; o córtex parietal lateral; e ainda junção temporoparietal (TPJ), e hipocampo. Estes núcleos da DMN serão responsáveis por

processos designados como teoria da mente, processamento referencial ao próprio e aos outros, e alterações na cognição social, são aqueles que ativam núcleos da DMN em indivíduos de desenvolvimento típico. A presença de alterações estruturais e funcionais nos núcleos da DMN, os padrões de conectividade entre si e outras regiões cerebrais são em parte responsáveis pelos sintomas nas DEA, e pela alteração na integração de informação relativa ao próprio e aos “outros”. Todavia, muitos resultados não são consistentes entre os diversos estudos realizados, muito em parte devido à heterogeneidade de sintomas, de alterações neuronais, típicas destas perturbações, o que exige a realização de mais investigação que considere todas as variáveis que dizem respeito aos DEA.

Carlos Nunes Filipe apresenta no seu livro pequenas vinhetas de doentes que recebeu em consulta que refletem a diversidade de apresentação desta perturbação. Numa das vinhetas fala-nos de um doente de 12 anos com dificuldades escolares, dificuldades de interação social, isolamento social, rigidez de comportamentos e limitação de interesses, diagnosticado com DEA nesta idade. Estas conclusões desencadearam o choro na mãe do menino, que lhe perguntou “porque cai chuva dos teus olhos, mãe?”, por não entender o significado do estado da mãe. A utilização da palavra “chuva” leva-nos a considerar a dificuldade de contextualização e de acesso ao conteúdo semântico da linguagem verbal. No campo da restrição de interesses e, como exemplos, temos um indivíduo que faz armas com lego técnico apesar da complexidade técnica da sua construção; um outro doente que passava horas em frente à televisão a fazer *zapping* para ver os noticiários; outro que colecionava e memorizava boletins meteorológicos relacionando datas, entre outros [1]. Considerando os conhecimentos discutidos ao longo deste trabalho, percebemos como seria excepcional a possibilidade de avaliarmos os processos de teoria da mente no menino que não entendia o porquê de a sua mãe estar a chorar, e as alterações ao nível da DMN, bem como as suas conexões locais e globais nos indivíduos com interesses restritos; como seria interessante avaliarmos a presença de alterações genéticas e dos componentes neurobiológicos. É através da aplicação da teoria na prática que percebemos o impacto que pode ter na vida destas pessoas e na vida daqueles que as rodeiam. É isso que nos impele a querer saber mais.

Apesar dos progressos e do crescente conhecimento relativo às DEA, a descoberta de biomarcadores para o diagnóstico permanece um desafio. Torna-se emergente a necessidade de aprofundarmos o conhecimento sobre os padrões da conectividade cerebral funcional e estrutural, sobre as interações a nível global e local, para melhor

compreendermos o processamento de informação do cérebro com DEA e para que seja possível a aplicação de intervenções comportamentais mais dirigidas e específicas. É importante identificarmos subtipos biológicos alvos de intervenção individualizados para a aplicação de intervenções precoces que diminuam os défices presentes nas crianças com DEA.

Será também de interesse a realização de estudos longitudinais, que apliquem metodologias e critérios uniformes a fim de reduzirmos a heterogenia de resultados que se observa atualmente.

É relevante procurar como é que as alterações neuroimagiológicas podem ser aplicadas para o diagnóstico e intervenção nesta perturbação. As alterações estruturais que se observam poderão no futuro estar melhor definidas e tornar possível um diagnóstico mais precoce desta perturbação. As particularidades das DEA, o facto de cada indivíduo ser único, os padrões neuronais serem variáveis inter-individualmente, torna necessário que as intervenções sejam ajustadas e específicas para cada pessoa. Será interessante avaliar de que forma as intervenções influenciam os padrões neuronais, estrutural e funcionalmente, e de que forma os progressos conseguidos a nível comportamental e terapêutico se manifestam a nível neuroimagiológico.

De salientar a importância de que os profissionais de saúde que contactam com os indivíduos com autismo estejam informados e formados para que as intervenções aplicadas sejam o mais eficazes possível.

7) Bibliografia

- [1] Carlos Nunes Filipe, *Autismo conceitos, mitos e preconceitos*. Babel, 2012.
- [2] S. R. Sharma, X. Gonda, and F. I. Tarazi, “Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 190, pp. 91–104, 2018.
- [3] J. N. Constantino and T. Charman, “Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression,” *Lancet Neurol.*, vol. 15, no. 3, pp. 279–291, 2016.
- [4] E. Goldson, “Advances in Autism—2016,” *Adv. Pediatr.*, vol. 63, no. 1, pp. 333–355, 2016.
- [5] L. Campisi, N. Imran, A. Nazeer, N. Skokauskas, and M. W. Azeem, “Autism spectrum disorder,” *Br. Med. Bull.*, vol. 127, no. 1, pp. 91–100, 2018.
- [6] W. J. Bosl, H. Tager-Flusberg, and C. A. Nelson, “EEG Analytics for Early Detection of Autism Spectrum Disorder: A data-driven approach,” *Sci. Rep.*, vol. 8, no. 1, pp. 1–20, 2018.
- [7] S. B. Mukherjee, “Autism Spectrum Disorders — Diagnosis and Management,” *Indian J. Pediatr.*, vol. 84, no. 4, pp. 307–314, 2017.
- [8] O. Kerub, R. N. Ma, E. J. H. Msce, I. Menashe, N. D. Mph, and G. M. Mha, “Autism Spectrum Disorder : Evolution of Disorder Definition , Risk Factors , and Demographic Characteristics in Israel,” vol. 20, no. september, 2018.
- [9] M. Fakhoury, “Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis,” *Int. J. Dev. Neurosci.*, vol. 43, pp. 70–77, 2015.
- [10] K. Yates and A. Le Couteur, “Diagnosing autism/autism spectrum disorders,” *Paediatr. Child Heal. (United Kingdom)*, vol. 26, no. 12, pp. 513–518, 2016.
- [11] M. Parellada *et al.*, “The neurobiology of autism spectrum disorders,” *Eur. Psychiatry*, vol. 29, no. 1, pp. 11–19, 2014.
- [12] M. Fernández, I. Mollinedo-Gajate, and O. Peñagarikano, “Neural Circuits for Social Cognition: Implications for Autism,” *Neuroscience*, vol. 370, pp. 148–162,

2018.

- [13] K. Yenkovyan, A. Grigoryan, K. Fereshetyan, and D. Yepremyan, “Advances in understanding the pathophysiology of autism spectrum disorders,” *Behav. Brain Res.*, vol. 331, no. May, pp. 92–101, 2017.
- [14] A. Padmanabhan, C. J. Lynch, M. Schaer, and V. Menon, “The Default Mode Network in Autism,” *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging*, vol. 2, no. 6, pp. 476–486, 2017.
- [15] E. DiCicco-Bloom *et al.*, “The Developmental Neurobiology of Autism Spectrum Disorder,” *J. Neurosci.*, vol. 26, no. 26, pp. 6897–6906, 2006.
- [16] I. Molnar-Szakacs and L. Q. Uddin, “Self-Processing and the Default Mode Network: Interactions with the Mirror Neuron System,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 7, no. September, pp. 1–11, 2013.
- [17] W. Li, X. Mai, and C. Liu, “The default mode network and social understanding of others: what do brain connectivity studies tell us,” *Front. Hum. Neurosci.*, vol. 8, no. February, pp. 1–15, 2014.
- [18] C. Coelho, “Inteligência e a teoria da mente,” pp. 1–4, 2014.
- [19] J. V. Hull *et al.*, “Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: A review,” *Front. Psychiatry*, vol. 7, no. JAN, 2017.
- [20] E. P. K. Pua;, S. C. Bowden;, and M. L. Seal;, “Autism spectrum disorders- Neuroimaging findings from systematic reviews.pdf,” *Res. Autism Spectr. Disord.*, vol. 34, pp. 28–33, 2017.
- [21] R. C. M. Philip, M. R. Dauvermann, H. C. Whalley, K. Baynham, S. M. Lawrie, and A. C. Stanfield, “A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders,” *Neurosci. Biobehav. Rev.*, vol. 36, no. 2, pp. 901–942, 2012.
- [22] C. Ecker, “The neuroanatomy of autism spectrum disorder: An overview of structural neuroimaging findings and their translatability to the clinical setting,” *Autism*, vol. 21, no. 1, pp. 18–28, 2017.

- [23] J. J. Wolff, S. Jacob, and J. T. Ellison, “The journey to autism: Insights from neuroimaging studies of infants and toddlers,” *Dev. Psychopathol.*, vol. 30, no. 2, pp. 479–495, 2018.
- [24] K. A. Stigler, B. C. McDonald, A. Anand, A. J. Saykin, and C. J. McDougle, “Structural and functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders,” *Brain Res.*, vol. 1380, pp. 146–161, 2011.
- [25] A. M. Pagnozzi, E. Conti, S. Calderoni, J. Fripp, and S. E. Rose, “A systematic review of structural MRI biomarkers in autism spectrum disorder: A machine learning perspective,” *Int. J. Dev. Neurosci.*, vol. 71, no. August, pp. 68–82, 2018.
- [26] D. Fein and M. Helt, “Facilitating autism research,” *J. Int. Neuropsychol. Soc.*, vol. 23, no. 9–10 Special Issue, pp. 903–915, 2017.
- [27] C. Ecker, S. Y. Bookheimer, and D. G. M. Murphy, “Neuroimaging in autism spectrum disorder: Brain structure and function across the lifespan,” *Lancet Neurol.*, vol. 14, no. 11, pp. 1121–1134, 2015.
- [28] A. Crippa, G. Del Vecchio, S. B. Ceccarelli, M. Nobile, F. Arrigoni, and P. Brambilla, “Cortico-cerebellar connectivity in Autism Spectrum Disorder: What do we know so far?,” *Front. Psychiatry*, vol. 7, no. FEB, pp. 1–7, 2016.
- [29] K. Mevel and P. Fransson, “The functional brain connectome of the child and autism spectrum disorders,” *Acta Paediatr. Int. J. Paediatr.*, vol. 105, no. 9, pp. 1024–1035, 2016.
- [30] R. A. Müller and I. Fishman, “Brain Connectivity and Neuroimaging of Social Networks in Autism,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 22, no. 12, pp. 1103–1116, 2018.
- [31] L. E. Mash, M. A. Reiter, A. C. Linke, J. Townsend, and R. A. Müller, “Multimodal approaches to functional connectivity in autism spectrum disorders: An integrative perspective,” *Dev. Neurobiol.*, vol. 78, no. 5, pp. 456–473, 2018.
- [32] J. M. Mateos-Pérez, M. Dadar, M. Lacalle-Aurioles, Y. Iturria-Medina, Y. Zeighami, and A. C. Evans, “Structural neuroimaging as clinical predictor: A review of machine learning applications,” *NeuroImage Clin.*, vol. 20, no. August, pp. 506–522, 2018.

- [33] M. E. Raichle, “The Brain’s Default Mode Network,” *Annu. Rev. Neurosci.*, vol. 38, no. 1, pp. 433–447, 2015.
- [34] A. Anticevic, M. W. Cole, J. D. Murray, P. R. Corlett, X. J. Wang, and J. H. Krystal, “The role of default network deactivation in cognition and disease,” *Trends Cogn. Sci.*, vol. 16, no. 12, pp. 584–592, 2012.
- [35] C. G. Davey, J. Pujol, and B. J. Harrison, “Mapping the self in the brain’s default mode network,” *Neuroima*, vol. 132, pp. 390–397, 2016.
- [36] A. S. Nunes, N. Peatfield, V. Vakorin, and S. M. Doesburg, “Idiosyncratic organization of cortical networks in autism spectrum disorder,” *Neuroimage*, no. January, pp. 1–9, 2018.
- [37] S. J. Weng *et al.*, “Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders,” *Brain Res.*, vol. 1313, no. May, pp. 202–214, 2010.